

Richard A. Huthmacher

(„... qui pro veritate militat in mundo“,
fortiter in re, suaviter in modo)

FAKTEN, NICHTS ALS FAKTEN

SEMEL ATQUE ITERUM.

AUF NEUDEUTSCH: ONCE AGAIN:

**EINE PATENTSCHRIFT, DIE WIDERRECHTLICH
ABGELEHNT, EINE HABILITATIONSSCHRIFT, DIE
RECHTSWIDRIG NICHT ANGENOMMEN WURDE**

1. Auflage

verlag Richard A. Huthmacher

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

1. Auflage 2023

Copyright © 2023 by verlag RICHARD A. HUTHMACHER
Website: verlag.richard-a-huthmacher.de
Alle Rechte vorbehalten.

Covergestaltung: verlag RICHARD A. HUTHMACHER
Layout/Satz: verlag RICHARD A. HUTHMACHER

WARUM KEINE ISBN?

Im Nov. 2021 wurden mehr als 70 meiner Bücher verbrannt, will in digitaler Zeit meinen: im Internet, weltweit, gelöscht, de facto wurde ich vom nationalen und internationalen Buchhandel ausgeschlossen. Nun denn, publiziere ich fortan auf meiner Verlagswebsite: Veritas perdueat ad cognitionem et ad resistentiam cognitio. Auf dass der werte Leser durch Erkenntnis zur Wahrheit und durch Wahrheit zum Widerstand gelange: Sic semper tyrannis!

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Autors/Verlags unzulässig. Das gilt insbesondere für Veröffentlichung, Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Unbefugte Nutzungen, wie etwa Vervielfältigung, Verbreitung, Speicherung oder Übertragung, können zivil- oder strafrechtlich verfolgt werden.

Richard A. Huthmacher

(„... qui pro veritate militat in mundo“,
fortiter in re, suaviter in modo)

FAKTEN, NICHTS ALS FAKTEN

**SEMEL ATQUE ITERUM.
AUF NEUDEUTSCH: ONCE AGAIN:
EINE PATENTSCHRIFT, DIE WIDERRECHT-
LICH ABGELEHNT, EINE HABILITATIONS-
SCHRIFT, DIE RECHTSWIDRIG NICHT ANGE-
NOMMEN WURDE**

1. Auflage

verlag Richard A. Huthmacher

COLORANDI CAUSA EIN PAAR ANMERKUNGEN VORAB

Vor mehr als zehn Jahren habe ich ein Medikament zum Patent angemeldet ^{1 2 3}, das, innerhalb weniger Tage, die sog. „Corona-Pandemie“ – die nichts anderes war als ein (mittel-)schwerer grippaler Infekt – beendet hätte.

Woher jedoch meine „Weitsicht“? Zu einer Zeit, als weite Kreise der Bevölkerung noch nie den Namen „Corona“ gehört hatten, geschweige denn, dass sie sich eine „tödliche Seuche“, verursacht durch den Erreger eines grippalen Infektes, (auch nur im Entferntesten) vorstellen konnten.

Indes: Nach Vogelgrippe (H5N1, 2004) ⁴ und Schweinegrippe (Influenzapandemie A [H1N1]. 2009) ⁵ war offensichtlich, dass einschlägig interessierte Kreise „die große Pandemie“ geprobt hatten. Wiewohl ihre Versuche – letztlich relativ kläglich – gescheitert waren; zurück blieben die Opfer überflüssiger, mehr noch: in krimineller Absicht applizierter „Impfungen“.

Dennoch war (mir) klar, dass die Verantwortlichen aus diesem Scheitern lernen, dass sie die nächste PLANdemie (noch) besser vorbereiten und in Szene setzen würden. Aus eben diesem Grunde meldete ich mein Patent an. In der naiven Hoffnung, solcher Machenschaften dadurch zu wehren, wehren zu können.

¹ Verwendung von Diclofenac zur Verhinderung und Behandlung grippaler Infekte sowie durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome, <https://patents.google.com/patent/DE10201111944A1/un>, abgerufen am 12.06.2023

² WO2013030058A1/WIPO (PCT), <https://patentimages.storage.googleapis.com/b0/57/9d/315fd4e816082e/WO2013030058A1.pdf>, abgerufen am 12.06.2023; Abdruck in Anhang 2

³ Deutsches Patent- und Markenamt: Offenlegungsschrift
Aktenzeichen: 10 2011 111 944.6
Anmeldetag: 29.08.2011
Offenlegungstag: 28.02.2013.
<https://patentimages.storage.googleapis.com/96/4d/ed/5838d7da6f0be8/DE10201111944A1.pdf>, abgerufen am 12.06.2023; Abdruck in Anhang 1

⁴ Vogelgrippe H5N1, https://de.wikipedia.org/wiki/Vogelgrippe_H5N1, abgerufen am 12.06.2023

⁵ Influenzapandemie A (H1N1) 2009 (Schweinegrippe), https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemie/Pandemie_Node.html, abgerufen am 12.06.2023

Jedoch: Trotz eindeutiger Faktenlage, unbeachtlich nicht widerlegbarer Studienergebnisse wurde (namentlich) die prophylaktische Wirkung⁶ des zum Patent angemeldeten Medikaments in Abrede gestellt. Mit hanebüchernen „Begründungen“. Unbeachtlich des entsetzten Kopfschüttelns meiner Patentanwälte. Weshalb sich die Frage aufdrängt, ob Big-Pharma die Entscheidungsträger in den Patentämtern schmiert(e). Eine Frage, die der wertere Leser nach den Erfahrungen der „Corona-Zeit“ selbst beantworten möge.

Um meinen Patentanspruch – über die Ausführungen in der Patentschrift hinaus – theoretisch zu fundieren, verfasste ich zusätzlich eine Habilitationsschrift, die im Folgenden abgedruckt ist; sie wurde von den Fakultäten, wo ich sie einreichte, nicht einmal angenommen. Notabene: Nicht: angenommen und dann verworfen. Sondern – wohlgemerkt widerrechtlich! – erst gar nicht angenommen. Ohne jegliche Prüfung. (Nach dem Motto: Mit einem „Aluhut-Träger“ wollen wir nichts zu tun haben, Fakten hin, Fakten her.)

Damals war ich noch entsetzt; heute indes weiß ich, dass Universitäten ehrenwerten Menschen wie Sucharit Bhakdi den Professorentitel entziehen (wollen), während sie andere (wie von Hirschhausen), die nicht einmal die Facharztanerkennung (und keinerlei wissenschaftliche Qualifikation sowie erst recht keine Habilitation vorzuweisen) haben, per „Dekret de Mufti“ zum Professor ernennen – die beiden seien nur exempli gratia und par(te)s pro toto benannt. Bei Christian Drost ist gar anzunehmen, dass er nicht einmal (rechtmäßig) promoviert und Professor nur von Gnaden der Quandts wurde – ich habe in früheren Büchern hierzu ausgeführt. Indes: Warum sollte im akademischen Bereich weniger Lug und Trug herrschen als in der übrigen Gesellschaft?

⁶ **Notabene: Kein Recherchebericht (der Patentämter) konnte nachweisen, dass vor Anmeldung meines Patentes jemals eine prophylaktische Wirkung der Erfindung beschrieben wurde. Dieses entscheidende Faktum wurde jedoch, schlichtweg und schlechterdings, ignoriert. Resp. mit der lächerlichen Behauptung abgetan, ein Medikament (Therapeutikum) sei immer auch ein Prophylaktikum. Schlichtweg Nonsense. Barer Unsinn. Ansonsten ließe sich jegliche Erkrankung durch die Gabe einschlägiger Medikamente verhindern (und wir lebten geradezu in paradiesischen Zuständen)!**

Colorandi causa bleibt anzumerken: In früheren Büchern konnte ich nachweisen, dass die Corona-PLANdemie zum Zeitpunkt meiner Patentanmeldung bereits vorbereitet wurde – eine Patentierung der Erfindung (zumindest als einschlägiges Prophylaktikum) hätte somit der Inszenierung von „Corona“ als einer „Seuche“, die sich nur durch eine m-RNA-Impfung „besiegen“ lässt, einen Strich durch die Rechnung gemacht! Was interessierte Kreise (von Big Pharma und aus den Patentämtern) zu verhindern wussten. Seither melde ich keine Patente mehr an, habe vielmehr dafür Sorge getragen, dass *nach* meinem Tod einschlägige Erkenntnisse veröffentlicht werden; möge die Nachwelt dann entscheiden, ob Sinn gemacht, was ich gedacht.

Jedenfalls bin *ich* stolz, kein Adept politischer Korrektheit und menschenverachtender Dummheit zu sein. Und sehe mich beispielsweise in einer Reihe mit Walter Benjamin, dessen Habilitations-Gutachter schlichtweg zu blöd waren, seine intellektuelle Leistung zu erkennen, gar zu würdigen.

Auch wenn die Geschichte von den Siegern geschrieben wird: Die Nachwelt möge entscheiden, wer ein intellektueller Riese und wer ein geistiger Zwerg war.

INHALTSVERZEICHNIS

1. GEBIET UND HINTERGRUND DER HABILITATION.....	11
1.1 ZUR PHARMAKOLOGIE VON DICLOFENAC.....	12
1.2 HERKÖMMLICHE INDIKATIONSBEREICHE VON DICLOFENAC.....	15
1.3 NEBENWIRKUNGEN VON DICLOFENAC.....	18
1.4 BAKTERIELLE UND VIRALE INFEKTE – NEUE, SPEZIELLE.....	
INDIKATIONSBEREICHE FÜR DICLOFENAC.....	20
1.5 VIRALE ERREGER GRIPPALER INFEKTE.....	23
1.5.1 RHINOVIREN.....	24
1.5.2 ENTEROVIREN.....	27
1.5.3 MASTADENOVIREN.....	31
1.5.4 CORONAVIREN.....	34
1.5.5 PARAMYXOVIREN.....	36
1.5.5.1 RESPIRATORY-SYNCYTIAL-VIREN.....	37
1.5.5.2 PARAINFLUENZA-VIREN.....	39
1.5.5.3 HUMANE METAPNEUMOVIREN.....	41
1.5.6 REOVIREN.....	44
1.6 ERKÄLTUNGSINFEKTE – DIE HÄUFIGSTEN.....	
MENSCHLICHEN INFEKTIONEN ÜBERHAUPT.....	46
1.7 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KÄLTE.....	
UND ERKÄLTUNG.....	48
1.8 EXKURS: DIE VOLKSWIRTSCHAFTLICHE BEDEUTUNG.....	
VON ERKÄLTUNGSINFEKTEN.....	50
1.9 DIE SYMPTOMENVIELFALT GRIPPALER INFEKTE UND.....	
IHRE POLYPRAGMATISCHE BEHANDLUNG.....	53
2. KURZE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG.....	57
3. AUSFÜHRLICHE DESKRIPTION DER DICLOFENAC–.....	
WIRKUNGEN UND -NEBENWIRKUNGEN BEI.....	
DER BEHANDLUNG GRIPPALER INFEKTE.....	64
3.1 BESCHREIBUNG DER DURCHGEFÜHRTEN.....	
UNTERSUCHUNGEN.....	64
3.2 THERAPEUTISCHE ANWENDUNG VON DICLOFENAC.....	67
3.2.1 KRANKHEITSDAUER.....	67
3.2.2 FIEBER.....	68
3.2.3 ALLGEMEINSYMPTOME GRIPPALER INFEKTE.....	
WIE FRÖSTELN, SCHÜTTELFROST, SCHWEISS-.....	
AUSBRÜCHE.....	69
3.2.4 ALLGEMEINES KRANKHEITSGEFÜHL.....	
ABGESCHLAGENHEIT UND SCHMERZEN.....	
IN KÖRPERWEICHTEILEN.....	70

3.2.5 KREISLAUFDYSREGULATIONSSTÖRUNGEN.....	71
3.2.6 HUSTEN.....	72
3.2.7 BRONCHITIS UND TRACHEITIS.....	73
3.2.8 PHARYNGITIS UND LARYNGITIS.....	74
3.2.9 RHINITIS.....	75
3.2.10 KONJUNKTIVITIS.....	76
3.2.11 SUBJEKTIV EMPFUNDENES.....	
SCHWERES KRANKHEITSGEFÜHL.....	77
3.2.12 BETTRUHE.....	78
3.2.13 KOMPLIZIERTE VERLÄUFE.....	79
3.3 ANWENDUNG VON DICLOFENAC ALS.....	
PROPHYLAKTIKUM.....	80
3.4 ORALE VS. PARENTERALE APPLIKATION.....	
VON DICLOFENAC.....	81
3.5 KASUISTIKEN.....	82
4. STATISTISCHE AUSWERTUNGEN.....	94
4.1 ÜBERSICHT.....	94
4.2 TABELLEN UND AUSWERTUNGEN.....	96
5. PATENTANSPRÜCHE.....	172
6. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION UND.....	
SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	178
7. ZUSAMMENFASSUNG.....	185
LITERATURVERZEICHNIS.....	186
DEUTSCHES PATENT- UND MARKENAMT:.....	
OFFENLEGUNGSSCHRIFT.....	228
INTERNATIONALE VERÖFFENTLICHUNG.....	
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM.....	318

*“During times of universal deceit, telling
the truth becomes a revolutionary act”*

„Errare humanum est, sed in errore perseverare diabolicum“ (Seneca, Epistulae morales VI, 57, 12): Irren ist menschlich, aber auf Irrtümern zu bestehen ist teuflisch.

1. Gebiet und Hintergrund der Habilitation

Die vorliegende Habilitationsschrift betrifft und behandelt eine neue, bisher unbekannte (im Patentrecht „zweite medizinische Indikation“ genannte) Anwendung der chemischen Substanz Diclofenac resp. ihrer physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze (zukünftig einheitlich als Diclofenac bezeichnet). Es handelt sich hierbei um die – im Folgenden auch Erfindung oder Entdeckung genannte – Verwendung von Diclofenac zu Prophylaxe und Therapie grippaler Infekte sowie durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome (wobei die Begriffe Erfindung und Entdeckung im Weiteren sowohl für Diclofenac selbst als auch für dessen zuvor benannte Anwendung benutzt werden).

Vorstehende bisher unbekannte Anwendungsmöglichkeiten von Diclofenac wurden durch Zufall gefunden. Der überraschenden Entdeckung folgten ausführliche Selbstversuche des Erfinders, dann zahlenmäßig begrenzte Anwendungen des Medikaments bei (zuvor adäquat aufgeklärten und explizit mit der Behandlung einverstanden) Patienten. Später wurde die Erfindung einer größeren Zahl von Patienten und Probanden (letzteren rein präventiv) verabreicht, ebenfalls nach angemessener Aufklärung und mit ausdrücklicher Zustimmung der zu Behandelnden.

Erst Jahre danach wurden dann sämtliche Daten der über 750 Patienten/Probanden, die zwischenzeitlich (therapeutisch oder prophylaktisch) mit der Erfindung oder auf herkömmliche Weise versorgt worden waren, retrospektiv untersucht.

Dabei wurde zum einen das Datenmaterial von 687 Personen, die in einem Zeitraum von mehr als 10 Jahren wie vorbeschrieben (d.h. mit Diclofenac oder konventionell) behandelt worden waren, ausgewertet.

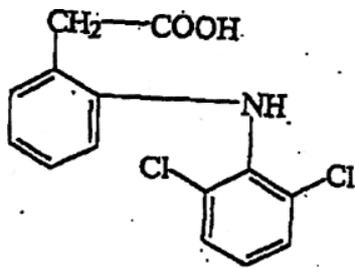
Zum anderen wurden zusätzlich 80 Einzelfälle umfassend analysiert und dokumentiert; 8 von ihnen werden zur Verdeutlichung und Veranschaulichung der Erfindung exemplarisch als Einzelfallbeschreibungen (unter 3.5 „Kasuistiken“) vor- und dargestellt.

Bei allen Untersuchungen zeigte sich, dass die Entdeckung, d.h. die neue und bisher unbekannte Anwendung von Diclofenac, ermöglicht, sämtliche Symptome eines grippalen Infektes mit nur einem einzigen Medikament zu behandeln, und zwar statistisch (hoch-)signifikant mit Erfolg.

Weiterhin wurde entdeckt und ist Gegenstand der vorliegenden Habilitationsschrift, dass Diclofenac nicht nur zur Therapie grippaler Infekte, sondern auch zu deren Prophylaxe bestens geeignet ist. Insofern, als durch vorbeugende bzw. bei ersten Krankheitssymptomen erfolgende Verabreichung von Diclofenac Erkältungskrankheiten weitgehend verhindert oder zumindest deren Symptome in Ausprägung, Verlauf und Dauer stark abgeschwächt werden.

1.1 Zur Pharmakologie von Diclofenac

Diclofenac ist ein seit langem bekanntes Arzneimittel mit der chemischen Bezeichnung 2-[2-(2,6-Dichloranilino-)Phenyl-]Essigsäure und der im Folgenden wiedergegebenen Strukturformel:



Diclofenac wirkt namentlich über die Hemmung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) [1]; diese katalysieren die Bildung von Prostaglandinen [2] aus DGLA (Dihomogammalinolensäure) [3], Arachidonsäure [4] und Eicosapentaensäure [5].

Bekannt sind drei Hauptgruppen von Prostaglandinen: Eine Gruppe entsteht aus der Dihomogammalinolensäure und wirkt u.a. entzündungs- sowie blutgerinnungshemmend. Eine zweite Gruppe mit der Arachidonsäure als Vorläufer wirkt entgegengesetzt, verursacht resp. verstärkt beispielsweise Entzündungen und Schmerzen, ist vasokonstriktiv und fördert die Blutgerinnung. Die Prostaglandine schließlich, welche sich aus der Eicosapentaensäure herleiten, verringern (u.a.) die Entstehung der Prostaglandine mit der Arachidonsäure als Vorstufe [6] [7]. Weiterhin ist die Wirkung der Prostaglandine auch deshalb so unterschiedlich, weil sie nicht nur zwischen den verschiedenen Prostaglandinen variiert, sondern durch differierende Rezeptoren auch und selbst für ein und dasselbe Prostaglandin ungleich vermittelt werden kann [8] [9]. In diesem komplexen Wechselspiel mit seinen z.T. gegensätzlichen Effekten bewirkt Diclofenac letztendlich – über die Hemmung der Cyclooxygenasen und konsekutiv der Prostaglandinsynthese – die wohlbekanntesten pharmakologischen Effekte, wie diese im Folgenden beschrieben sind.

Neben der Hemmung des Cyclooxygenasewegs ist auch eine inhibitorische Wirkung von Diclofenac auf die Verstoffwechslung von Arachidonsäure auf dem Lipoxigenaseweg anzunehmen. Dadurch wird die Leukotrienproduktion vermindert [10].

Schließlich soll Diclofenac zu einer Herabsetzung des freien Arachidonsäurespiegels führen, indem es einerseits die Freisetzung von Arachidonsäure hemmt und andererseits deren Re-uptake erhöht [11].

[1] Cyclooxygenasen sind im Endoplasmatischen Reticulum, in der Kernhülle und im Golgi-Apparat lokalisiert; sie kommen als Isoenzym 1 (Cyclooxygenase-1 [COX-1]) und Isoenzym 2 (Cyclooxygenase 2 [COX-2]) vor. Die beiden Isoenzyme unterscheiden sich u.a. durch ihren Genlocus (also ihre Lage innerhalb des Genoms), durch ihre Substratspezifität (d.h. die Eigenschaft, nur ein bestimmtes Substrat zu binden und zu spalten) sowie durch ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit; ihre Proteinstrukturen wurden in den 1990er Jahren sequenziert und in ihrer Tertiär- und Quartärstruktur entschlüsselt.

Spezifische COX-2-Inhibitoren, als vermeintlich nebenwirkungsärmere Alternative zu den nicht-selektiven Cyclooxygenase-Hemmern entwickelt, wurden zwischenzeitlich – insbesondere wegen kardiovaskulärer Risiken und gravierender Leberschäden – (weitestgehend) wieder vom Markt genommen bzw. von den einschlägigen Aufsichtsbehörden erst gar nicht zugelassen.

Vgl.

Adelizzi, R.A.: COX-1 and COX-2 in health and disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 1999, 9(11 Suppl): 7-12

Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T.: Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological reviews*, 2004, 56(3): 387-437 ("More recently, additional heterogeneity in COX-related proteins has been described, with the finding of variants of COX-1 and COX-2 enzymes. These variants may function in tissue-specific physiological and pathophysiological processes and may represent important new targets for drug therapy" [ibid., abstract])

Willoughby, D.A., Moore, A.R., Colville-Nash, P.R.: COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet*, 2000, 355(9204):646-648: "We propose that there is a third isoform of this enzyme family, COX-3, a proposal that will have implication for the prescription of both existing and new generation anti-inflammatory drugs, and might represent a new therapeutic target".

[2] Vasoaktive Eigenschaften von Prostaglandinen als Bestandteil menschlichen Spermas wurden schon Anfang der 1930er Jahre beschrieben; die namensgebende Annahme, dass diese gefäßaktiven Substanzen in der Prostata gebildet werden, erwies sich indes als falsch. Einzelne Prostaglandine wurden bereits in den 1960er Jahren isoliert.

Vgl.

Bergstrom, S. und Samuelsson, B.: Isolation of prostaglandin E1 from human seminal plasma. *Prostaglandin and related factors* 11. *The Journal of biological chemistry*, 1962, 237: 3005-3006

Samuelsson, B.: Prostaglandins of human seminal plasma. *The Blue sheet*, 1963, 89: 34 (Nachweis von Prostaglandin E1)

[3] Dihomogammalinolensäure (DGLA) ist eine dreifach ungesättigte Fettsäure. Sie ist einerseits Vorstufe der Arachidonsäure und über diese in die Prostaglandinsynthese einbezogen, andererseits kann sie selbst als Substrat der Fettsäurecyclooxygenasen zu Prostaglandinen umgesetzt werden.

Vgl. GESTIS-Datenbank, elektronischer Zugriff Dezember 2010

[4] Arachidonsäure ist eine vierfach ungesättigte Fettsäure, die im tierischen Organismus synthetisiert und über die Nahrung aufgenommen wird. Arachidonsäure wird u.a. über den Cyclooxygenaseweg (zu Prostaglandinen) und vermittelt Lipxygenasen zu Leukotrienen (s. hierzu im Folgenden) verstoffwechselt. Vgl. beispielsweise

Loschen, G. und Ebeling, L.: Hemmung der Arachidonsäure-Kaskade durch ein Extrakt aus Roggenpollen. *Arzneimittel-Forschung*, 1991, 41(2): 162-167 (Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese) oder

Schreiber, S. und Raedler, A.: Die Rolle des Arachidonsäure-Stoffwechsels in der Pathophysiologie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Immunität und Infektion*, 1990, 18(4): 115-120 („Interest has therefore focused on arachidonic acid metabolites, in particular leukotrienes and prostaglandins“).

[5] Eicosapentaensäure ist eine mehr- (fünf-) fach ungesättigte Fettsäure. Neben ihren vielfältigen Stoffwechselfunktionen – z.B. hinsichtlich Immunsystem und Blutgerinnung – scheint sie stimmungsaufhellend zu wirken und eine Rolle bei der Entstehung von Depressionen und Schizophrenien zu spielen. Vgl. hierzu

Adams, P.B. et al.: Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*, 1996, Suppl: S157- S161

Peet, M. et al.: Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 2001, 49(3): 243-251

[6] Brune, K. et al.: Serie: Aktuelle Rheumatologie – Selektive Inhibitoren der Zyklooxygenase 2. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000, 97(26): A-1818 / B-1538 / C-1434

Calder, P.C.: Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Lipids*, 2001, 36(9): 1007-1024

Frölich, C.: Selektive Cyclooxygenasehemmer: Eine neue Generation von Antirheumatika. *Deutsches Ärzteblatt*, 1996, 93(47): A-3100 / B- 2632 / C-2438

James, M.J., Gibson, R.A., Cleland, L.G.: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *The American journal of clinical nutrition*, 2000, 71(1 Suppl): 343S-348S

Katsumata, T. et al.: Delayed administration of ethyl eicosapentate improves local cerebral flow and metabolism without affecting infarct volumes in the rat focal ischemic model. *European Journal of Pharmacology*, 1999, 372(2): 167-174

Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T.: Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological reviews*, 2004, 56(3): 387-437

[7] Die Synthese der unterschiedlichen Prostaglandine /Prostaglandingruppen kann beispielsweise auch diätetisch beeinflusst werden. S. hierzu u.a. Hu, F.B., Manson, J.E., Willett, W.C.: Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, 2001, 20(1): 5-19

[8] Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T.: Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological reviews*, 2004, 56(3): 387-437

[9] Prostaglandinrezeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten Membranrezeptoren (GPCR, Akronym für G protein coupled receptor). Hierbei handelt es sich um solche Rezeptoren in der Zellmembran, die Signale über sog. G-Proteine in das Zellinnere weiterleiten (Signaltransduktion). G-Protein-gekoppelte Rezeptoren spielen u.a. eine entscheidende Rolle bei Entzündungsprozessen. Vgl. hierzu beispielsweise Fredriksson, R. und Schiöth, H.B.: The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Molecular pharmacology*, 2005, 67(5): 1414-1425

Fredriksson, R. et al.: The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Molecular pharmacology*, 2003, 63(6): 1256-1272.

[10] Leukotriene zählen wie die Prostaglandine zu den Eikosanoiden, also von der Arachidonsäure abgeleiteten Verbindungen, und sind als Gewebemediatoren (Lokalhormone) an einer Vielzahl physiologischer und pathologischer Prozesse, namentlich im Rahmen von Entzündungsgeschehen, im Kontext von Vasokonstriktion und –dilatation sowie im Zusammenhang mit der Blutgerinnung, beteiligt. Anders als Prostaglandine werden sie nur von wenigen Zelltypen (beispielsweise Makrophagen und Mastzellen) gebildet. Biologisch aktive Leukotriene sind namentlich LTB₄ (welches u.a. die Adhäsion an Endothelzellen stimuliert) und LTC₄, ein starker, die Wirkung von Histamin weit übertreffender Bronchokonstriktor, der auch die Kapillarpermeabilität erhöht und eine wesentliche Rolle bei allergischen Reaktionen spielt. Vgl. beispielsweise Kageyama, Y. et al.: Leukotrien B₄-induced interleukin-1β in synovial cells from patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1994, 23(3): 148-150

Sacre Hazouri, J.A.: Leukotrien antagonists in the treatment of allergic rhinitis and comorbidities. *Revista alergía México*, 2008, 55(4): 164-175

[11] Vgl. hierzu beispielsweise Ku, E.C. et al.: The effects of diclofenac sodium on arachidonic acid metabolism. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 1985, 15(2 Suppl 1): 36-41

O'Neill, L.A. und Lewis, G.: Inhibitory effects of diclofenac and indomethacin on interleukin-1-induced changes in PGE₂ release. A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells. *Biochemical pharmacology*, 1989, 38(21): 3707-3711

1.2 Herkömmliche Indikationsbereiche von Diclofenac

Diclofenac gehört zu den *NSAID* (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) resp. zu den *NSAR* (Nicht Steroidale Anti-Rheumatika) bzw. *NSAP* (Nicht Steroidale Anti-Phlogistica), die auch als Nichtopioid-Analgetica bezeichnet und wegen ihrer antiphlogistischen Wirkung u.a. zur Rheumatherapie eingesetzt werden. Diclofenac gehört damit (wie beispielsweise Aspirin®, Ibuprofen®, Indometacin®, Piroxicam®, Novalgin® oder die sog. selektiven COX-2-Hemmer – s. Anmerkung 1 zu 1.1) zu einer Substanzklasse, die in der einschlägigen medizinischen Literatur zu den am häufigsten beschriebenen überhaupt zählt [1].

Diclofenac hat allgemein bekannte Eigenschaften und ein überaus breites Wirkungsspektrum. Insbesondere zu nennen ist seine antirheumatische, antiarthritische, antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkung [2]; das Anwendungsgebiet von Diclofenac reicht von schmerzhaften Entzündungen und Schwellungen nach Verletzungen [3] über Gichtanfall, Polyarthrit und M. Bechterew [4] bis hin zur topischen Anwendung bei Herpes-Virus-Infektionen [5].

[1] Vgl. Kandulski, A., Venerito, M., Malfertheiner, P.: Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) – an der Schnittstelle gastrointestinaler Nebenwirkungen und kardiovaskulärer Risiken. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2009, 134(33): 1635-1640: „Because of their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most frequently described throughout all medical fields“.

[2] Füllgraff, G. und Palm, D.: *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. Fischer, Stuttgart, 13. Auflage, 2006

Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, I.: *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen*. Thieme, Stuttgart, 16. Auflage, 2006

[3] Albrecht, J.: Vergleichende Studie über die abschwellende Wirkung von Diclofenac-Natrium. *ZFA. Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 1981,57(29): 2012-2016

Böhmer, D., Ambrus, P.: Behandlungen von Muskelverletzungen mit Diclofenac-Diethylammonium Emulgel. *Sportverletzung, Sportschaden: Organ der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin*, 1995, 9(3): 94-95

Frey, W. et al.: Muskelschmerzen und biochemische Veränderungen nach einem Ultramarathon in der Kälte – Beeinflussung durch Diclofenac. *Schweizerische Zeitschrift für Medizin und Traumatologie. Revue suisse pour medecine et traumatologie*, 1994, 2: 30-36

[4] Droste, U. und Siemens, P.: Behandlung der Spondylitis ankylosans mit der Retardform von Diclofenac-Natrium in einmal täglicher Dosierung. *Fortschritte der Medizin*, 1982, 100(29): 1374-1376

Kafarnik, D.: Klinische Erfahrungen mit Diclofenac-Na in hoher Dosierung bei der Behandlung der chronischen Polyarthrit. *Die Medizinische Welt*, 1980, 31(45): 1639-1641

Anwendungsgebiete und Indikationen für Diclofenac sind u.a.:

- die Schmerztherapie der Wirbelsäule und des Bewegungsapparates [6]
- die allgemeine Schmerztherapie in den verschiedensten Anwendungsbereichen [7]
- die entzündungshemmende Therapie [8]
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, muskuloskelettale Erkrankungen und Funktionsstörungen einschließlich Arthrosen sowie Schmerzzustände bei Osteoporose [9]
- aber beispielsweise auch die symptomatische Behandlung des Nephrotischen Syndroms [10]

[5] *European Patent Application EP 1 457 202 A3: Topical formulation comprising a NSAID, preferably diclofenac, for alleviating pain/inflammation caused by herpes virus infection*

[6] *Schiltenswolf, M., Althaus, E.: Erstlinientherapie bei akutem Rückenschmerz. Die Rolle von Diclofenac und Wirbelsäulenmanipulation. Schmerz, 2008, 22(4): 468-470*

[7] *Adler, S. et al.: Prostatabiopsie – weniger Schmerzen durch Diclofenac. Aktuelle Urologie, 2004, 35(5): 344-348*

Bach, T., Rauber, R.: Prostatastanzbiopsie unter Diclofenac. Signifikante Schmerzreduktion und Verbesserung der Patientenakzeptanz. Der Urologe, 2006, 45(3): 343-346

Iacovides, S. et al.: Diclofenac potassium restores objective and subjective measures of sleep quality in women with primary dysmenorrhea. Sleep, 2009, 32(8): 1019-1026

Janson, W.: Diclofenac in der postoperativen Schmerztherapie. Der Anaesthesist, 2001, 50(4): 285-286

Rawlinson, E. et al.: A randomised controlled trial of two analgesic techniques for paediatric tonsillectomy. Anaesthesia, 2011, 66(10): 1082-1085, Print-Electronic

Windfuhr, J.P.: Diclofenacgabe bei Tonsillektomien. Der Anaesthesist, 2009, 58(1): 93-94

[8] *Vgl. beispielsweise zur Anwendung von Diclofenac in der anti-inflammatorischen Behandlung bei Kataraktoperationen Struck, H.G. et al.: Konzentrationsverlauf von Diclofenac im Kammerwasser und im Plasma bei i.v. Applikation vor der Kataraktextraktion bei 59 Patienten – eine prospektive Studie. Klinische Blätter für Augenheilkunde, 2001, 218(2): 85-88*

[9] *S. hierzu beispielsweise Aglas, F., Fruhwald, F.M., Chlud, K.: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac-/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskelettalen Krankheiten und Funktionsstörungen. Acta medica Austria, 1998, 25(3): 86-90: „The medication proved appropriate for use in the treatment of ... inflammatory osteoarthritis, painful osteoporosis ... and extra-articular rheumatism and could represent a first step towards multi-factorial therapeutic management of these diseases“.*

Dürriegl, T. und Pucar, I.: Klinische Prüfung von Diclofenac-Natrium bei degenerativen und extraartikulären Rheumaerkrankungen. Medizinische Monatsschrift, 1977, 31(9): 420-422

Tanner, E. et al.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antirheumatikum Diclofenac. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete, 1982, 37(1): 8-12

- die Prävention einer Pankreatitis nach ERCP [11]
- die topische Anwendung bei aktinischen Keratosen [12]
- die Verhinderung intraokulären Druckerhöhung nach Katarakt-Operationen [13] oder die (intravitreale Verabreichung zur) Behandlung von Makulaödemen [14].

Mittlerweile kommen auch nanotechnologisch-pharmazeutische Aufbereitungen von Diclofenac in verschiedenen Anwendungsbereichen zum Einsatz [15].

Experimentell gibt es erfolgversprechende Ansätze für eine therapeutische Verwendung von Diclofenac in der Onkologie [16].

[10] Guth, C. et al.: *Klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Diclofenac (Rewodina) in der symptomatischen Behandlung des nephrotischen Syndroms. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 1991, 85(22): 1089-1094*

[11] Senol, A., Saritas, U., Demirkan, H.: *Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. World journal of gastroenterology, 2009, 15(32): 3999-4004*

[12] Dirschka, T. et al.: *Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel induces regression of cancerous transformation in actinic keratoses. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology: JEADV. 20090826, Print-Electronic*

[13] Shimura, M. et al.: *Diclofenac prevents temporal increase of intraocular pressure after uneventful cataract surgery with longer operation time. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.), 2009, 3: 85-101*

[14] Elbendary, A.M. und Shahin, M.M.: *Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. Retina (Philadelphia, Pa.), 20110714. Print-Electronic*

[15] Arias, J.L. et al.: *Formulation and physicochemical characterization of poly (varepsilon-caprolactone) nanoparticles loaded with ftorafur and diclofenac sodium. Colloids and surfaces. Biointerfaces, 20090826, Print-Electronic*

Arias, J.L. et al.: *Development of iron / ethylcellulose (core / shell) nanoparticles loaded with diclofenac sodium for arthritis treatment. International journal of pharmaceutics. 20090824, Print-Electronic*

Lai, F. et al.: *Diclofenac nanosuspensions: influence of preparation procedure and crystal form on drug dissolution behaviour. International journal of pharmaceutics, 2009, 373(1-2): 124-132*

[16] Kaur, J. und Sanyal, S.N.: *Alterations in membrane fluidity and dynamics in experimental colon cancer and its chemoprevention by diclofenac. Molecular and cellular biochemistry, 2010, 341(1-2): 99-108*

Thalkur, B. und Sanyal, S.N.: *Induction of pulmonary carcinogenesis in Wistar rats by a single dose of 9,10-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) and the chemopreventive role of diclofenac. Experimental and molecular pathology, 2010, 88(3): 394-400: "From all these results it can be concluded that Diclofenac might have a chemopreventive role for lung carcinogenesis which is mediated by suppressioimn of COX-2 enzyme and induction of apoptosis".*

1.3 Nebenwirkungen von Diclofenac

Als relativ häufige Nebenwirkungen von Diclofenac werden beschrieben [1]: gastrointestinale Beschwerden (wie Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe und Inappetenz); Erregung und verstärkte Reizbarkeit; Erhöhung der Serumtransaminasen. Gelegentlich treten auf: Haematemesis, Melaena und blutige Durchfälle; Urtikaria und Alopezie.

Als sehr seltene und z.T. äußerst schwerwiegende Nebenwirkungen sind zu nennen [2]:

- Stomatits, Glossitis, Ösophagusläsionen; Sensibilitätsstörungen und Störungen der Geschmacksempfindung; Ohrensausen; Gedächtnisstörungen und Desorientiertheit, Krämpfe, Angstattacken und Alpträume, Depressionen sowie psychotische Reaktionen; schwere Hautreaktionen und Photoallergien [3],

- Proteinurie und Hämaturie, immunhämolytische Anämien [4],

- Brustschmerzen, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz sowie durch Diclofenac induzierte Koronarspasmen mit akutem Koronarsyndrom [5],

- erhöhtes Myokardinfarktrisiko, insbesondere bei Langzeitanwendung [6],

[1] Füllgraff, G. und Palm, D.: *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. Fischer, Stuttgart, 13. Auflage, 2006

Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, I.: *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen*. Thieme, Stuttgart, 16. Auflage, 2006

[2] Rote Liste 2011 und Gelbe Liste 2011, Online-Zugriff

[3] Fernandez-Jorge, B. et al.: *Photoallergic contact dermatitis due to diclofenac with cross-reaction to aceclofenac. Two case reports*. *Contact dermatitis*, 2009, 61(4): 236-237

[4] Driessen, O.: *A patient with an extremely severe immunhaemolytic anemia due to diclofenac*. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 2004, 148(9): 450

Heuft, H.G. et al.: *Eine tödliche verlaufende immunhämolytische Anämie nach Applikation von Diclofenac*. *Beiträge zur Infusionstherapie*, 1990, 26: 412-414

[5] Wieckhorst, A. et al.: *Akutes Coronarsyndrom durch Diclofenac induzierte Coronarspasmen*. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2005, 94(4): 274-279

- allergische Reaktionen, akute Hepatitis [7],

- Diclofenac bedingte Niereninsuffizienz [8],

- oder auch eine Rhabdomyolyse (mit möglichem akutem Nierenversagen) [9].

[6] Grimaldi-Bensouda, L. et al.: Risk of ST versus non ST-elevation myocardial infarction associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Heart (British Cardiac Society)*, 20110831, Print-Electronic
Jick, S.S., Kaye, J.A., Jick, H.: Diclofenac and acute myocardial infarction in patients with no major risk factors. *British journal of clinical pharmacology*, 2007, 64(5): 662-667

[7] S. hierzu Dierkes-Globisch, A., Schäfer, R., Mohr, H.H.: Asymptomatic diclofenac-induced acute hepatitis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2000, 125(25-26): 797-800: "Conclusion: Diclofenac, a frequently prescribed non-steroid anti-inflammatory drug, is generally thought to be relatively safe. But it can produce toxic hepatitis which may be asymptomatic (but this patient was jaundiced) and may take an unforeseeable course".

Hackstein, H. et al.: Diclofenac-assoziierte akute cholestatische Hepatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1998, 36(5): 385-389

[8] Kaiser, A. : Diclofenac-bedingte Niereninsuffizienz. Ein Fallbeispiel illustriert die Notwendigkeit der pharmazeutischen Intervention und Betreuung. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2003, 26(11): 384-388

[9] Knobloch, K. et al.: Rhabdomyolyse nach Diclofenaccgabe. *Der Unfallchirurg*, 2005, 108(5): 415-417

1.4 Bakterielle und virale Infekte – neue, spezielle Indikationsbereiche für Diclofenac

Neue Untersuchungen zeigen, dass Diclofenac – zusätzlich zu seinen entzündungshemmenden Eigenschaften bei viralen [1] und bakteriellen Infekten – auch eine direkte antibakterielle Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien hat [2] und gegen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* [3], *Listeria monocytogenes* und Mycobakterien eingesetzt werden kann. Der antibakterielle Effekt beruht auf der Hemmung der Bakterien-DNA-Synthese; auch entstehen synergistische Effekte mit Antibiotika [3] [4].

Die erforderliche Dosis liegt innerhalb der bekannten Diclofenac-Höchstdosis-Grenzen [5].

Bei In-vitro-Versuchen konnte Sriram und Mitarbeiter nachweisen, dass Hydrazone und Amide der 2-[2-(2,6-Dichloranilino-)phenyl]-Essigsäure, also von Diclofenac, eine höhere Wirksamkeit gegen Tuberkuloseerreger (*Mycobacterium tuberculosis*) haben als Isoniazid (Mittel der ersten Wahl bei der Tuberkulosebehandlung) [6].

[1] Vgl. Kim, S.Y. et al.: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold*. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2009, 3: CD006362

[2] Dutta, N.K. et al.: *Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium*. *International journal of antimicrobial agents*, 2007, 30(3): 242-249: "Diclofenac sodium (Dc), an anti-inflammatory agent, has remarkable inhibitory action both against drug-sensitive and drug-resistant clinical isolates of various Gram-positive and Gram-negative bacteria ... The non-antibiotic drug Dc has potential for the management of problematic antibiotic resistant bacterial infections".

[3] Vgl. Mazumdar, K. et al.: *Diclofenac in the management of E.coli urinary tract infections*. *In vivo* (Athens, Greece), 2006, 20(5): 613-619: "Despite the widespread availability of antibiotics, UTIs [d.h. urinary tract infections – der Autor] remain the most common bacterial infection in the human population. It is currently advised that the clinical administration of antibiotics ... should be prohibited due to the emergence of multi-drug resistant (MDR) bacterial strains ... it may be suggested that diclofenac has the capacity to treat UTI caused by *E. coli*".

Riordan, J. T. et al.: *Alterations in the transcriptome and antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus grown in the presence of diclofenac*. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 2011, 10:30: "The results of this study suggest that diclofenac influences antibiotic susceptibility in *S. aureus*, in part, by altering the expression of regulatory and structural genes associated with cell wall biosynthesis/turnover and transport".

[4] Dastidar, S.G. et al.: *The anti-bacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis*. *International journal of antimicrobial agents*, 2000, 14(3): 249-251 ("antibacterial action of Dc ... due to inhibition of DNA synthesis which was demonstrated using 2 micro Ci [3H] desoxythymidine uptake" [ibid.]

Und Dutta und Mitarbeiter fanden, dass Diclofenac-Na in vitro sowohl gegen *Mycobacterium tuberculosis* wie auch gegen über 40 andere Mykobakterienstämme eine bemerkenswerte, statistisch (hoch-) signifikante antibakterielle Wirkung entfaltet. Bei In-vivo-Versuchen mit Mäusen, die mit *M. tuberculosis* (H37 Rv102) infiziert worden waren, bestätigte sich die vorbeschriebene antibakterielle Wirkung von Diclofenac-Na hochsignifikant [7].

Bereits 1998 konnten Annadurai et al. die antibakterielle Wirkung von Diclofenac-Natrium bei In-vitro-Versuchen mit fast 400 verschiedenen Bakterienarten nachweisen [8].

Derselbe Autor fand 2002 sowohl bei In-vitro- als auch bei In-vivo-Untersuchungen (an Mäusen) ein hoch synergistisches Zusammenwirken von Diclofenac-Na und Aminoglykosidantibiotika als antibakterielle Wirkstoffe [9]. Dutta und andere konnten 2009 in-vitro einen synergistischen Effekt von Diclofenac und Gentamycin gegen *Listeria monocytogenes* nachweisen [10].

Auch zur Prophylaxe parasitärer Erkrankungen ist Diclofenac geeignet [11].

[5] S. Review „Mazumdar, K. et al.: *The anti-inflammatory non-antibiotic helper compound diclofenac: an antibacterial drug target. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2009, 28(8): 881-891”
sowie

Dutta, N.K. et al.: *In vitro efficacy of diclofenac against Listeria monocytogenes. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2008, 27(4): 315-319

und

Dutta, N.K. et al.: *The anti-inflammatory drug Diclofenac retains anti-listerial activity in vivo. Letters in applied microbiology*, 2008, 47(2), 106-111: “This is the first in vivo study designed to evaluate the antilisterial effect of the NSAID Dc with special emphasis on the immunological mechanism of action of the drug”.

[6] Sriram, D., Yogeewari, P., Devakaram, R.V.: *Synthesis, in vitro and in vivo antimycobacterial activities of diclofenac acid hydrazones and amides. Bioorganic & medical chemistry*, 2006, 14(9): 3113-3118

[7] Dutta, N.K. et al.: *In vitro and in vivo antimycobacterial activity of anti-inflammatory drug, diclofenac sodium. Indian journal of experimental biology*, 2004, 42(9): 922-927

[8] Annadurai et al.: *Antibacterial activity of the antiinflammatory agent diclofenac sodium. Indian Journal of experimental biology*, 1998, 36(1): 86-90

[9] Annadurai et al.: *Experimental studies on synergism between aminoglycosides and the antimicrobial anti-inflammatory agent diclofenac sodium. Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 2002, 14(1): 47-53

Zwar lassen sich in der Forschungsliteratur keine einschlägigen Untersuchungen zu einer *antiviralen* Wirksamkeit von Diclofenac nachweisen. Durch Zufall wurde indes vom Autor

der vorliegenden Arbeit gefunden, systematisch untersucht und in allen Untersuchungen zweifelsfrei bestätigt, dass Diclofenac auch und mit großem Erfolg zur Prophylaxe und Therapie durch Viren verursachter Erkältungsinfekte und sämtlicher durch diese Infekte hervorgerufener Krankheitssymptome angewendet werden kann.

[10] Dutta, N.K., Mazumdar, K., Park, J.-H.: *In vitro synergistic effect of gentamycin with the antiinflammatory agent diclofenac against Listeria monocytogenes*. *Letters in applied microbiology*, 2009, 48(6): 783-785
Dutta, N. K. et al.: *In vitro efficacy of diclofenac against Listeria monocytogenes*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2008, 27(4):315-319

[11] Vgl. Nessim, N.G. und Mahmoud, S.: *Prophylactic effect of the anti-inflammatory drug diclofenac in experimental schistosomiasis mansoni*. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2007, 11(2): 161-165: "Diclofenac could be used successfully as a preventive agent against schistosomiasis mansoni infection in endemic areas".

1.5 Virale Erreger grippaler Infekte

Die Bezeichnungen „Grippaler Infekt“ oder „Erkältungsinfekt“ (Synonyma: Erkältung, Erkältungskrankheit; engl. cold oder common cold) sind alltagssprachliche, medizinisch nicht exakt definierte Benennungen eines Symptomenkomplexes, der durch eine akute virale Infektionskrankheit hervorgerufen wird. Erkältungsinfekte sind die häufigsten Infektionen überhaupt [1].

Obwohl viele Viren als mögliche Verursacher eines Erkältungsinfektes bekannt sind, lässt sich trotz intensiver Diagnostik oft kein Erreger identifizieren. Ein Teil dieser ätiologisch unklaren Infektionen dürfte auf unbekannte oder erst kurz zuvor entdeckte (und deshalb noch wenig bekannte) Erreger (wie beispielsweise das Humane Metapneumovirus oder das Coronavirus NL 63) zurückzuführen sein [2].

Insgesamt können mehr als zweihundert verschiedene Viren, die zudem aus unterschiedlichen Virusfamilien stammen, einen grippalen Infekt verursachen. Zusätzlich sind bakterielle Superinfektionen möglich. Meist gehören die Erreger eines grippalen Infekts zur Gattung der **Rhino-, Entero-, Mastadeno- oder Coronaviren** oder zur Familie der **Paramyxoviridae** [3].

[1] Bornkessel, B.: Rhino- und Coronaviren. Wichtige Erreger von Erkältungskrankheiten. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 1994, 17(10): 306-308

Diehl, H.S.: *Medicinal treatment of the common cold*. JAMA, 1933, 101: 2042-2049

Dingle, J.H., Badgar, G.F., Jordan, W.S.: *Illness in the Home. A Study of 25 000 Illnesses in a Group of Cleveland Families*. The Press of Western Reserve University, Cleveland, 1964, 347 ff.

Gwaltney, J.M.: *The common Cold*. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E. und Dolin, R.: *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, 5. Auflage, 2000, 651-656

Gwaltney, J.M.: *Climatology and the common cold*. *Transactions of the American Clinical & Climatological Association*, 1984, 96: 159-175

Gwaltney, J.M. und Hayden, F.G.: *Response to psychological stress and susceptibility to the common cold*. *New England Journal of Medicine*, 1992, 326: 644-645

Gwaltney, J.M. et al.: *Computed tomographic study of the common cold*. *New England Journal of Medicine*, 1994, 330: 25-30.

Hendley, J.O.: *Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold*. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 1998, 50-55.

Tyrell, D.A. [Hrsg.]: *Erkältungskrankheit. Ein Lehrbuch für die Praxis*. Fischer, Stuttgart, 1996

[2] Heinzl, S.: *Human metapneumo virus and West Nile virus*. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2003, 26(11): 367

Überla, K.: *Neu entdeckte Viren: Humanes Metapneumovirus und Coronavirus NL 63*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2006, 103(3): A-118 / B-101 / C-101

[3] Hof, H. und Dörries, R.: *Medizinische Mikrobiologie*. Thieme, Stuttgart, 2005, 4. Auflage

Knipe, D. M., Howley, P. M. et al. (eds.): *Fields' Virology*, Philadelphia, 4. Auflage, 2001

Stanway, G., Brown, F. et al.: *Picornaviridae*. In: Fauquet, C.M., Mayo, M.A. et al.: *Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London, San Diego, 2005, 757-778

1.5.1 Rhinoviren

Rhinoviren [1] sind der Familie der Picornaviridae zuzuordnen. Sie sind mit ca. 40 % die häufigsten Erreger von Erkältungserkrankungen, weltweit verbreitet und benötigen zu ihrer Vermehrung Temperaturen zwischen 3° C und 33° C. Bei höherer (beispielsweise Körper-) Temperatur ist ihr Wachstum gehemmt. Weil bei Abkühlung des Körpers auch die Temperatur der Nasenschleimhaut – als dem bevorzugten Ort der Infektion – sinkt, ist die Infektionsrate saisonal bei kaltem Wetter erhöht [2a].

Infektionen durch Rhinoviren finden seltener durch Tröpfcheninfektionen, häufiger durch direkte Übertragung (z.B. kontaminierte Hände) statt [2b].

-
- {1] Abraham, G. und Colonno, J.R.: Many rhinovirus serotypes share the same cellular receptor. *Journal of Virology*, 1984, 51: 340-345
- D'Alessio, D.J. et al.: Transmission of experimental rhinovirus colds in volunteer married couples. *Journal of Infectious Diseases*, 1976, 133: 28-36
- Dick, E.C. et al.: Aerosol transmission of rhinovirus colds. *Journal of Infectious Diseases*, 1987, 156: 442-448
- Douglas, R.G.: Pathogenesis of rhinovirus common colds in human volunteers. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 1970, 79: 563-571
- Douglas, R.G. et al.: Exposure to cold environment and rhinovirus common cold. *New England Journal of Medicine*, 1968, 279: 743
- Gwaltney, J.M.: Rhinoviruses. In: Evans, A.S. und Kaslow, R.A.: *Viral Infection of Humans: Epidemiology and Control*. Plenum Press, New York, 4. Auflage, 1997, 815-838
- Gwaltney, J.M. und Hendley, J.O.: Transmission of experimental rhinovirus infection by contaminated surfaces. *American Journal of Epidemiology*, 1982, 116: 828-833
- Gwaltney, J.M., und Ruckert, R.R.: Rhinovirus. In: Richmann, D.D., Whitley, R.J. und Hayden, F.G. (eds.): *Clinical Virology*. Churchill Livingstone, New York, 1997, 1025-1047
- Gwaltney, J.M., Moskalski, P.B., Hendley, J.O.: Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Annals of Internal Medicine*, 1978, 88: 463-467
- Gwaltney, J.M. et al.: Rhinovirus infections in an industrial population. Characteristics of illness and antibody response. *Journal of the American Medical Association*, 1967, 202: 494-500
- Gwaltney, J.M. et al.: Rhinovirus infections in an industrial population. 1. The occurrence of illness. *New England Journal of Medicine*, 1966, 275: 1261-1268
- Harris, J.M. und Gwaltney, J.M.: Incubation periods of experimental rhinovirus infection and illness. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 23: 1287-1290
- Hendley, J.O. und Gwaltney, J.M.: Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. *Epidemiologic Reviews*, 1988, 10, 243-258
- Hendley, J.O. und Gwaltney, J.M.: Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. *New England Journal of Medicine*, 1973, 288: 1361-1364
- Proud, D. et al.: Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *Journal of Infectious Diseases*, 1994, 169: 1007-1013
- Reed, S.E.: An investigation of the possible transmission of Rhinovirus colds through indirect contact. *Journal of Hygiene*, 1975, 75: 249-258

Die Inkubationszeit ist kurz und beträgt etwa 12 Stunden.

Die Infektion durch Rhinoviren (Humane Rhinoviren 1A [HRV-1A] oder 1B [HRV-1B] mit etwa 100 Subtypen) [3] erfolgt streng lokalisiert in den Schleimhäuten des Nasen- und Rachenraumes und ruft meist eine Rhinitis, seltener eine Bronchitis [4] hervor; sie verursacht keine generalisierten Infektionen [5].

Unlängst wurde eine Rhinovirus C-Gruppe (HRV-C) identifiziert [6], die bei Kindern häufig Erkältungsinfekte und (auch schwerwiegende) Erkrankungen des Respirationstraktes (namentlich obstruktive Atemwegserkrankungen) verursacht und für eine nicht unerhebliche Zahl von Krankenhauseinweisungen von Kindern verantwortlich ist [7].

Komplizierte Verläufe von Rhinovirus-Infektionen werden auch bei geriatrischen Patienten beschrieben [8].

[2a] Wang, H.H. et al.: *The study of human rhinovirus in infants with lower respiratory tract infections. Chinese Journal of experimental and clinical virology*, 2011, 25(2): 120-122

[2b] Winther, B. et al.: *Environmental contamination with rhinovirus and transfer to fingers of healthy individuals by daily life activity. Journal of medical virology*, 2007, 79(10): 1606-1610

[3] Mentel, R., Oberender, H., Schmidt, J.: *Untersuchung über die Durchseuchung der Bevölkerung mit den Rhinovirustypen 1A, 1B und 7. Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*, 1971, 17(9): 676-678

Palmenberg, A.C. et al.: *Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. Science*, 2009, 324(5923): 55-59: "We examined diversity by completing the genom sequences for all known serotypes (n=99)".

Patock, A.K.: *Rhinovirus chemotherapy. Antiviral research*, 2006, 71(2-3): 391-396: "Human rhinoviruses (HRV) ... are comprised of over 100 different virus serotypes".

Verma, R.P. und Hansch, C.: *Understanding human rhinovirus infections in terms of QSAR. Virology*, 2007, 359(1): 152-161: "... the large number of HRV serotypes (>100)..." (ebd.).

[4] Midulla, F. et al.: *Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. Archives of diseases in Childhood*, 2009, Oct 11 [Epub ahead of print]

Moreno, L.: *Respiratory tract infections and wheezing in children. What role does rhinovirus play? Archivos argentinos de pediatria*, 2009, 107(5): 389-391

[5] Meyer, Rüdiger: *Molekularbiologie: Wie Polio- und Rhinoviren in die Zelle gelangen. Deutsches Ärzteblatt*, 2000, 97(7), A-358 / B-302 / C-282

[6] Lau, S.K. et al.: *clinical features and complete genom characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. Journal of clinical microbiology*, 2007, 45(11): 3655-3664

McErlean, P. et al.: *Distinguishing molecular features and clinical characteristics of a putative new rhinovirus species, human rhinovirus C (HRV C). PLoS One*, 2008, 3(4): e 1847 (Electronic publishing)

Eine spezifische Therapie ist nicht möglich, denn aufgrund der Vielzahl von Rhinovirus-Serotypen (die nur eine kurz dauernde typenspezifischen Immunität bewirken) lassen sich – trotz entsprechender Forschungsbemühungen seit fast 30 Jahren – (noch) keine kausal wirkenden Medikamente herstellen; diesbezügliche gentechnische Forschungsergebnisse sind noch nicht anwendungsreif [9].

Mithin erfolgt eine Behandlung rein symptomatisch.

[7] Vgl.

Jin, Y. et al.: *Prevalence and clinical characterization of newly identified human rhinovirus C species in children with acute respiratory tract infections. Journal of clinical microbiology*, 2009, 47(9): 2895-2900

Linsuwanon, P. et al.: *High prevalence of human rhinovirus C infection in Thai children with acute lower respiratory tract disease. The Journal of infection*, 2009, 59(2): 115-121: "HRV-C represents the predominant species and is one of the etiologic agents in acute lower respiratory tract infection, causes of wheezing an asthma exacerbation in infants and young children in Thailand".

Peltola, V. et al.: *Rhinovirus infections in children: a retrospective and prospective hospital-based study. Journal of medical virology*, 2009, 81(10): 1831-1838

Reid, A.B. et al.: *An outbreak of human Rhinovirus Species C infections in a neonatal intensive care unit. The Pediatric infectious disease journal*, 20110708, Print-Electronic

[8] Longtin, J. et al.: *Severe human rhinovirus outbreak associated with fatalities in a long-term facility in Ontario, Canada. Journal of the American Geriatrics Society*, 2010, 58(10): 2036-2038

[9] Martin, S. et al.: *Erfolgreiche Blockade von Rhinovirusinfektionen durch ICAM-1-Immunglobulinchimäre in vitro. Medizinische Klinik*, 1983, 88(4): 193-197. (Zu ICAM-1-Rezeptoren s. Kapitel: "Zusammenhang zwischen Kälte und Erkältung".)

Maugeri, C. et al.: *New anti-viral drugs for the treatment of the common cold. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16(6): 3091-3107

Rohde, G.: *Therapie viraler Atemwegsinfekte: Wirkprinzipien, Strategien und Ausblicke. Der Internist*, 2004, 45(4), 468-475: „Therapy of viral infections ... has only developed slowly during recent years, despite the enormous socioeconomic impact. This is in part due to the complex virus/host interactions and numerous and varying mechanisms of infection“.

Tonew, M. et al.: *Über die In-vitro-Wirksamkeit neuer antiviraler Substanzen. 2. Mitteilung. Untersuchungen mit Enteroviren and Rhinovirus 1B. Virologie*, 1985, 36(2): 111-117

1.5.2 Enteroviren

Auch die **Enteroviren** gehören zur Familie der Picornaviridae. Die Spezies Humanes Enterovirus A bis D (HEV-A bis HEV-D) der Gattung „Enterovirus“ umfassen mittlerweile über 100 Serotypen. Enteroviren kommen weltweit vor [1].

Die Übertragung erfolgt überwiegend fäkal-oral, aber auch durch Tröpfchen- und Kontakt- bzw. Schmierinfektionen. Ausscheidung der Viren mit dem Stuhl ist über mehrere Wochen möglich. In diesem Zusammenhang stellt kontaminiertes Trinkwasser (beispielsweise in sog. Dritte-Welt-Ländern) eine nicht unbedeutende Infektionsquelle dar [2].

Die Inkubationszeit beträgt wenige Tage bis mehrere Wochen. Die Bandbreite der durch Enteroviren hervorgerufenen Erkrankungen ist weit und deren Bedeutung für öffentliche Gesundheit und Gesundheitswesen ist groß. Auch Erkältungen/Erkältungsinfekte wie die sog. Sommergrippe gehören in das Spektrum der durch Enteroviren verursachten Krankheiten [3].

[1] Muir, P., et al.: *Molecular typing of enteroviruses: current states and future requirements. Clinical Microbiology Reviews*, 1998, 11: 202-227

Rueckert, R.R.: *Picornaviruses and their replication. In: Fields, B.N. und Knipe, D.M. (eds.): Virology. Lippincott-Raven, New York, 1990: 507-548*

Schilt, U.: *Virologische Diagnostik der durch Enteroviren verursachten Krankheiten. Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1979, 109(39): 441-448

Zhou, F. et al.: *Identification of 20 common human enterovirus serotypes by use of a reverse transcription-PCR-based reverse line blot hybridization assay. Journal of clinical microbiology*, 2009, 47(9): 2737-2743

[2] Berlian, W.A., Boethig, B., Kaepfel, M.: *Vergleich der aus klinischem Material isolierten Enteroviren mit dem Virusspiegel der Berliner Abwässer. Das deutsche Gesundheitswesen*, 1965, 20: 589-593

Hahn, T. et al.: *Verfahren zum Nachweis von Enteroviren und Coliphagen in Wasser unterschiedlicher Herkunft. Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene*, 1988, 78: 69-83

Möller, F. et al.: *Untersuchungen zur Überlebensdauer von Enterobakterien und Enteroviren in faul-schlammgedüngten Böden. Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*, 1985, 31(4): 237-241

Pfirschmann, A. und Bosche, van den, G.: *Vorkommen und Isolierung von humanen Enteroviren aus der Luft von Abfallbeseitigungs- und -verwertungsanlagen. Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin = International Journal of hygiene and environmental medicine*, 1994, 196(1): 38-51

Primavesi, C.A.: *Bedeutung und Verbreitung der Enteroviren. Die medizinische Welt*, 1968, 48: 2644-2648

Eine spezifische antivirale Therapie steht (noch) nicht zur Verfügung [4].

An Impfstoffen wird gearbeitet. Bekannt ist beispielweise eine Empfindlichkeit verschiedener Enteroviren auf Magnesiumchlorid. Auch Salbeixtrakte sollen antiviral gegen Enteroviren wirken. Prophylaktisch sind allgemeine Hygienemaßnahmen indiziert [5].

[3] Alexander, J.P. et al.: Enterovirus infections and neurologic disease – United States, 1977-91. *The Journal of Infectious Diseases*, 1994, 169: 905-908

Böthig, B. und Rudzio, E.: Die Rolle von Enteroviren als ätiologisches Agens für akute Enteritiden des Menschen. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin*, 1983, 37(1): 21-25

Dettmeyer, R. und Madea, B.: Myokarditis durch Enteroviren in Griechenland – und bei uns? *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2002, 127(46), 2467-2468

Dettmeyer, R.B., Padosch, S.A., Madea, B.: Lethal enterovirus-induced myocarditis and pancreatitis in a 4-month-old boy. *Forensic science international*, 2006, 156(1): 51-54

Huang, S.W. et al.: Reemergence of Enterovirus 71 in 2008 in Taiwan: Dynamics of Genetic and Antigenic Evolution from 1998-2008. *Journal of clinical microbiology*, 2009, 0923, Print-Electronic (Enteroviren als Erreger der Hand-, Fuß- und Mundkrankheit mit schweren neurologischen Komplikationen)

Kimmig, P., Oehme, R., Hassler, D.: Enteroviren – immer wieder Ursache seröser Meningitiden. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2002, 127(49): 2604

Léveque, N. et al.: Les Enterovirus responsables de conjonctivité aigue hémorragique. *Medicine et maladies infectieuses*, 2009, 1019, Print-Electronic

McMinn, P.C.: An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance. *FEMS Microbiology Reviews*, 2002, 26: 91-107

[4] Zur diesbezüglichen pharmakologischen Forschung mit sehr heterogenen Ansätzen und noch nicht überzeugenden Erfolgen vgl. z.B.

Giampieri, M. et al.: Antiviral activity of indol derivatives. *Antiviral research*, 2009, 83(2): 179-185: "Some of compound 5 showed a moderate antiviral activity against ... CVB-2" (Zu den Coxsackieviren [CV resp. CVB] s. im Folgenden.)

Tonelli, M. et al.: Antimicrobial and cytotoxic arylazoenamines. Part III: antiviral activity of selected classes of arylazoenamines. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2008, 16(18): 8447-8465: "... the most frequently affected viruses CVB-2 ... These models should allow the design of second generation of more potent inhibitors of these human ... pathogens" (Zu Coxsackieviren [CV resp. CVB] s. im Folgenden.)

Werk, D. et al.: Combination of soluble coxsackievirus-adenovirus receptor and anti-coxsackievirus siRNAs exerts synergistic antiviral activity against coxsackievirus B3. *Antiviral research*, 2009, 83(3): 298-306

Yoshida, H. et al.: Efficacy of immunized milk for preventing viral infection. *Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*, 1999, 73(2): 122-129: "... immunized milk was orally applied ... prior to oral inoculation with CVB-3 ... These results suggest that oral application of immunized milk is not only capable of preventing viral infection but also induces specific immunological response". (Zu Coxsackieviren [CV resp. CVB] s. im Folgenden.)

Humanpathogene Enteroviren sind die Arten (Spezies) Humanes Enterovirus A bis D (HEV-A bis –D); sie verursachen in ihrer Gesamtheit und mit ihren Unterarten namentlich Erkältungsinfekte, Meningitiden und Myokarditiden (s. auch einschlägige Anmerkung 3 zuvor); als Erreger von Erkältungsinfekten sind insbesondere die Unterarten (Subspezies) **Coxsackie-Virus** B1 (CVB-1) bis B6 (CVB-6) anzusehen. CVB-1 als Erreger der sog. Sommergrippe (viraler Erkältungsinfekt) konnte bereits in den 50-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts nachgewiesen werden [6] [7] [8].

[5] Ertl, P.F. und Thomson, L.L.: *Technical issues in construction of nucleic acid vaccines. Methods*, 2003, 31: 199-206

Höfling, K. et al.: *Progress toward vaccines against viruses that cause heart disease. Herz*, 2000, 25(3): 286-290: "Our laboratory has been exploring coxsackievirus-3-based vectors as models ... Although it is doubtful that the marketplace will support the development of antiviral vaccines to combat human heart disease at present, the technology exists to make such vaccine a reality" (Zu den Coxsackieviren [CV] s. im Folgenden.)

Li, Z.H. et al.: *Ribaverin reduces mortality in enterovirus 71-infected mice by decreasing viral replication. The journal of infectious diseases*, 2008, 197(6), 854-857

Wu, B.W. et al.: *Antiviral effects of Salvia miltiorrhiza (Danshen) against enterovirus 71. The American journal of Chinese medicine*. 2007, 35(1): 153-168

[6] Die Coxsackie-Viren sind nach dem Ort Coxsackie in der Nähe von New York benannt; dies ist der Wohnort des Kindes, bei dem der Erreger erstmals isoliert worden war. Vgl. Pote, J. und Hlawatsch, S.: *Zur virologischen Diagnose von Coxsackie-Virus-Infektionen. Zeitschrift für Hygiene*, 1957, 143: 614-622

[7] Wissler, H. und Wiemann, E.: *Zurich summer influenza 1958; isolation of Coxsackie virus B1. Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1959, 89: 608-610

[8] Coxsackie-Viren verursachen u.a.

akute und schwere ZNS-Infektionen, z.B. Encephalitiden und Myelitiden, mit bleibenden Schäden oder tödlichem Verlauf (s. Rhoades et. al.: *Enterovirus infections of the central nervous system. Virology*, 2011, 411(2): 288-305 oder Utzig, N. et al.: *Polio-ähnliche Myelitis durch Coxsackie-Virus B 3: Verlauf unter Pleconaril-Behandlung. Klinische Pädiatrie*, 2003, 215(5): 286-287),

Myokarditiden (Thurner, J.: *Die Virusmyokarditis am Beispiel einer erloschenen Coxsackie-Virus-Myokarditis-Endemie im Raum Salzburg. Die Medizinische Welt*, 1977, 28(30-31): 1276-1281),

insulinpflichtigen (juvenilen) Diabetes mellitus (Typ 1) aufgrund einer akuten Entzündung der Langerhansschen Inseln nach CVB-4-Infektion (Gladisch, R., Hofmann, W., Waldherr, R.: *Myokarditis und Insulitis. Zeitschrift für Kardiologie*, 1976, 65(10): 837-849),

aber auch Ornithosen (Remy, W. und Bockendahl, H.: *Ornithose und Coxsackie-Virus-Antikörper-Titer-Erhöhung bei ekzematöser Hautkrankheit [eine persistierende Virusinfektion]. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete*, 1972, 23(10): 454-457)

oder die Bornholmsche Erkrankung (Friedrich, K. und Henning, H.: *Laparoskopisches Bild der Perihepatitis nach akuter Coxsackie-Virus-Erkrankung [Morbus Bornholm]. Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1982, 20(8): 448-451).

„Der Begriff **ECHO-Viren** ist das Akronym aus ‘enteric cytopathogenic human orphan’ und umfasst Enteroviren, die in Zellkulturen einen zytopathogenen Effekt erzeugen. In der virologischen Forschung bezeichnet man humane Virusisolate, die keiner Krankheit zugeordnet werden können, also auch bei Gesunden gefunden wurden, als „Waisen“ (engl. orphan)“ [9].

Echoviren verursachen keine organspezifischen Infektionskrankheiten, vielmehr eine Reihe unterschiedlicher Erkrankungen, so auch Erkältungs- (grippale) Infekte [10].

Im Übrigen ist „die Nomenklatur der drei Virusarten [gemeint sind Coxsackie-, ECHO- und Enteroviren – Anmerkung des Autors] ... in stetigem Fluss. So wurde z.B. das Coxsackie-A-23-Virus zum ECHO-Virus 9, das Echo-Virus 34 zum Coxsackie A 24 ... erklärt ... hat man schließlich beschlossen, neue Typisolate nicht mehr als Coxsackie- oder ECHO-Viren zu klassifizieren, sondern sie als Enteroviren-Spezies fortlaufend zu nummerieren“ [11].

[9] Hof, H. und Dörries, R.: *Medizinische Mikrobiologie*. Thieme, Stuttgart, 2005, 4. Auflage, 184

[10] *Erkrankungen, die durch Echoviren hervorgerufen werden, sind namentlich Myo-/Perikarditis, Myelitis, Meningitis/Meningoencephalitis und fieberhafte Infekte. Vgl. beispielsweise*
Bogomolov, B.P. et al.: *Acute myocarditis caused by Echo virus*. 2007, *Klinicheskaja meditsina*, 85(2): 68-70 (“Enteroviral infection is characterized by clinical polymorphism.”)
Linnemann, C.C. et al.: *Febrile illness in early infancy associated with ECHO virus infection*, *The journal of pediatrics*, 1974, 84(1): 49-54 (ECHO-Viren als Verursacher hochfieberhafter Erkrankungen bei Kleinkindern während der Sommermonate)
Nishmi, M. und Yodfat, Y.: *Successive overlapping outbreaks of a febrile illness associated with coxsackie virus type B4 and ECHO virus type 9 in a kibbutz*. *Israel journal of medical sciences*, 1973, 9(7): 895-899
Rodriguez, R.S. et al.: *Epidemic outbreak of viral meningitis caused by type 30 ECHO virus*. *Boletin medico del Hospital Infantil de México*, 1992, 49(7): 412-415
Takahashi, S. et al.: *Acute transverse myelitis caused by Echo virus type 18 infection*. *European journal of pediatrics*, 1995, 154(5): 378-380 (akute Tetraplegie nach ECHO-Virus-Infektion)

[11] Hof, H. und Dörries, R.: *Medizinische Mikrobiologie*. Thieme, Stuttgart, 2005, 4. Auflage, 184

1.5.3 Mastadenoviren

Mastadenoviren gehören zur Familie der Adenoviridae und kommen ausschließlich bei Säugetieren vor (gr. Mastos: weibliche Brust). Mastadenoviren verursachen insbesondere Infektionen des Respirationstraktes, Konjunktividen und Harnbasenentzündungen [1].

Das klinische Spektrum der infektionsassoziierten Erkrankung kann mit der Eintrittspforte variieren – beispielsweise führt die Infektion mit Serotyp 7 durch Inhalation oft zu schwerwiegenden Erkrankungen der unteren Atemwege, während eine orale Übertragung des gleichen Erregers keine oder lediglich eine milde Erkrankung verursacht. Humanpathogene Adenoviren infizieren sowohl Menschen als auch Tiere; sie wurden erstmals aus menschlichen Rachenmandeln (Adenoiden) isoliert, welcher Umstand etymologisch ihren Namen erklärt. Humanpathogene Adenoviren gehören zu den unbehüllten Viren; dadurch haben sie eine hohe Stabilität gegenüber physikalischen und chemischen Einwirkungen und tolerieren beispielsweise alkoholische Desinfektionsmittel [2].

Humanpathogene Adenoviren gehören zur Gattung Mastadenovirus. Von den 19 Arten dieser Gattung sind sechs humanpathogen (**Humanes Adenovirus[HA_DV] A-F**). Von diesen humanpathogenen Arten lassen sich serologisch über 50 Subtypen (Serotypen) unterscheiden [3].

[1] Vgl. Belsy, A. et al.: *Molecular characterization of adenoviral infections in Cuba: report of an unusual association of species D adenoviruses with different clinical syndromes*. *Archives of Virology*, 2009, 154(4): 619-627: „Adenoviruses are common pathogens that are responsible for a wide variety of infectious syndromes ... The most common diagnosis was upper respiratory infection (44%). Human adenovirus D was the major species found (59%), followed by Human adenovirus C (36%) und Human adenovirus B (4%)”.

[2] Adrian, T.: *Genome polymorphism of human adenoviruses of subgenus C*. *Archives of Virology*, 1996, 141(6): 1021-1031

Adrian, T. et al.: *Nosocomial and endemic infections with a genome type of adenovirus type 5*. *Zentralblatt für Bakteriologie: international journal of medical microbiology*, 1989, 271(3): 339-344

Chen, H. et al.: *Respiratory adenoviral infections in children: a study hospitalised cases in southern Taiwan in 2001-2002*. *The journal of tropical pediatrics*, 2002, 50: 279-284

Pring-Akerblom, P., Adrian, T., Kostler, T.: *PCR-based detection and typing of human adenoviruses in clinical samples*. *Research in Virology*, 1997, 148(3): 225-231

Robert-Koch-Institut: *Merkblätter für Ärzte. Ratgeber Infektionskrankheiten (Stand März 2004)*

Russell, A.D., Hugo, W.B., Ayliffe, G.A. (eds.): *Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilisation*. Cambridge, 1999, 3. Auflage, 168 ff.

Bei den Mastadenoviren ist die Zuordnung einzelner Spezies mitunter ist sehr komplex – abhängig davon, ob eine Einteilung aufgrund serologischer Eigenschaften oder auf der Basis von Genomsequenzen erfolgt, ist dasselbe Virus unterschiedlichen (beispielsweise humanen statt tierischen) Spezies zuzuweisen. So wird der ursprüngliche Serotyp „Bovines Adenovirus 9“ zum Beispiel in dem auf Genomsequenzen basierenden System als „Humanes Adenovirus C“ eingeordnet [4].

Zusätzlich sind die Genome der Adenovirus-Serotypen wenig stabil, Rekombinationen des genetischen Materials zwischen den einzelnen Serotypen sind häufig [5] und die gleichzeitige Infektion durch mehrere Serotypen ist möglich [6].

Adenoviren verursachen beim Menschen hauptsächlich Erkrankungen der Atemwege. Diese Atemwegserkrankung reichen vom Erkältungsinfekt über die akute Bronchitis bis zur Pneumonie. Die meisten Infektionen verlaufen indes mild [7].

[3] Vgl.:

Frabasile, S. et al.: Genotyping of Uruguayan Human adenovirus isolates collected between 1994 and 1998. Acta virologica, 2005, 49(2): 129-132

Moura, P.O. et al.: Molecular epidemiology of human adenovirus isolated from children hospitalized with acute respiratory infection in Sao Paulo, Brazil. Journal of medical virology, 2007, 79(2): 174-181

Pring-Akerblom, P. et al.: Multiplex polymerase chain reaction for subgenus-specific detection of human adenoviruses in clinical samples. Journal of medical virology, 1999, 58(1): 87-92

[4] Vgl. *Benkő, M. et al.: Genus Mastadenovirus. In: Fauquet, C.M. et al.: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London, San Diego, 2004, 217-220*

[5] *S. Lukashov, A.N. et al: Evidence of frequent recombination among human adenoviruses. The Journal of general virology, 2008, 89(Pt 2): 380-388. Diese beziehen sich auf das humanpathogene HAdV C und führen aus: „ ... the non-structural regions had marks of frequent recombination, to the point that an isolate of one serotype could contain non-structural proteins that were identical to the genes from a different serotype“.*

[6] *Abe, T. et al.: Sequential adenovirus infection of type 14 hemorrhagic cystitis and type 35 generalized infection after coor blood transplantation. International journal of hematology, 20090911, Print-Electronic: “The present case suggested that AdV infection could not be always caused by a single AdV serotype, and suggested that multiple serotype infection was very difficult to treat”.*

[7] *Immer wieder werden für alle Altersgruppen aber auch schwere, mitunter tödliche Verläufe einer Adenovirusinfektion berichtet. Vgl. beispielsweise CDC (Centers for Disease Control and Prevention)-Warnung vor Adenovirus Serotyp 14: Acute Respiratory Disease associated with Adenovirus Serotype 14 – Four States, 2006-2007. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 2007, 56(45): 1181-1184.*

Bei geschwächtem Immunsystem besteht eine hohe Anfälligkeit für durch Adenoviren hervorgerufene schwere Komplikationen wie das Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS).

Vgl. Bernard, G. et al.: The American-European-Consensus-Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. American journal of respiratory and critical care medicine, 1994, 149(3): 818-824.

Übertragung erfolgt namentlich durch direkten Kontakt oder fäkal-oral. Persistierende asymptomatische Infektionen der Hals- und Rachenmandeln oder des Magen-Darm-Traktes sind möglich; eine entsprechende Ausbreitung durch asymptomatische Virusträger kann über Monate und Jahre stattfinden [8].

Mangels einer virusspezifischen ist auch hier nur eine symptomatische Therapie möglich [9].

Für verschiedene Serotypen existieren Impfstoffe, die aber nicht allgemein (beispielsweise nur für Militärstreitkräfte) verfügbar sind [10].

[8] Dingle, J.H. und Langmuir, A.D.: *Epidemiology of acute, respiratory disease in military recruits. The American review of respiratory disease*, 1968, 97(Suppl.): 1-65.

Kajon, A.E. et al.: *Molecular epidemiology of adenovirus type 4 infections in US military recruits in the post-vaccination era (1997-2003). The journal of infectious diseases*, 2007, 196: 67-75

[9] Beispielsweise sollen homöopathische Mittel (wie Gripp-Heel®), zumindest in vitro, einen antiviralen Effekt gegen Erreger von Erkältungsinfekten, so auch gegen das humane Adenovirus C, haben.

S. hierzu Glatthaar-Saalmüller, B.: *In vitro evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel on selected respiratory viruses. Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2007, 85(11): 1084-1090

Tonew und Mitarbeiter beschreiben die antivirale Wirkung von Übergangsmetallen, auch gegen Adenoviren. Vgl. Tonew, M. et al.: *Über biologische Wirkungen von Koordinationsverbindungen der Übergangsmetalle. 2. Zur antiviralen Wirkung von 4-methyl-2-amino-pyridin-palladiumchlorid (IV). Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. 1. Abt. Originale A, Medizinische Mikrobiologie, Infektionskrankheiten und Parasitologie = International journal of microbiology and hygiene*, 1981, 249(4): 421-430

Auch hier zeigt sich wieder der polypragmatische Ansatz in der Behandlung viral bedingter (Erkältungs-) Infekte – viel hilft viel!

[10] Purkayastha, A. et al.: *Genomic and bioinformatics analysis of HadV-4, a human adenovirus causing acute respiratory disease: implications for gene therapy and vaccine vector development. Journal of virology*, 2005, 79(4): 2559-2572

Russell, K.L. et al.: *Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999-2004. Vaccine*, 2006, 24(15): 2835-2842

1.5.4 Coronaviren

Coronaviridae sind eine seit langem bekannte Familie von RNA-Viren, welche die beiden Gattungen **Coronavirus** und Torovirus umfasst [1].

Namentlich zwei Arten der Gattung Coronavirus, nämlich human coronavirus 229 E und human coronavirus OC43, auch als **HCoV-229 E** und **HCoV-OC43** bezeichnet, verursachen bei Menschen Erkältungsinfekte. Sie wurden bereits Mitte der 1960er-Jahre identifiziert und sind (nach den Rhino- und noch vor den RSV-Viren) die zweithäufigsten Verursacher grippaler Infekte [2].

Knapp ein Drittel aller Erkältungskrankheiten sollen durch **HCoV** ausgelöst werden [3].

Eine ganzjährige Durchseuchung der Bevölkerung mit dem Erreger und dessen saisonal gehäuftes Auftreten im Winter werden beschrieben [4].

[1] Toroviren – so genannt nach ihrem ringförmigen Nukleokapsid mit helikaler Symmetrie und Basiswulst an der Säulenbasis (lat.: torus) – sind bei Menschen und (anderen) Säugetieren weltweit Erreger viraler Gastroenteritiden; sie vermehren sich im Zytoplasma von Darmepithelien.

Vgl.:

Lodha, A. et al.: Human torovirus: a new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica*, 2005, 94(8): 1085-1088.

Spaan, W.J. et al.: Genus Torovirus. In: Fauquet, C.M. et al.: *Eighth Report of the International Committee of Taxonomy of Viruses*. London, San Diego, 2005, 956-960

[2] Greenberg, S.B.: Rhinovirus and coronarvirus infections. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2007, 28(2): 182-192

[3] Dominguez, S., Robinson, C.C., Holmes, K.V.: Detection of four human coronarviruses in respiratory infections in children: a one year-study in Colorado. *Journal of medical virology*, 2009, 81(9): 1597-1604

Fauquet, C.M. et al.: *Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London, San Diego, 2005.

Gorse, G.J. et al.: Human coronavirus and acute respiratory illness in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *The journal of infectious diseases*, 2009, 199(6): 847-857

Mordrow, S., Falke, D., Truyen, U.: *Molekulare Virologie*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2003, 2.Auflage, 214-226.

Pyrç, K., Berkhout, B. Van der Hoek, L.: Identification of new human coronarviruses. *Expert review of anti-infective therapy*. 2007, 5(2): 245-253

Sarateanu, D.E., Ehrengut, W.: A two year serological surveillance of coronarvirus infections in Hamburg. *Infection*, 1980, 8(2): 70-72 (bzgl. Inzidenz und Prävalenz von Coronarvirus OC43-Infektionen im urbanen Umfeld)

Stock. I.: Coronaviren als Krankheitserreger des Menschen. *Chemotherapie Journal*, 2004, 13(1): 17-26.

Das SARS-assoziierte Coronavirus (SARS-CoV) ist Erreger des schweren akuten Atemwegsyndroms (SARS) beim Menschen [5].

Bereits eine maternofetale Übertragung (des humanen Coronavirus 229 E) ist möglich [6].

[4] Vgl.

Gerna, G. et al. *Seroepidemiologic study of human coronavirus OC43 infections in Italy. Bollettino dell'Istituto sieroterapico Milanese*, 1978, 57(4): 535-542

Hruskova, J. et al.: *Antibodies to human coronaviruses 229E and OC43 in the population of C.R. Acta virologica*, 1990, 34(4): 346-352

Hruskova, J. et al.: *Acute respiratory disease caused by coronaviruses. Casopis lékaru českých*, 1989, 128(13): 396-398 (Antikörper-Nachweis gegen Coronavirus 229E und OC43 bei 5-15% aller untersuchter Patienten; in etwa gleich häufiges Auftreten von Antikörpern gegen beide Coronavirus-Arten; häufigstes Auftreten eines Coronavirus-induzierten Erkältungsinfekts im Februar)

Sarateanu, D.E., Ehrengut, W.: *Seasonal patterns of coronavirus infections in Hamburg. Immunität und Infektion*, 1976, 4(3): 141-143

[5] Vgl.

Gottschalk, R.: *Neue und hochinfektiöse Krankheitserreger – Seuchenschutz durch den öffentlichen Gesundheitsdienst am Beispiel SARS. Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen, Düsseldorf, 2005.*

Stock, I.: *Coronaviren: Erreger von SARS und anderen Infektionen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2004, 27(1): 4-12.

Wong, S.S. und Yuen, K.Y.: *The Management of coronavirus infections with particular reference to SARS. The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2008, 62(3): 437-441:

„The human coronaviruses (HCoV) OC 43 und 229 E are common causes of upper respiratory tract infections. Severe diseases were rare, however, until the emergence of the severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV in 2003. Since then, other novel CoV (NL63 and HKU1) have been described, and they have caused respiratory infections worldwide“.

[6] Vgl. Gagneur, A. et al.: *Transmission maternofetale des coronavirus humains. Étude prospective pilote. Pathologie-biologie*, 2007, 55(10): 525-530

1.5.5 Paramyxoviren

Die Familie der **Paramyxoviridae** ist von der Gruppe (Familie) der „echten Myxoviren“ (Orthomyxoviridae) zu unterscheiden; beide wurden aus der veralteten taxonomischen Gruppe der Myxoviridae abgegrenzt. Paramyxoviridae werden nicht durch Vektoren, vielmehr fast ausschließlich durch Schmier- und Tröpfcheninfektionen übertragen. Sie können Säugetiere und Vögel, möglicherweise auch Fische und Reptilien infizieren, wobei eine hohe Wirtsspezifität besteht, so dass kaum eine Übertragung von einer Wirtsspezies auf eine andere möglich ist [1] [2].

Zur Familie der Paramyxoviridae gehören Virusspezies, beispielsweise das Respiratory-Syncytial-Virus, das Parainfluenza-Virus oder das Metapneumonie-Virus, die das respiratorische System des Menschen befallen.

[1] Bergmann, H., Dedek, J., Loepelmann, H.: Seroepidemiologische Untersuchungen zur Verbreitung von Respiratory Syncytial Virus unter Wildwiederkäuern. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 1990, 103(12): 425-426

Fauquet, C.M. et al.: *Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London, San Diego, 2005

Franke, J. et al.: Identification and molecular characterization of 18 paramyxoviruses isolated from snakes. *Virus Research*, 2001, 28: 67-74

Knipe, David M., Howley, Peter M. et al. (eds.): *Fields' Virology*, Philadelphia, 4. Auflage, 2001

Kolakofsky, D. et al.: Paramyxovirus RNA Synthesis and the requirement for hexamer genome length; the rule of six revisited. *Journal of Virology*, 1998, 197: 1-11

Schneeganss, D. und Korbelt, R.: Zum aktuellen Vorkommen aviärer Paramyxoviren. *Tierärztliche Praxis*, 1988, 16(2): 159-160

[2] Smith, E.C. et al.: Viral entry mechanisms: the increasing diversity of paramyxovirus entry. *The FEBS journal*, 2009, Epub ahead of print: "The paramyxovirus family contains established human pathogens such as the measles virus [Masern-Virus – der Autor] and human respiratory syncytial virus, as well as emerging pathogens including the Hendra and Nipah viruses and the recently identified human metapneumovirus".

Anmerkungen des Autors:

Das Nipah Virus (NiV) ist ein vor kurzem entdecktes Paramyxovirus, welches bei der Mehrzahl der Infizierten eine Enzephalitis mit infauster Prognose verursacht. Vgl. Negrete, O.A. et al.: Ephrin B2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature*, 2005, 436(7049): 401-405.

Das Hendra Virus verursacht ebenfalls akute, aber auch rezidivierende Enzephalitiden sowie systemische Infektionen und scheint dem Nipah-Virus nah verwandt zu sein. S. beispielsweise Wong, K.T. et al.: Human Hendra Virus infection causes acute and relapsing encephalitis. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2009, 35(3): 296-305.

Zum Respiratory-Syncytial- Virus und zum Metapneumo-Virus s. im Folgenden.

1.5.5.1 Respiratory-Syncytial-Viren

Das **Respiratory-Syncytial-Virus** (Humanes Respiratorisches Syncytial-Virus, humanes RSV) mit den Typen A und B [1] wird vor allem durch Schmier- und Tröpfcheninfektionen übertragen [2].

Es verursacht hauptsächlich grippale (Erkältungs-) Infekte und überwiegend Symptome des (oberen) Respirationstrakts (wie Rhinitis, Husten und akute Bronchitis); nicht selten entwickelt sich – namentlich bei Kindern – eine Otitis media. Mit ca. 10-15 % sind humane RS-Viren (nach den Rhino- und Coronaviren) die dritthäufigsten Erreger grippaler Infekte [3].

[1] Vgl. zur genetischen Variabilität der Typen A und B und hinsichtlich ihrer voneinander abweichenden Prävalenz in der Bevölkerung

Zhang, Y. et al.: Genetic variability of group A and B human respiratory syncytial viruses isolated from 3 provinces in China. *Archives of virology*, 2007, 152(8): 1425-1434

Zlateva, K.T. et al.: Subgroup prevalence and genotype circulation patterns of human respiratory syncytial virus in Belgium during ten successive epidemic sessions. *Journal of clinical microbiology*, 2007, 45(9): 3022-3030

Innerhalb der A- und B-Gruppe dürfte sich ein (unterschiedliches) genetisches Shifting vollziehen und zu einer ungleichen Häufigkeit von entweder durch Typ A oder durch Typ B verursachten HRSV-Epidemien führen. S. hierzu auch Shobugawa et al.: Emerging genotypes of human respiratory syncytial virus subgroup A among patients in Japan. *Journal of clinical microbiology*, 2009, 47(8): 2475-2482

Die Schwere einer HRSV-Infektion indes scheint, zumindest bei Kindern, nicht vom HRSV-Typ abzuhängen. Vgl. hierzu Bergsträsser, E. et al.: Rolle der RSV-Subtypen A und B und klinischer Risikofaktoren auf den Schweregrad von RSV-Infektionen bei hospitalisierten Säuglingen und Kleinkindern. *Klinische Pädiatrie*, 1998, 210(6): 418-421

[2] Ludwig, A.C.: Schutz und Hygienemaßnahmen bei RS-Virus-Infektionen. *Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege / Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde*, 1996, 15(7): 257

[3] Vgl. Stock, I.: Erkrankungen durch das humane respiratorische Synzytialvirus. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2006, 29(9): 329-334, wonach humane RSV-Viren (HRSV) bei Säuglingen und Kleinkindern weltweit die häufigsten Verursacher von Atemwegsinfekten sind und bei etwa 70 Prozent der Kinder eine Infektion bereits im 1. Lebensjahr, also schon im Säuglingsalter, bewirken.

Bisweilen indes haben durch RS-Viren hervorgerufene Erkrankungen auch hochakute Verläufe, die eine intensivmedizinische Behandlung erfordern und insbesondere bei Säuglingen mit keuchhustenähnlichen Symptomen zum Tode führen können. RSV-Viren lassen sich mit Hilfe immunologischer Testverfahren (ELISA) nachweisen [4].

Bei schwer(st)kranken Kindern kommt das Virostatikum Ribaverin zum Einsatz [5].

Hoch-Risiko-Säuglinge und -Kinder können mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®) passiv immunisiert werden [6].

Neue Untersuchungen lassen vermuten, dass langdauernde Atemwegserkrankungen nach RS- (und Metapneumo-) Virus-Infektionen Folge einer wirtzell-reaktiven immunologischen Antwort auf die infizierenden Viren sind [7].

[4] Black, C.P.: Systematic review of the biological and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory Care*, 2003, 48: 209-231, discussion 231-233

Forster et al.: Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektion. *Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, Futuramed München, 2003, 4. Auflage, 559-603.

Kern, S. et al.: Respiratory Syncytial Virus infection of the lower respiratory tract: radiological findings in 106 children. *European Radiology*, 2001, 11: 2581-2584

Weigl, J.A., Puppe, W., Schmitt, H.J.: Can respiratory syncytial virus etiology be diagnosed clinically? A hospital-based control-study in children under two years of age. *European journal of epidemiology*, 2003, 18: 431-439

Weigl, J.A., Puppe, W., Schmitt, H.J.: Seasonality of Respiratory Syncytial Virus positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over 7 years. *Infection*, 2002, 30: 186-192

Weigl, J.A. et al.: RSV-prevention in children guided by a web-based early warning system. *Klinische Pädiatrie*, 2005, 217: 47-52

[5] Merck Index. *An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 2005, 14. Auflage, 1413-1414

[6] Berner, R.: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit spezifischem Immunglobulin. *Kinderärztliche Praxis*, 2001, 7: 432-441

Bolvin, G. et al.: Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008, 42(1) 52-57

The IMPact-RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 1998, 102: 531-537

[7] Vgl. Guerrero-Plata, A. et al.: Subversion of pulmonary dendritic cell function by paramyxovirus infections. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 2009, 182(5): 3072-3083: "Lower respiratory tract infections caused by the paramyxoviruses human metapneumovirus (hMPV) and respiratory syncytial virus (RSV) are characterized by short-lasting virus-specific immunity and often long-term airway morbidity, both of which may be the result of alterations in the Ag-presenting function of the lung which follow these infections".

1.5.5.2 Parainfluenza-Viren

Parainfluenza-Viren der humanpathogenen Arten Typ 1 bis 4, namentlich der Typen 1 und 3, lösen ebenfalls Erkältungsinfekte aus; die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Die Typen 1 und 3 sind häufiger nachzuweisen als Typ 2 und Typ 4; letzterer soll mildere Verlaufsformen grippaler Infekte verursachen [1] [2].

Typ 2 löst bei älteren Säuglingen und Kleinkindern bisweilen ein Krupp-Syndrom aus. Auch tödliche Verläufe nach HPIV2- Infektion werden beschrieben [3].

Ausbrüche erfolgen in gemäßigten Breiten meist in den Wintermonaten. Schon bei Kindern ist die Durchseuchungsrate sehr hoch und beträgt bei 10-Jährigen bereits 90 Prozent; das humane Parainfluenzavirus Typ 3 (hPIV3) ist mitsamt den humanpathogenen RSV-Viren häufigste Ursache schwerer viraler Atemwegserkrankungen im Kleinkindalter [4].

Die Kosten durch Parainfluenza-Infektionen hervorgerufener Erkrankungen sind gewaltig [5].

[1] S. hierzu indes Billaud, G. et al.: Human parainfluenza virus type 4 infections: a report of 20 cases from 1998 to 2002. *Journal of clinical virology; the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2005, 34(1): 48-51, wonach das humane Parainfluenzavirus Typ 4 (HPIV4) sowohl in seiner Häufigkeit als Infektionserreger als auch bezüglich der Schwere hervorgerufener Krankheitssymptome unterschätzt wird.

[2] Hasman, H. et al.: Aetiology of influenza-like illness in adults includes parainfluenzavirus type 4. *Journal of medical microbiology*, 2009, 58(4): 408-413
Henrickson, K.J.: Parainfluenza viruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16(2): 242-264
Lau, S.K. et al.: Clinical and molecular epidemiology of human parainfluenza virus 4 infection in Hong Kong: subtype 4B as common as subtype 4A. *Journal of clinical microbiology*, 2009, 47(5):1549-1552
Zhao, L.Q. et al.: Human parainfluenza virus infections in infants and young children with acute respiratory infections in Beijing. *Chinese journal of pediatrics*, 2007, 45(2): 91-95

[3] Greeley, C.S.: Sudden death from human parainfluenza virus 2. *The journal of infection*, 2005, 50(4): 366
Schumacher, R.F. und Forster, J.: Protrahiertes Croup-Syndrom. Bakteriologische Befunde und therapeutische Konsequenzen. *Klinische Pädiatrie*, 1993, 205(3): 153-15

[4] Lee, M.S., Walker, R.E., Mendelman, P.M.: Medical burden of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 infection among US-children. Implications for design of vaccine trials. *Human Vaccines*, 2005, 1: 6-11

Therapeutisch-prophylaktisch stehen weder Impfstoffe [6] noch spezifische Chemotherapeutika [7] zur Verfügung. In Ermangelung besserer Alternativen kommen auch und selbst Phytotherapeutika zum Einsatz [8].

Bei erwachsenen, nicht-immungeschwächten Patienten verläuft die Infektion indes meist harmlos [9]. Insbesondere bei (Klein-)Kindern gibt es jedoch auch tödliche Verläufe [10].

[5] Henrickson und Mitarbeiter schätzen die bloßen Krankenhauskosten für Behandlungen, die allein bei Säuglingen und Kleinkindern unter sechs Jahren durch HPIV-1- und HPIV-2- Infektionen erforderlich werden, auf USA-weit jährlich fast 200 Millionen Dollar. Vgl. Henrickson, K.J., Kuhn, S.M., Savatsli, L.L.: *Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1994, 18(5): 770-779

[6] Wiewohl an solchen gearbeitet wird. S. beispielsweise
Bartlett, E.J. et al.: *A novel human parainfluenza virus type 1 (HPIV1) with separated P and C genes is useful for generating C Gene mutants for evaluation as live-attenuated virus vaccine candidates. Vaccine*, 2009, 27(10): 1023, Print-electronic
Hurwitz, J.L.: *Development of recombinant Sendai virus vaccines for prevention of human parainfluenza and respiratory syncytial virus infections. The Pediatric infectious disease journal*, 2008, 27(10 Suppl): 126-128

[7] Auch hier gibt es zwar erfolgversprechende Ansätze, aber (noch) keine anwendbaren Medikamente. Vgl. z.B. Mao, H., Chattopadhyay, S., Banerjee, A.K.: *N-terminally truncated C protein, CNDelta25, of human parainfluenza virus type 3 is a potent inhibitor of viral replication. Virology*, 2009, 394(1): 143-148: "These findings provide a promising potential as an antiviral agent against the clinically important respiratory tract diseases caused by HPIV3 and RSV".
Mao, H. et al.: *Inhibition of human parainfluenza virus type 3 infection by novel small molecules. Antiviral research*, 2008, 77(2): 83-94: "Human parainfluenza virus type 3 (HPIV3) is an important respiratory tract pathogen of infants and children. There are no vaccines or antivirals currently approved for prevention or treatment of HPIV3 infection ... Two novel small molecules (C5 and C7) ... were identified ... Use of these inhibitors has a strong potential to develop novel antiviral agents against this important human pathogen".
Nishio, M. et al.: *Human parainfluenza virus type 4 is incapable of evading the interferon-induced antiviral effect. Journal of Virology*, 2005, 79(23): 14756-14768, wonach eine Interferon-Behandlung lediglich bei hPIV4-Infektionen sinnvoll erscheint.

[8] Karagöz, A. et al.: *Antiviral activity of Sanicula europea L. [die Wald-Sanikel, ein in Mitteleuropa vorkommender Doldenblütler – Anmerkung des Autors] extracts on multiplication of human parainfluenza virus type 2. Phytoterapy research*, 1999, 13(5): 436-438

[9] Freihorst, J., Berner, R.: *Parainfluenza-Virus-Infektionen. In: DGPI (Hg.): Handbuch der DGPI*, 2003, 4. Auflage, 546-548
Henrikson, K.J.: *Parainfluenza viruses. Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16(2): 242-264
Kramer, A., Heeg, P., Botzenhart, K.: *Krankenhaus- und Praxishygiene. Urban& Fischer, München*, 2001, 1. Auflage, 50-51
Schomacker, H.: *Rekombinante bovin-humane Parainfluenzaviren Typ 3 als Impfvektoren gegen nicht-virale Antikörper. Diss., Humboldt-Universität Berlin*, 2008

[10] S. beispielsweise Lucas, J.R. et al: *Sudden death in a toddler with laryngotracheitis caused by human parainfluenza virus-1. Pediatric and developmental pathology; the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Pediatric Pathology Society*, 2009, 12(2): 165-168

1.5.5.3 Humane Metapneumoviren

Das **humane Metapneumovirus (HMPV)** wurde 2001 erstmals isoliert und ebenfalls der Familie der Paramyxoviridae zugeordnet [1]. In Deutschland wurde es zum ersten Mal 2003 nachgewiesen [2]. Das HMPV ist weltweit verbreitet, hat zwei Arten (Spezies) und vier Unterarten (Subspezies) [3] [4], wird im Respirationstrakt repliziert, betrifft überwiegend Kinder und Kleinkinder [5] und verursacht [6] sowohl – im Sinne eines Erkältungsinfekts – Infektionen des oberen als auch solche des unteren Respirationstrakts [7].

[1] Überla, K.: *Neu entdeckte Viren: Humanes Metapneumovirus und Coronavirus NL 63. Deutsches Ärzteblatt*, 2006, 103(3): A-118 / B-101 / C-101

Van der Hoogen, B.G. et al.: *A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nature Medicine*, 2001, 7(6): 719-724

[2] Neumann-Haefelin, D. et al.: *Humanes Metapneumovirus in Deutschland nachgewiesen. Deutsches Ärzteblatt*, 2003, 100(31-32): A-2089 / B-1739 / C-1643

[3] Bruno, R. et al.: *Human metapneumovirus infection in a cohort of young asymptomatic subjects. The new microbiologica: official journal of the Italian Society for Medical, Odontoiatric, and Clinical Microbiology (SIMMOC)*, 2009, 32(3): 297-301

Carneiro, B.M. et al.: *Detection of all four human metapneumovirus subtypes in nasopharyngeal specimens from children with respiratory disease in Uberlandia, Brazil. Journal of medical virology*, 2009, 81(10): 1814-1818 (“Also, the recently proposed sublineages “a” and “b” of subtype A2 were found” [ibid.]

Escobar, C. et al.: *Genetic variability of human metapneumovirus isolated from Chilean children, 2003 - 2004. Journal of medical virology*, 2009, 81(2): 340-344 (“Two genetic groups and four subgroups of hMPV have been described” [loc.cit.]

[4] Andere Autoren sprechen von zwei Arten und fünf Unterarten.

S. Wang, H.C. et al.: *Co-circulation genetically divergent A2 human metapneumovirus strains among children in southern Taiwan. Archives of virology*, 2008, 153(12): 2207-2213; „...with five [Unterstreichung durch den Autor] possible lineages (A1, A2a/A2b, B1, and B2)...”

Ljubin-Sternak, S. et al.: *Detection of genetic lineages of human metapneumovirus in Croatia during the winter season 2005/2006. Journal of medical virology*, 2008, 80(7): 1282-1287: “... showed the circulation of two main genetic lineages (A and B), with B lineages being prevalent. It also showed the existence of two sublineages within the group B (B1 and B2) and tree subclusters within lineage A (A1, A2a and A2b)”. Eine einheitliche Nomenklatur sollte gefunden werden.

[5] HMPV-Infektionen – selbst mit tödlichem Ausgang – sind gleichwohl auch bei Erwachsenen möglich (vgl. hierzu Tu, C. C. et al.: *An outbreak of human metapneumovirus infection of hospitalized psychiatric adult patients in Taiwan. Scandinavian journal of infectious diseases*, 2009, 41(5): 363-367), durchaus verbreitet und betreffen namentlich ältere oder immungeschwächte Erwachsene oder solche mit ernsteren Vorerkrankungen (s. z.B. Broor, S., Bharaj, P., Chahar, H.S.: *Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. Journal of biosciences*, 2008, 33(4): 483-493 oder Walsh, E.E., Petersen, D.R., Falsey, A.R.: *Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. Archives of international medicine*, 2008, 168(22): 2489-2496).

Neue Untersuchungen zeigen, dass HMPV-Infektionen beispielsweise auch für Erkrankungen des ZNS – vom unkomplizierten Fieberkrampf bis zur infausten Encephalitis – verantwortlich sind [8].

Weiterhin sollen verschiedene HPMV-Spezies und -Subspezies sowie unterschiedliche HPMV-Serotypen verschiedenartige Erkrankungen in jeweils bevorzugten Altersgruppen hervorrufen [9].

Bei kleinen Kindern ist das HMPV der zweithäufigste Erreger von Erkältungsinfekten. Zum Respiratory Syncytial Virus (RSV) besteht eine enge genetische und klinische Verwandtschaft [10]. Die Hospitalisationsrate bei Säuglingen und Kleinkindern (Häufigkeit erforderlicher resp. erfolgter Krankenhausbehandlungen) liegt Cilla und Mitarbeitern zufolge bei fast 3 Promille und ist damit höher als die bei Influenza-Erkrankungen [11].

[6] Häufigkeitsgipfel der Erkrankungen ist die kalte Jahreszeit. Vgl. beispielsweise Ji, W. et al.: Human metapneumovirus in children with acute respiratory tract infections on Suzhou, China 2005 – 2006. *Scandinavian journal of infectious diseases, Print-Electronic*, 20090814: 1-10

[7] Gaunt, E. et al.: Incidence, molecular epidemiology and clinical presentations of human metapneumovirus; assessment of its importance as a diagnostic screening target. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 20091009, Print-Electronic

[8] Arnold, J.C. et al.: Human metapneumovirus associated with central nervous system infection in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 20090912, Print-Electronic

[9] Matsuzaki, Y. et al.: Clinical impact of human metapneumovirus genotypes and genotype-specific seroprevalence in Yamagata, Japan. *Journal of medical virology*, 2008, 80(6): 1084-1089

[10] De Graaf, M. et al.: Evolutionary dynamics of human and avian metapneumoviruses. *Journal of general virology*, 2008, 89: 2933-2942

Escobar, C. et al.: Genetic variability of human metapneumovirus isolated from Chilean children, 2003 - 2004. *Journal of medical virology*, 2009, 81(2): 340-344

Kahn, J.S.: Epidemiology of human metapneumovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19(3): 546-557
Wilkesmann, A. et al.: Das humane Metapneumovirus als Erreger von Atemwegsinfektionen bei hospitalisierten Kindern – eine Übersicht. *Klinische Pädiatrie*, 2007, 219(2): 58-65

[11] Cilla, G. et al.: Hospitalization rates for human metapneumovirus infection among 0-to 3-year-olds in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiology and infection*, 2009, 137(1): 66-72

HPMV-Epidemien unterschiedlicher Intensität und Dauer sollen in einem Zweijahresrhythmus auftreten, und zwar derart, dass größere und kleinere Epidemien jährlich wechseln [12].

Die Therapie durch HPMV verursachter Erkrankungen ist (noch) unspezifisch [13].
Die Entwicklung von Impfstoffen befindet sich in der Anfangsphase [14].
Diagnostische Routinetests stehen bisher nicht zur Verfügung [15].

[12] Heininger, U. et al.: Human metapneumovirus infections – biannual epidemics and clinical findings in children in the region of Basel, Switzerland. *European journal of pediatrics*, 2009, 168(12): 1455-1460

[13] Bonney, D. et al.: Successful treatment of human metapneumovirus pneumonia using combination therapy with intravenous ribavirin and immune globulin. *British journal of haematology*, 2009, 145(5): 667-669

Safdar, A.: Immune modulatory activity of ribavirin for serious human metapneumovirus disease: early i.v. therapy may improve outcomes in immunosuppressed SCT recipients. *Bone marrow transplantation*, 2008, 41(8): 707-708

[14] Herfst, S. und Fouchier, R.A.: Vaccination approaches to combat human metapneumovirus lower respiratory tract infections. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2008, 41(1): 49-52: " Here we give an overview of the immunogenicity and protective efficacy of a variety of live attenuated, virus vectored, inactivated virus and subunit vaccines that have been tested in animal models".

[15] Feymuth, F. et al.: Métapneumonievirus humain. *Pathologie-biologie*, 2009, 57(2): 133-141
Jun, K.R. et al.: Detection of human metapneumovirus by direct antigen test and shell vial cultures using immunofluorescent antibody staining. *Journal of virological methods*, 2008, 152(1-2): 109-111

1.5.6 Reoviren

Reoviridae (Akronym aus **r**espiratory, **e**nteric und **o**rphan) rufen namentlich Atemwegs- [1] und Darmerkrankungen [2] hervor oder verlaufen inapparent (orphan). Reoviridae werden nicht nur bei Säugern, sondern beispielsweise auch bei Reptilien, Fischen und Insekten gefunden. Eine Übertragung auf Menschen ist möglich [3].

Zur Familie der Reoviridae gehören so wichtige Erreger wie der Verursacher der Blauzungkrankheit bei Wiederkäuern (Blauzungenvirus, bluetongue virus, BTV) [4] oder die humanen Rotaviren (A bis G) als die häufigsten Erreger schwerer infektiöser Durchfallerkrankungen, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern [5], oder auch das in den Rocky Mountains endemisch verbreitete Colorado-Zeckenfieber-Virus als potentieller Erreger einer Meningo-Encephalitis [6].

[1] Vgl. z.B. He, C. et al.: *Diffuse alveolar lesion in BALB/ c mice induced with human reovirus BYD1 strain and its potential relation with SARS. Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science, 2006, 55(5): 439-447: "...a new reovirus (ReoV) isolated from patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in China".*

[2] S. hierzu beispielsweise: Cameron, D.J. et al.: *Noncultivable viruses and neonatal diarrhea: fifteen-month survey in a newborn special care nursery. Journal of clinical microbiology, 1978, 8(1): 93-98: "Excretion of a reovirus-like particle (rotavirus, duovirus...) was temporally related to diarrheal symptoms. Asymptomatic infection with this virus also occurred".*

[3] Vgl. Chua, K.B. et al.: *A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(27): 11424-11429*

Munz, A., Reimann, M., Ackermann, E.: *Serologische Untersuchungen zur Epidemiologie von Reovirus-Infektionen bei Menschen, Nutz- und Wildtieren in Tansania. Acta tropica, 1979, 36(3): 277-288: "...and it is concluded that reovirus infections are facultative viral zoonoses".*

[4] Roy, P.: *Molecular Dissection of Bluetongue Virus. In: Mettenleiter, T.C. und Sobrin, F. (Hg.): Animal Viruses Molecular Biology, Caister Academic Press, UK, 2008, Chapter 7*

[5] Allwinn, R., Janz, B., Doerr, H.W.: *Virale Gastroenteritiden. Eine epidemiologische Beobachtungsstudie im Zeitraum 2001-2006. Medizinische Klinik, 2008, 103(6): 389-395*

Baumeister, H.G., Balks, H.G., Maass, G.: *Elektronenmikroskopischer Direktnachweis von Viruspartikeln bei Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter. Klinische Wochenschrift, 1976, 54(9): 445-448*

Forster, J. und Hammerschmidt, T.: *Krankheitslast durch akute Rotavirus-Gastroenteritis (RV-AGE) in Deutschland: ein Vergleich offizieller Statistiken mit epidemiologischen Daten. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitswesens (Germany), 2007, 69(4): 227-232*

Kapikian, A.Z. et al.: *Recent advances in the aetiology of viral gastroenteritis. Ciba foundation symposium, 1976, 42: 273-309: "Studies with the human reovirus-like (HRVL) agent, also designated rotavirus and duovirus, have revealed that it is a major aetiological agent of diarrhoea of infants and young children in many parts of the world".*

Obwohl bereits lange (d.h. seit den 50-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts) bekannt, sind Reoviren als Infektionserreger beim Menschen insgesamt noch relativ wenig erforscht [7]; einzelne Spezies verursachen auch Erkältungsinfekte [8].

Gegen humanpathogene Rotaviren, die Gastroenteritiden verursachen gibt es eine Schluckimpfung; diese steht in Deutschland seit 2006 zur Verfügung [9].

[6] Hassler, D. et al.: *Eyach-Virus: Verwandter des Colorado-Zeckenfieber-Virus in Baden-Württemberg wiederentdeckt. Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2003, 128(37): 1874

Joske, R.A. et al.: *Hepatitis-Encephalitis in humans with reovirus infection. Archives of International Medicine*, 1964, 113: 811-816

[7] *Neuere Forschungsansätze beziehen sich eher auf den therapeutischen Einsatz von humanpathogenen Reoviren als auf die Therapie von Erkrankungen, die durch diese verursacht werden.*

S. hierzu beispielsweise

Hata, Y. et al.: *Efficacy of oncolytic reovirus against human breast cancer cells. Oncology reports*, 2008, 19(6): 1395-1398: "... breast cancer may thus become a candidate target for oncolytic reovirus therapy".

Kelly, K. et al.: *Reovirus-based therapy of cancer. Expert opinion on biological therapy*, 2009, 9(7): 817-830: "Reovirus is an oncolytic virus that is not associated with significant disease in humans...The lack of toxicity and promising efficacy of reovirus has raised hopes that it will become an established anticancer agent".

Yang, W.Q. et al.: *Efficacy and safety evaluation of human reovirus type 3 in immunocompetent animals: racine and nonhuman primates. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2004, 10(24): 8561-8576: "These data show the efficacy and safety of reovirus when it is used in the treatment of gliomas in immunocompetent hosts".

[8] Chua, K.B. et al.: *A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(27): 11424-11429: "Respiratory infections constitute the most widespread human infectious disease, and a substantial proportion of them are caused by unknown etiological agents. Reoviruses (respiratory enteric orphan viruses) were first isolated in the early 1950s and so named because they were not associated with any known disease".

Schmidt, J., Tauchnitz, C., Kühn, O.: *Untersuchungen über das Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper gegen die Reovirustypen 1 und 2 in der Bevölkerung. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, medizinische Mikrobiologie, Immunologie, Virologie*, 1965, 150(4): 269-279

Thein, P., Epp, C.: *Serologische Untersuchungen zum Vorkommen von Infektionen mit Reoviren beim Menschen. MMW*, 1978, 120(42): 1385-1386

[9] Forster, J. und Hammerschmidt, T.: *Krankheitslast durch akute Rotavirus-Gastroenteritis (RV-AGE) in Deutschland: ein Vergleich offizieller Statistiken mit epidemiologischen Daten. Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitswesens (Germany))*, 2007, 69(4): 227-232

Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut: Möglichkeiten einer Impfung gegen Rotavirus-Erkrankungen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2007, 30(6): 221-223

Zündorf, I. und Dingermann, T.: *Schluckimpfung gegen Rotavirus-bedingte Gastroenteritis. Pharmazie in unserer Zeit*, 2008, 37(1): 41

1.6 Erkältungsinfekte – die häufigsten menschlichen Infektionen überhaupt

Die Vielzahl unterschiedlicher Viren, die einen grippalen Infekt hervorrufen können, und deren ubiquitäre Verbreitung bewirken, dass Erkältungsinfekte die *häufigste menschliche Infektion überhaupt* darstellen [1].

Erwachsene erkranken durchschnittlich zwei- bis dreimal pro Jahr, Kleinkinder nicht selten öfter als zehnmals. In einer durchschnittlichen Herbst- oder Winterwoche haben rund 4,3 Millionen Deutsche eine Erkältung [2].

Auch sind die Erreger eines Erkältungsinfekts in hohem Maße an den *Mensch als Reservoirwirt* angepasst. Eine allzu große oder gar tödliche Schädigung dieses Wirtes würde ihrer Reproduktion die Basis entziehen. So wird verständlich, dass Erkältungskrankheiten im allgemeinen nicht gravierend oder gar tödlich verlaufen, jedenfalls nicht, sofern es nicht zu Doppel- und Mehrfachinfektionen und/oder zu bakteriellen Superinfektionen kommt, und vorausgesetzt, dass die Infizierten und Erkrankten nicht in erheblichem Maße gesundheitlich vorgeschädigt sind. Umgekehrt konnten sich die Menschen im Laufe vieler Generationen als Wirt an die Viren anpassen, die einen Erkältungsinfekt verursachen. Hier existiert beispielsweise ein deutlicher Unterschied zur Infektion durch Influenzaviren [3].

In der ärztlichen Praxis kommt dem *serologischen Nachweis viraler Erreger* als Verursacher eines grippalen Infekts keine praktische Bedeutung zu. Deshalb, weil ein solcher Nachweis wegen der durchwegs und nach wie vor bloß symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten des Krankheitsbildes nur selten therapeutische Konsequenzen hat [4].

Die Diagnose einer Erkältungskrankheit erfolgt deshalb im Allgemeinen rein klinisch. Differentialdiagnostisch sind grippale Infekte namentlich von der „echten“ (durch Influenzaviren hervorgerufenen) Grippe zu unterscheiden [5].

[1] Mähler, L.: *Grippe oder Erkältung: Die letzten großen Seuchen*. Mönch & Haase, Köln, 1998

[2] Bhandari, M.: *Epidemiologische Studie über die Verbreitung von Erkältungskrankheiten in Allgemein- arztpraxen des Raumes Marburg-Biedenkopf*. Haag + Herrchen, Frankfurt a. M., 1984

Forth, H. und Beuscher, N.: *Beeinflussung der Häufigkeit banaler Erkältungsinfekte*. ZFA. Zeitschrift für Allgemeinmedizin, 1981, 57(32): 2272-2275

Garibaldi, R.A.: *Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact*. The American journal of medicine, 1985, 78(6B). 32-37

Hahne, D.: *Husten und Bronchitis: Thymianöl wirkt als Bronchikum*. Deutsches Ärzteblatt, 1999, 96(6): A-364

Mims, C. et al.: *Medizinische Mikrobiologie. Infektologie mit Virologie und Immunologie*. Urban und Fischer, München, 2. Auflage, 2006

Obwohl es sich bei den Erregern grippaler Infekte um Viren handelt, werden aus therapeutischer Hilfslosigkeit mehrheitlich Antibiotika zur Behandlung verordnet [6].

[3] Hof, H., Dörries, R.: *Medizinische Mikrobiologie*. Thieme, Stuttgart, 2005, 4. Auflage
Knipe, David M., Howley, Peter M. et al. (eds.): *Fields' Virology*, Philadelphia, 4. Auflage, 2001
Mims, C. et al.: *Medizinische Mikrobiologie. Infektologie mit Virologie und Immunologie*. Urban und Fischer, München, 2. Auflage, 2006

[4] Vgl. z.B. Nicols, W.G. et al.: *Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances*. *Clin Microbiol Rev.*, 2008, 21(2): 274-290: "Though several antivirals have been developed and marketed to treat influenza virus infections, the development of antiviral agents with clinical activity against other respiratory viruses has been more problematic".

[5] Bellei, N. et al.: *Influenza and rhinovirus infections among health care workers*. *Respirology*, 2007, 12(1): 100-103
Mader, Weißgerber: *Allgemeinmedizin und Praxis. Anleitung in Diagnostik und Therapie*, Springer, Berlin, 6. Auflage 2007

[6] Vgl. interessanterweise hierzu:

Koch, Klaus: *Therapieentscheidung wider besseres Wissen. Warum Ärzte gegen Viren mit Antibiotika vorgehen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 96(27): A-1822 / B-1564 / C-1449:

„Wissenschaftlichkeit gilt als die entscheidende Stärke der Schulmedizin. Doch bei näherem Hinsehen zeigt sich, daß alle Schulmediziner täglich gerade das tun, was manche der 'alternativen' Medizin vorwerfen: Sie verwenden Therapien, für die es keinerlei Wirksamkeitsnachweis gibt. Die Behandlung des 'akuten respiratorischen Syndroms' ist ein besonders prägnantes Beispiel dafür, zu welchem mentalen Spagat Ärzte in der Lage sind: Acht bis neun von zehn Patienten verdanken ihre akute Pharyngitis, Rhinitis und Bronchitis einer Virusinfektion, gegen die Antibiotika wirkungslos sind. Doch die Routine sieht ganz anders aus: 80 Prozent der Patienten, die wegen einer Erkältung zum Arzt gehen, verlassen die Praxis mit einem Antibiotika-Rezept. Die Medikamente sind bei Ärzten und Patienten sogar so beliebt, dass nach amerikanischen Zahlen 20 Prozent der Antibiotika gegen Erkältungskrankheiten verschrieben werden. Damit wird die Kluft zwischen Wissen und Handeln sogar zum Risiko. Denn die breite Verwendung von Antibiotika ist eine der wichtigsten Ursachen für die Entstehung resistenter Bakterienstämme“.

S. hierzu auch:

Faber, M.S. et al.: *Antibiotics for the common cold: expectations of Germany's general population*. *Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles (European communicable disease bulletin)*, 2010, 15(35), Electronic: "Physicians should be educated that their decisions not to prescribe antibiotics for the common cold, even when against patients' expectations, are apparently accepted by the majority".

1.7 Zusammenhang zwischen Kälte und Erkältung

Kälte allein kann keine Erkältungskrankheit auslösen; sie ist mithin keine hinreichende Bedingung für eine Erkältung. Da Erkältungen sich durchaus auch ohne Kälteexposition entwickeln können, ist Kälte auch keine notwendige Bedingung für eine Erkältungskrankheit [1].

Indes bestätigen neuere Untersuchungen [2] insofern einen Zusammenhang zwischen Erkältung und Erkältungskrankheit (Erkältungsinfekt), als lange und/oder intensive Kälteeinwirkung zu einer Schwächung des Immunsystems [3] und damit zu einer höheren Infektanfälligkeit führen kann. Vermutlich verursacht die Kälteeinwirkung eine Verschlechterung der Durchblutung, wodurch der Transport von Leukozyten zum Infektionsherd behindert wird. Folglich ist Kälte als ein Cofaktor zu sehen, der den Ausbruch eines Erkältungsinfektes nach einer Virusinfektion begünstigt.

Weiterhin hemmt Kälte den mukoziliären Apparat des respiratorischen Flimmerepithels (und somit dessen Reinigungsfähigkeit) und führt zu einer Verengung der kleinen Bronchien, wodurch Infekte durch den verminderten Abtransport von Viren begünstigt werden [4].

[1] Köditz, H.: *Kälte und Erkältung? Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 26(11): 389
Padberg, J., Bauer, T.: *Erkältungskrankheiten – common cold. Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2006, 131(42): 2341-2349

[2] *Bezüglich medizinisch-historischer und aus heutiger Sicht bisweilen absonderlich anmutender Vorstellungen (des Zusammenhangs) von Kälte und Erkältungskrankheiten sowie von Genese und Therapie letzterer vgl. beispielsweise*

Fick, A.E.: *Über Erkältung*. Zürich, 1887, *Habilitationsschrift*

Hecker, R.: *Kleine Schriften zur Pathologie / Über Erkältung und Abhärtung mit Luft und Wasser*. Oldenbourg-Verlag, München, 1905

Hofmann, Otmar: *Ueber den Einfluß der Witterung auf die Gesundheit im Allgemeinen und über Erkältung Krankheiten insbesondere*. Stahel, Würzburg, 1881

Knoevenagel, O.: *Erkältung – eine dunkle unklare Vorstellung - gegenüber chemischen und physikalischen, biologischen und meteorologischen Vorgängen*. Verlag der "Aerztlichen Rundschau" Gmelin, München, 1907

[3] *Vgl. Cohen, H. et al.: Sleep habits and the susceptibility to the common cold. Archives of international medicine*, 2009, 169(1): 62-67, wonach beispielsweise auch Schlafdauer und Qualität des Schlafs durch entsprechende Beeinflussung des Immunsystems zu einer erhöhten Anfälligkeit für (durch Rhinoviren hervorgerufene) Erkältungsinfekte führen können.

Möglicherweise erhöht *feucht-kaltes Klima* das Infektionsrisiko über eine Abnahme der ICAM-1-Rezeptoren. Dies sind spezielle Rezeptoren für das Zelladhäsionsmolekül ICAM-1 (Akronym für *InterCellular Adhesion Molecule 1*), welches ein Schlüsselprotein für die Leukozyten-Endothel-Interaktion darstellt. ICAM-1 – mit seinen beiden Subtypen membranous ICAM-1 (mICAM-1) und soluble ICAM-1 (sICAM-1) – gehört zu den Integrinen, also Eiweißmolekülen, die in allen tierischen Zellen mit Ausnahme der Erythrozyten vorkommen und auch als Adhäsionsmoleküle bezeichnet werden, weil sie nicht nur Zellen mit Zellen verknüpfen, sondern beispielsweise auch Viren binden [5] und derart eine gerichtete Wanderung von Leukozyten in Entzündungsherde bewirken [6].

Weiterhin ist eine Korrelation (indes keine Kausalität) zwischen Kälte und Erkältungskrankheiten insofern anzunehmen, als (winterliche) Kälte beispielsweise einhergehen kann mit immunschwächendem Vitamin-D-Mangel als Folge der kurzen Sonneneinstrahlung an Wintertagen [7].

[4] Cann, S.A.: *Cold exposure and the common cold*. Oxford Journals, *Family Practice, Electronic letters*, published 16 November 2005

Eccles, R.: *Acute cooling of the body surface and the common cold*. *Rhinology*, 2002, 40(3): 109-114

Eccles, R.: *An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections*. *Acta otolaryngologica.*, 2002, 122(2): 183-191

Johnson, C. und Eccles, R.: *Acute cooling of the feet and the onset of common cold symptoms*. *Family Practice* 2005, 22: 608-613

Pöllmann, L.: *Temperaturänderungen der Schleimhaut des Mundes und des Rachens während kalter und wechselwarmer Fußbäder*. *Journal of molecular medicine (formerly Klinische Wochenschrift + Clinical Investigator)*, 1987, 65(6): 281-286

[5] Whiteman, S.C. und Spiteri, M.A.: *IFN-gamma regulation of ICAM-1 receptors in bronchial epithelial cells: soluble ICAM-1 release inhibits human rhino virus infection*. *Journal of inflammation (London, England)*, 2008, 5: 8

[6] Vgl.:

Evans, E.A. und Calderwood, D.A.: *Forces and bond dynamics in cell adhesion*. *Science*, 2007, 316: 1148-1153

Humphries, M.J.: *Integrin structure*. *Biochemical Society Transactions*, 2000, 28(4): 311-339

Hynes, R.: *Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines*. *Cell*, 2002, 110: 673-687

[7] Vgl. White, J.H. und Tavera-Mendoza, L.R.: *Das unterschätzte Sonnenvitamin*. *Spektrum der Wissenschaft*, Juli 2008, 40-47

1.8 Exkurs: Die volkswirtschaftliche Bedeutung von Erkältungsinfekten

Wie bereits dargestellt zählen Erkältungsinfekte zu den leichten Erkrankungen, weil sie nur vereinzelt und ohne Komplikationen praktisch nie tödlich verlaufen [1].

Andererseits gehören sie zu den durchaus gefährlichen Krankheiten, weil sie infolge ihrer ungeheuren Häufigkeit ständig Ursache schwerer chronischer und nicht selten tödlicher Folgeerkrankungen sind [2].

Und obwohl sie erstaunlicherweise in der ICD-Klassifikation unter der Begrifflichkeit „Grip-paler Infekt“ lediglich unter J06.9 (Akute Infektionen der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet) eine explizite Erwähnung finden [3].

Die *sozio-ökonomische Bedeutung von Erkältungsinfekten* [4] resultiert aber nicht nur aus der großen Zahl eben dieser Folgeerkrankungen. Vielmehr verursachen die Erkältungskrankheiten selbst allein in Deutschland einen jährlichen volkswirtschaftlichen Schaden in Milliardenhöhe; in der ärztlichen Praxis stellen sie einen der häufigsten Gründe für eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung dar. In Deutschland ist von rund 200 Millionen Erkältungsfällen pro Jahr auszugehen. Deren direkte Behandlungskosten (Arztbesuche, Arzneimittel) werden auf etwa zwei Milliarden Euro geschätzt. Die indirekten Kosten wegen verminderter Arbeitsfähigkeit oder Arbeitsunfähigkeit dürften sich in mehrfacher Höhe bewegen [5].

[1] Jund, R. und Grevers, G.: Schnupfen, Hals- und Ohrenweh ... Harmlose Erkältung oder bedrohlicher Infekt? *MMW Fortschritte der Medizin*, 2000, 142(48): 32-36

[2] Vgl. z.B.
Brownlee, J.W. und Turner, R.B.: New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections. *Current opinions in pediatrics*, 2009, 20(1): 87-71, wonach Rhinovirusinfektionen bei Kindern maßgeblich sowohl an Bronchitiden und Pneumonien wie an der akuten Exacerbation asthmatischer Erkrankungen und Zystischer Fibrosen beteiligt sind
Contoli, M. et al.: A human rhinovirus model of chronic obstructive pulmonary disease. *Contributions to microbiology*, 2007, 14: 101-112
Gern, J.E.: Rhinovirus and their initiation of asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2009, 9(1): 73-78
Wasielowski, S.: Erkältungskrankheiten und ihre Komplikationen. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2000, 23(9): 296-298
Weinberger, M.: Can we prevent exacerbations of asthma caused by common cold viruses? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2010, 126(4): 770-771

[3] Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD), 10. Version, 2006

Die durchschnittliche direkte Kostenbelastung durch einen Erkältungsinfekt wird für das französische Sozialversicherungssystem auf knapp 50 Euro pro Krankheitsfall geschätzt [6].

Für die USA konnten z.B. für das Jahr 1996 20 Millionen Fehltage am Arbeitsplatz und 22 Millionen versäumter Schultage als Folge von Erkältungskrankheiten belegt werden. Die Gesamtkosten für krankheitsbedingte Fehlzeiten, für Fehlzeiten wegen Betreuung eines Erkrankten und aufgrund von Produktivitätsausfall am Arbeitsplatz werden auf etwa 25 Milliarden US-Dollar jährlich geschätzt. Weltweit sollen grippale Infekte pro Jahr Gesamtkosten für krankheitsbedingte Fehlzeiten und Produktivitätsverluste in Höhe von etwa 25 Billionen (!) US-Dollar verursachen. Allein für Schweden und lediglich für Produktivitätsausfälle werden die Kosten infolge Erkrankungen an einem grippalen Infekt auf 2,7 Billionen Euro im Jahr geschätzt [7].

[4] Vgl.

Baumgartner, E.: Senkung des Arbeitsausfalles durch Eindämmen der Erkältungskrankheiten. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 1963, 113: 748-750

Daumann, R., Buchallik, C., Fitzner, E.: Der grippale Infekt. Eine Krankenstandsanalyse des Jahres 1978. *Deutsches Gesundheitswesen*, 1980, 35(19): 745-748

Meggeneder, O.: Krank sein 1990. Krankenstand – Unterschiede zwischen den Wirtschaftsklassen. *Sichere Arbeit*, 1993, 6: 13-20

Nicole, K.L., D'Heilly, S., Ehlinger, E.: Burden of upper respiratory illness among college and university students: 2002-2003 and 2003-2004 cohorts. *Vaccine*, 2006, 24(44-46): 6724-6725

Roberts, C.R. et al.: Reducing physicians visits for colds through consumer education. *Journal of the American medical Association: JAMA*, 1983, 250(15): 1986-1989

Shah, C.P., Chipman, M.L., Pizzarello, L.D.: The cost of upper respiratory tract infections in Canadian children. *The journal of otolaryngology*, 1976, 5(6): 505-512. „The common cold is as common as its name implies, and we need to intensify the search for a solution. Until this is found, both medical profession and the public should be warned of the uselessness, and possible hazards of some of the “remedies” for colds, and made aware of the vast amounts of money expended upon them“).

Williamson, G.: A cure for the common cold. *Health estate*, 2010, 64(9): 59-61

[5] Vgl. beispielsweise Hahne, D.: Husten und Bronchitis: Thymianöl wirkt als Bronchikum. *Deutsches Ärzteblatt*, 1999, 96(6): A-364: „Pro Woche verkaufen die Apotheken 3,4 Millionen Präparate gegen Erkältungskrankheiten, über die Hälfte davon über Rezept. Den Krankenversicherungen entstehen dadurch Ausgaben in Höhe von 3,74 Milliarden DM, der volkswirtschaftliche Schaden beläuft sich auf rund 20 Milliarden DM“.

[6] Pessey, J.J. et al.: Prevention of recurrent rhinopharyngitis in at-risk-children in France: a cost-effectiveness model for a non-specific immunostimulating bacterial extract (OM-85 BV). *PharmacoEconomics*, 2003, 21(14): 1053-1068

[7] Bramley, T.J., Lerner, D., Sames, M.: Productivity losses related to the common cold. *Journal of occupational and environmental medicine*, 2002, 44(9): 822-829.

Hellgren, J. et al.: Allergic-rhinitis and the common cold – high cost to society. *Allergy*, 2010, 65(6): 776-783

Patick, A.K.: Rhinovirus chemotherapy. *Antiviral research*, 2006, 71(2-3), 391-396

Erkältungsinfekte sind in den USA der häufigste Grund überhaupt, weshalb medizinische Hilfe in Anspruch genommen wird [8].

Oft erfolgt dann eine Überverordnung von Medikamenten – mit der Folge horrender Kosten bei oft fragwürdigen Behandlungsergebnissen [9].

Nicht zuletzt wegen der Sparzwänge im Gesundheitswesen „boomt“ in Deutschland bei grippalen Infekten die Selbstmedikation [10].

Namentlich die Eigenbehandlung mit Phytopharmaka stellt einen beträchtlichen Wirtschaftsfaktor dar; für selbst verordnete pflanzliche Heilmittel wurden beispielsweise im Jahr 2000 in Deutschland (umgerechnet) über zwei Milliarden Euro ausgegeben, der größte Teil davon im Zusammenhang mit der Selbstbehandlung grippaler Infekte [11].

Diese Fakten zeigen auch eine gewisse Hilflosigkeit im Umgang mit Erkältungsinfekten [12] und der Mannigfaltigkeit ihrer Symptome – sowohl von Seiten der Patienten als auch seitens der Ärzte.

[8] Anzueto, A. und Niederman, M.S.: *Diagnosis and treatment of rhinovirus infections. Chest*, 2003, 123(5): 1664-1672

[9] Bertino, J.S.: *Cost burden of viral respiratory infections: issues for formulary decision makers. The American journal of medicine*, 2002, 112(Suppl. 6A): 42S-49S

English, J.A. und Bauman, K.A.: *Evidence-based management of upper respiratory infection in a family practice teaching clinic. Family medicine*, 1997, 29(1): 38-41

Jeschke, E. et al.: *Prescribing practices in the treatment of upper respiratory tract infections in anthroposophic medicine. Forschende Komplementärmedizin*, 2007, 14(4): 207-215

[10] Martini, B.: *Selbstmedikation bei Erkältung. Ein pharmazeutischer Blick auf die Produkte. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2007, 30(12): 456-460

[11] Flintrop, J.: *Allensbachstudie „Naturheilmittel 2002“: Die Selbstmedikation boomt. Deutsches Ärzteblatt* 2002, 99(17): A-1127 / B-937 / C-881

[12] Barrett, B. et al.: *Placebo effects and the common cold: a randomized controlled trial. Annals of family medicine*, 2011, 9(4): 312-322

1.9 Die Symptomenvielfalt grippaler Infekte und ihre polypragmatische Behandlung

Die Symptomenpalette grippaler Infekte umfasst insbesondere unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl, hypotone Kreislaufregulationsstörungen, Abgeschlagenheit, Schmerzen in Gliedern und Rücken, Schweißausbrüche, Frösteln, Schüttelfrost und Fieber [1].

Häufig geht der grippale Infekt mit einer Rhinitis, seltener mit einer Konjunktivitis, selten auch mit sonstigen Affektionen des Auges [2] einher. Oft zeigen sich die Zeichen einer Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis und/oder Bronchitis [3].

Nicht selten haben unmittelbare Komplikationen wie Bronchopneumonien, Mittelohr- und Nasennebenhöhlenaffektionen [4] sowie Nachkrankheiten, beispielsweise chronische Bronchitis, chronische Otitis und chron. Sinusitis oder auch Asthma bronchiale, ihren Anfang mit einem grippalen Infekt genommen [5].

[1] Gesenhues, S. und Ziesche, R. [Hrsg.]: *Praxisleitfaden Allgemeinmedizin*, 5. Auflage, Fischer, Stuttgart, 2006

Padberg, J. und Bauer, T.: *Erkältungskrankheiten. Common cold. Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2006, 131(42): 2341-2349

[2] Vgl. Rebman, H., Rohbach, J.M., Riester, A.: *Passageres, protrahiertes, kombiniertes Sicca-Syndrom der Augen und des Mundes. Auftreten im Rahmen eines grippalen Infektes bei einem 8jährigen Mädchen. Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1992, 140(8): 457-459: „Pathogenetically a parainfectious immunologic mechanism seems probable. During the observed period there were significant changes of antibody titers against RS-Virus and streptococci, but it is not possible to identify the cause of the illness really. We conclude that a sicca-syndrome with normal histology of mouth-mucosa-glands is not necessarily prognostically unfavorable“.

[3] Gillissen, A.: *Akute, schwere Bronchitis. Einfache Erkältung oder COPD-Exazerbation. MMW Fortschritte der Medizin*, 2009, 151(34-35): 49-50

Jund, R. und Grevers, G.: *Schnupfen, Hals- und Ohrenweh ... Harmlose Erkältung oder bedrohlicher Infekt? MMW Fortschritte der Medizin*, 2000, 142(48): 32-36

Russi, E.W.: *Entzündliche Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege – Epidemiologie und Pathophysiologie. Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 2008, 65(3): 133-136

[4] Reiss, M. und Reiss, G.: *Die 10 Minuten-Sprechstunde. Ein paar Tage nach leichtem Schnupfen. Un-erträgliche Kopfschmerzen. MMW Fortschritte der Medizin*, 2007, 149(15): 45

[5] Rohde, G. et al.: *Die Rolle von Atemwegsinfektionen bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. Medizinische Klinik*, 2007, 102(11): 893-898

Von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind schließlich die Folgezustände eines grip-palen Infektes bei Herz- und Kreislaufkranken (oft desolater Allgemeinzustand) sowie bei Diabetikern (Stoffwechsellentgleisungen) [6].

Zwar konnten einige Autoren die Wirkung von NSAIDs auf einzelne Symptome grippaler Infekte nachweisen; deren Studien in einer systematischen Übersicht zusammenfassend und auswertend kommen Kim und Mitarbeiter gleichwohl zu dem Ergebnis: „...NSAIDs did not significantly reduce the total symptom score, or duration of colds” [7].

In Ermangelung eines spezifischen Therapeutikums ist die Therapie grippaler Infekte folgerichtig symptomatisch, unspezifisch und oft lediglich supportiv wirksam. Der Vielfalt und unterschiedlichen Ausprägung der Symptome entsprechend kommt – auch abhängig vom ethnischen Hintergrund der Patienten [8] – eine Vielzahl von Medikamenten und therapeutischen Ansätzen [9] sowohl systemisch als auch lokal zur Anwendung [10].

Indiziert sind meist sogenannte Hustenmittel, die hauptsächlich hustenstillend (antitussiv), expektorationsfördernd (sekretolytisch) und bronchospasmolytisch wirken [11]. Oft kann auf die zentrale Dämpfung eines quälenden Hustens durch Codein-Präparate oder deren Abkömmlinge nicht verzichtet werden [12].

[6] Siegenthaler, W. [Hrsg.]: *Differentialdiagnose innerer Krankheiten*, Thieme, Stuttgart/New York, 19. Auflage, 2005

[7] Kim, S.Y. et al.: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold*. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009, 3: CD006362

[8] Baer, R.D. et al.: *Cross-cultural perspectives on physician and lay models of the common cold*. *Medical anthropology quarterly*, 2008, 22(2): 148-166

Boll-Pallevskaya, D.: *Migration und Gesundheit: Andere Sitten, andere Diagnosen*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2009, 106(39): A-1929

Ferber, von, L., Köster, I., Celayir-Erdogan, N.: *Türkische und deutsche Hausarztpatienten – Erkrankungen, Arzneimittelbewertungen und Verordnungen*. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes [Germany])*, 2003, 65(5): 304-311

[9] Vgl. z.B.: Bukutu, C., Le, C., Vohra, S.: *Complementary, holistic, and integrative medicine: the common cold*. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*, 2008, 29(12): 66-71

Kawakita, K. et al.: *Do Japanese style acupuncture and moxibustion reduce symptoms of the common cold? Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2008, 5(4): 481-484

[10] Martini, B.: *Selbstmedikation bei Erkältung. Ein pharmazeutischer Blick auf die Produkte*. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2007, 30(12): 456-460

Mombelli, G.: *Sinnvolles und Überflüssiges in der Behandlung respiratorischer Infekte*. *Schweizerische Rundschau für Medizin-Praxis – Revue suisse de médecine Praxis*, 1982, 71(46): 1812-1815

Pfannkuche, M. und Hoffmann, F.: *Pharmakotherapie bei Erkältungskrankheiten im Kindesalter. Kinderkrankenschwester. Organ der Sektion Kinderkrankenpflege / Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 2007, 26(3): 109-112

Sekretolytisch wirkende Substanzen sind ebenfalls meist unverzichtbar, bronchospasmolytisch wirkende Präparate oftmals und insbesondere bei Kindern und älteren Patienten angezeigt [13].

Antiseptika, Antiallergica, ätherische Öle und Vasokonstringentien (häufig in Form von Kapseln, Tropfen und Nasentropfen, aber auch als Inhalate oder in Form topischer Applikation) kommen vornehmlich bei Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes zur Anwendung [14].

In Ermangelung therapeutisch wirksamerer und einfacher handhabbarer Alternativen haben nach wie vor auch alte Hausmittel [15] wie die Inhalation von Emser Salz, Kamille- und anderen Dämpfen [16] ebenso ihre therapeutische Berechtigung wie die verschiedensten pflanzlichen Arzneimittel, Vitamine und Spurenelemente [17] oder Einreibungen der Brust mit ätherische Öle enthaltenden Substanzen oder auch Hals-, Brust und Wadenwickel, wobei die Wickel wiederum sowohl kühl, kalt oder warm als auch feucht oder trocken indiziert sein können [18].

[11] Albalawi, Z.H., Othmann, S.S., Alfaleh, K.: *Intranasal ipratropium bromide for the common cold*. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2011, 7, p. CD008231

Hahne, D.: *Husten und Bronchitis: Thymianöl wirkt als Bronchikum*. *Deutsches Ärzteblatt*, 1999, 96(6): A-364

Polk, B.: *Expektorantien. Hilfe bei akuter erkältungsbedingter Bronchitis?* *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2002, 25(11): 379-381

[12] Kuschinsky, G. et al.: *Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme, Stuttgart/New York, 16. Auflage, 2002

[13] Lemmer, B. und Brune, K. [Hrsg.]: *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. Springer, Berlin, 13. Auflage, 2007

[14] Dorn, M., Hofman, W., Knick, E.: *Verträglichkeit und Wirksamkeit von Oxymetazolin und Xylometazolin bei der Behandlung der akuten Rhinitis*. *HNO*, 2003, 51(10), 794-799

Maranta, C.A., Simmen, D.: *Abschwellende Nasensprays. Ergebnisse einer rhinomanometrisch objektivierten, doppelblind durchgeführten Studie*. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1996, 126(44): 1875-1880

Schneeweiss, B. et al.: *Symptomatische Lokalthherapie bei unkomplizierten Erkältungskrankheiten. Multizentrische kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer antiseptischen Lutschtablette*. *Fortschritte der Medizin*, 1998, 116(13): 32-33

Wiest, E. und Jones, J.S.: *Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Infarmacy. BET 1: Use of non-sedating antihistamines in the common cold*. *Emergency medicine journal*, 2011, 28(7): 632-633

Willms, R.U., Funk, P., Walther, C.: *Lokale Verträglichkeit zweier eucalyptus- und kiefernadelöl-haltiger Topika*. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2005, 147, Suppl. 3: 109-112

Willms, R.U., Funk, P., Walther, C.: *Lokale Anwendung von ätherischen Ölen bei Erkältungen. Keine Gefahr für die Haut*. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2005, 147(39): 44

Selbst skurril anmutende Behandlungsansätze finden in der einschlägigen – wenn auch fast schon medizinhistorischen – Literatur Erwähnung [19].

Schließlich erfordert die fieberhafte Variante des grippalen Infekts, zumindest solange Fieber besteht, Bettruhe [20].

Arbeitsunfähigkeit mit den zuvor ausgeführten volkswirtschaftlichen Folgen besteht im Allgemeinen für eine Woche.

Somit wurde bisher die Vielfalt der Symptome eines grippalen Infekts mit einer Vielzahl von Medikamenten und sonstigen therapeutischen Maßnahmen behandelt [21]

[15] Dietermann, F. et al.: Hausmittel gegen Erkältungen. Was Kollegen ihren Patienten empfehlen. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2003, 145(46): 12-13
Kaffanke; V.: Rezepte gegen Schnupfen. Kalte Gesichtsgüsse wirken Wunder. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2004, 146(15): 11
Pourahmad, M. und Sobhanian, S.: Effect of honey on the common cold. *Archives of medical research*, 2009, 40(3): 224-225

[16] Beer, A.M. und Loew, D.: Arzneipflanzen bei Infekten der oberen und unteren Atemwege: Mit Spitzwegerich und Thymianöl in die Hustensaison. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2008, 150(41): 20-33
Pach, D. et al.: Visiting a sauna: does inhaling hot dry air reduce common cold symptoms? A randomised controlled trial. *The Medical journal of Australia*, 2010, 193(11-12): 730-734

[17] Bauer, R.: Neue Erkenntnisse zur Wirkung und Wirksamkeit von *Echinacea purpurea*-Presssaftzubereitungen. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 2002, 152(15-16): 407-411
Cordier, H.: Verschnupftes Kind. Ein Fall für Schwarzen Holunder. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2003, 145(15): 12
Kraft, K.: Pflanzliche Arzneimittel – potent und gut verträglich? *Medizinische Klinik*, 2005, 100(7):401-405
Mathes, A. und Bellanger, R.: Herbs and other dietary supplements: current regulations and recommendations for use to maintain health in the management of the common cold or other related infectious respiratory illnesses. *Journal of pharmacy practice*, 2010, 23(2): 117-127
Reuter, H.D.: *Spektrum pflanzlicher Erkältungsmittel*. Aesopus, Basel, 1994
Yakoot, M. und Salem, A.: Efficacy and safety of a multiherbal formula with vitamin C and zinc (Immunax) in the management of the common cold. *International journal of general medicine*, 2011, 4: 45-51

[18] Hamm. H.: *Allgemeinmedizin*, Thieme, Stuttgart/New York, 5. Auflage, 1992

[19] Hart, E. und Dimitriou, E.: Über Röntgenbestrahlung der Milz und ihre Heilwirkung beim Frühjahrskatarrh. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und augenärztliche Fortbildung*, 1954, 125(4): 440-444
Stresemann-Deninger, E.B.: Autogenes Training zur Bekämpfung des Schnupfens. *Zeitschrift für Psychotherapie und medizinische Psychologie*, 1959, 9(3): 122-123

[20] Hamm. H.: *Allgemeinmedizin*, Thieme, Stuttgart/New York, 5. Auflage, 1992

[21] Arroll, B.: *Common cold. Clinical evidence*, 2011, Vol.: 2011 (Electronic): „We conducted a systematic review and aimed to answer the following clinical question: What are the effects of treatments for common cold? We searched: Medline, Embase, The Cochrane Library, and other important databases up to January 2010...”

2. Kurze Darstellung der Erfindung

Durch Zufall wurde nun eine bisher unbekannte Indikation des chemischen Wirkstoffes Diclofenac entdeckt, und zwar die zur Behandlung grippaler Infekte. Jahre später wurden die Daten von über 750 Patienten hinsichtlich dieser Anwendungsmöglichkeit von Diclofenac retrospektiv untersucht.

Dabei wurde das Datenmaterial von 687 Patienten bzw. Probanden ausgewertet, die in einem Zeitraum von mehr als 10 Jahren entweder auf herkömmliche Art oder mit der Erfindung (therapeutisch oder prophylaktisch) behandelt worden waren.

Außerdem wurden 80 Einzelfälle umfassend analysiert und dokumentiert. 8 von ihnen werden zur Verdeutlichung und Veranschaulichung der Erfindung als Einzelfallbeschreibungen exemplarisch (unter 3.5 „Kasuistiken“) dargestellt.

Es zeigte sich, dass die vorliegende Entdeckung ermöglicht, alle Symptome eines grippalen Infekts, und zwar statistisch signifikant mit Erfolg, mit nur einem einzigen Medikament zu behandeln.

Weiterhin wurde entdeckt und ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung, dass Diclofenac nicht nur zur Therapie grippaler Infekte geeignet ist, sondern auch zu deren Prophylaxe. Insofern, als durch eine vorbeugende bzw. bei ersten Krankheitssymptomen erfolgende Verabreichung von Diclofenac der Ausbruch einer Erkältungskrankheit weitgehend verhindert werden kann resp. Krankheitssymptome nur in (stark) abgeschwächter Form auftreten.

Auch zeigt die Untersuchung, dass es bezüglich der Erfindung und ihrer vorbeschriebenen Wirkungen unerheblich ist, ob die Symptome eines grippalen Infektes mono-, oligo- oder polysymptomatisch auftreten.

Bezüglich der Dosierung stellte sich heraus, dass die für Erwachsene zu empfehlende und auch weit überwiegend verabreichte Diclofenac-Dosis bei 150 mg täglich liegt [1]

[1] Bzgl. Dosierung, Applikationsart und Darreichungsform vgl. beispielsweise
Hinz, B. et al.: Bioequivalence study of low-dose diclofenac potassium tablet formulations. *International Journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2009, 47(10): 643-648
Walter, K., Niecklecki, von, A.: Relative Bioverfügbarkeit von Diclofenac nach Einmalgabe einer neuen Multiple-Unit-Formulierung mit magensaftresistent beschichteten Pellets. *Arzneimittel-Forschung*, 2001, 51(8): 643-650.

Für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren bestand die allgemeine Kontraindikation des Wirkstoffes [2].

Offensichtlich wurde, dass Diclofenac bei den ersten Anzeichen eines grippalen Infektes und spätestens innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Auftreten entsprechender erster Symptome eingenommen werden sollte, um optimal zu wirken. D.h., um entweder den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu erreichen, dass sich möglichst wenig Krankheitssymptome mit möglichst geringer Ausprägung entwickeln.

Aus den zuvor benannten Einzelfallbeobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass auch dann, wenn bereits kurze Zeit nach Einnahme der Erfindung keine Krankheitssymptome mehr vorhanden sind, Diclofenac etwa zwei bis drei Tage weiter eingenommen werden sollte, um ein Rezidiv zu verhindern.

[2] Gleichwohl weisen neue Untersuchungen darauf hin, dass die Kurzzeitbehandlung mit Diclofenac auch bei Kindern als unbedenklich zu erachten ist - vgl. hierzu die Übersichtsarbeit von Standing, J.F. et al.: Diclofenac for acute pain in children. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2009, 4: p. CD005538: „Diclofenac is an effective analgesic for perioperative acute pain in children. It causes similar types of serious adverse reactions in children as in adults, but these are rare. More research on optimum dosing and safety in asthmatic children is required“.

S. auch Standing, J.F. et al.: Prospective observational study of adverse drug reactions to diclofenac in children. British journal of clinical pharmacology, 2009, 68(2): 243-251, wonach gelten soll: „Children given diclofenac for acute pain appeared to suffer similar types of adverse reactions to adult; the incidence of serious adverse reactions is < 0.8“.

Einer Erwachsenen-Dosis von 50 mg soll bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren eine Dosierung von 1mg pro KG Körpergewicht wirkungsäquivalent sein (Standing, J.F. et al.: Population pharmacokinetics of oral diclofenac for acute pain in children. British journal of clinical pharmacology, 2008, 66(6): 846-853).

Selbst eine pränatale Verabreichung von Diclofenac soll keine teratogene Effekte zeigen: S. hierzu Przybylski; P., Kis, J., Burdan, F.: Prenatal tolerability evaluation of diclofenac. Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, 2007, 22(129): 229-232: „Several animal studies on reproductive effect of diclofenac have been conducted. The overall results do not implicate the drug teratogenicity. However, intrauterine growth retardation, constriction of ductus arteriosus, fetal anuria, oligohydramnions and other prostanoid-related side-effects were already imported. On the other hand, data from human reports do not support opinion about the connection between diclofenac exposure and the potential risk to the fetus“.

Vgl. hierzu indes Torioni, M.R. et al.: Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. Ultrasound in obstetrics gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2006, 27(2): 227-229 sowie Siu, K.I. und Lee, W.H.: Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. Journal of paediatrics and child health, 2004, 40(3): 152-153, wonach bereits die kurzdauernde Einnahme von Diclofenac-Na (Voltaren®) durch die Mutter zu schwerem Lungenhochdruck und zu vorübergehender hypertrophischer Rechtsherz-Kardiomyopathie des Neugeborenen führen kann, weshalb die Autoren schlussfolgern: „In view of this associated complication, diclofenac sodium should be avoided during pregnancy“ (loc. cit.).

Die statistischen Auswertungen zeigen außerdem, dass selbst bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild die einschlägigen Symptome eines grippalen Infektes durch Verabreichung von Diclofenac stark gemildert werden können und dass Diclofenac auch in diesem Fall der herkömmlichen „polypragmatischen“ Behandlung eindeutig überlegen ist.

Diclofenac wurde den Patienten weit überwiegend oral (als Tabletten oder Kapseln), aber auch parenteral (durch i.m. Injektionen) und in dokumentierten Einzelfällen teils oral, teils parenteral oder auch in Form von Suppositorien sowie als Salbe/Gel appliziert [3].

In Selbstversuchen des Erfinders erfolgte lokale Applikation der Erfindung in Form von Augentropfen [4].

Oral verabreicht wurden ebenso schnell wirkende wie retardierte Formen [5].

[3] Bzgl. Bioverfügbarkeit, Pharmakodynamik, Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen bei topischer Anwendung von Diclofenac s. beispielsweise

Altman, R.D. et al.: Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The journal of rheumatology*, 2009, 36(9). 1991-1999

Kienzler, J.L., Gold, M., Nollevaux, F.: Systemic Bioavailability of Topical Diclofenac Sodium Gel 1% versus Oral Diclofenac Sodium in Healthy Volunteers. *Journal of clinical pharmacology*, 2009, 49(10), 1019-1024

Roth, S.H. und Fuller, P.: Diclofenac topical solution compared with oral diclofenac: a pooled safety analysis. *Journal of pain research*, 2011, 4: 159-167 (“CONCLUSIONS: These findings suggest that TDiclo [topische Anwendung von Diclofenac - der Autor] represents a usefull alternative to oral NSAID therapy in the management of OA [Osteoarthritis – der Autor], with a more favorable safety profile”)

Zacher, J. et al.: Topical diclofenac and its role in pain and inflammation; an evidence-based review. *Current medical research and opinion*, 2008, 24(4): 925-950. *Comprehensive review mit der Schlußfolgerung: “Studies demonstrate that the drug preferentially distributes to the target tissues in sufficient concentrations to produce a therapeutic effect ... in more than 3000 patients ... Topical diclofenac is well tolerated ... and is associated with fewer side effects than other topical NSAIDs and a lower rate of gastrointestinal complications than oral NSAIDs”.*

[4] Vgl. z.B. Hessemer, V. und Schmitt, K.: Antiinflammatorischer Effekt einer lokalen Kombinationstherapie mit Diclofenac und Prednisolon vs. Indometacin und Prednisolon. Eine Laser-flare-cell-photometrische Untersuchung. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 1994, 91(2): 224-228. Hiernach hat die Verwendung Diclofenac (in 0,1%iger Lösung) enthaltender Augentropfen (Voltaren ophtha®) eine besonders ausgeprägt entzündungshemmende Wirkung zur Folge.

[5] Bzgl. der Bedeutung, die unterschiedliche Darreichungsformen einer oraler Applikation von Diclofenac hinsichtlich möglicher gastrointestinaler Nebenwirkungen haben können, vgl. z.B. Wildgrube, H.J. et al.: Einsatz quantifizierender Scoring-Systeme zur Ermittlung von Schleimhautveränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes. Vergleichende Untersuchung einer Diclofenac Brausetablette, konventioneller Diclofenac-Zubereitungen sowie von Acetylsalicylsäure nach wiederholter Anwendung. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52(4): 264-272.

Dabei zeigte sich, dass zwecks Wirkungsoptimierung – zusätzlich zur möglichst frühzeitigen Verabreichung der Erfindung zu Beginn der Erkrankung – zunächst schnell wirkende orale Darreichungsformen verabreicht werden sollten. Später indes (weil seltener einzunehmen und deshalb besser handhabbar) können eher retardierte Formen indiziert sein. Dies ergibt sich aus Einzelfallbeobachtungen, war indes nicht Gegenstand weiterer Untersuchungen und Auswertungen.

Ob die zusätzliche Applikation Diclofenac-haltiger Salben/Gels, beispielsweise bei starken Weichteilschmerzen, sinnvoll ist, bedürfte ebenfalls eingehender Untersuchung und statistischer Prüfung. Auch hier zeigen jedenfalls Einzelfallbeobachtungen eine durchaus positive Beeinflussung des Krankheitsgeschehens (subjektiv empfundene Schmerzmin-derung) bei lokaler Anwendung von Diclofenac [6].

Der Vorteil einer parenteralen Applikation der Erfindung liegt in einem schnelleren Wirkungseintritt bei sonst gleichem Effekt. Indes überwiegen die Nachteile parenteraler intramuskulärer Verabreichung (insbesondere schmerzhaft Applikation, erhöhte Gefahr von Komplikationen, geringere Compliance der Patienten), so dass der Wirkstoff sinnvoller Weise oral verabreicht werden sollte [7].

Die Verabreichung von Suppositorien (s. hierzu 3.5 „Kasuistiken“) konnte – wegen des umständlichen Procedere und der dadurch bedingt fehlenden Akzeptanz dieser Applikationsform – im Allgemeinen nur in solchen Fällen erfolgen, wo dies (beispielsweise aufgrund von Vorerkrankungen wie einer chronische Gastritis) in besonderem Maße angezeigt erschien.

[6] Vgl. beispielsweise

Businco, Di Rienzo, L. et al.: Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporo-mandibular joint dysfunction symptoms. Acta otorhinolaryngologica Italica, 2004, 24(5): 279-283, wonach die topische Anwendung der systemischen wirkungsgleich, aber erstere Applikationsform nebenwirkungsärmer als letztere ist sowie

Ries, W. et al.: Die perkutane Resorption von Diclofenac. Arzneimittelforschung, 1986, 36(7): 1092-1096.

Bzgl. der topischen Anwendung von Diclofenac in Form von Pflastern siehe z.B.

Alessandri, F. et al.: Topical diclofenac patch for postoperative wound pain in laparoscopic gynecologic surgery: a randomized study. Journal of minimally invasive gynecology, 2006, 13(3): 195-200, wonach die transdermale Applikation von Diclofenac sogar in der postoperativen Schmerzbehandlung ihren Platz hat, Hsieh, L.F. et al.: Efficacy and Side Effects of Diclofenac Patch in Treatment of Patients with Myofascial Pain Syndrome of the Upper Trapezius. Journal of pain and symptom management, 20091010, Print-Electronic sowie

Predel, H.G. et al.: Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. British journal of sports medicine, 2004, 38(3): 318-323 (gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des Wirkstoffs Diclofenac bei topischer Applikation).

Zu den Vorteilen neuer nanotechnologischer Applikationsformen (verbesserte perkutane Resorption) s. Piao, H. et al.: A novel solid-in-oil nanosuspension for transdermal delivery of diclofenac sodium. Pharmaceutical research, 2008, 25(4): 896-901.

Dadurch kann letztlich keine allgemein gültige Aussage darüber getroffen werden, ob diese Verabreichungsform generell als sinnvoll zu empfehlen ist. Wahrscheinlich dürfte sie aufgrund der umständlichen Applikation jedoch ohnehin auf Einzelfälle beschränkt bleiben (z. B. Patienten mit besonders empfindlichem Magen). Eine von der oralen Darreichung differierende Wirkung war jedenfalls nicht nachweisbar [8].

Der Wirkungseintritt war (wie nicht anders zu erwarten) schneller als bei oraler, aber langsamer als bei intramuskulärer Verabreichung und durchschnittlich nach knapp zwei Stunden zu verzeichnen.

Die Untersuchungsergebnisse, welche die Applizierung von Suppositorien betreffen, veranschaulichen somit, dass die Erfindung auch bei dieser Art der Applikation sehr ähnlich wie bei anderen Verabreichungsformen wirkt. Gleichwohl ist das zur Verfügung stehende Zahlenmaterial nicht umfangreich genug, als dass mit hinreichender Sicherheit statistische Auswertungen vorgenommen werden könnten. Weitere Untersuchungen sollten folgen, sofern und soweit sie möglich und für die praktische Anwendung von Bedeutung sind.

Insgesamt zeigte die Erfindung bei nahezu allen Krankheitssymptomen eine überraschend gute sowie den herkömmlich bei grippalen Infekten angewendeten Mitteln deutlich überlegene Wirkung.

Besonders positiv wurden durch Diclofenac unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in den Körperweichteilen (Glieder und Rücken) beeinflusst.

[7] Vgl. beispielsweise

Grass, H. et al.: *Die intramuskuläre Applikation von Diclofenac – Fallbericht und kritische Betrachtung einer therapeutischen Maßnahme. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 2004, 142(4): 489-492

Kurowski, M.: *Zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Diclofenacpräparaten nach intramuskulärer Injektion von 75 mg und oraler Gabe von 150 mg Wirkstoff. Zeitschrift für Rheumatologie*, 1988, 47(1): 37-42

Schaad, H.J. und Zürcher, R.M. *Erythema and fever after diclofenac i.m. Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*. 1998, 55(9): 586-588.: *Einzelfallbeschreibung einer Streptokokken-induzierten Myositis/Faszitis und eines toxischen Schocks nach i.m. Injektion von Diclofenac, weshalb die Autoren schlussfolgern: „The rare but severe complications preclude further use of the intramuscular dosage in view of the availability of oral alternatives“.*

Uri, O. und Arad, E.: *Skin necrosis after self-administered intramuscular diclofenac. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*. 20090227, Print-Electronic

[8] Vgl. zur guten Bioverfügbarkeit von Diclofenac bei der Darreichung als Suppositorium z.B. Terhaag, B. et al.: *Zur Beziehung von in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen beim Menschen am Beispiel von Diclofenac-Suppositorien. Die Pharmazie*, 1985, 40(11): 784-786.

Ebenso traten hypotone Kreislaufregulationsstörungen bei mit Diclofenac behandelten Patienten seltener bzw. weniger ausgeprägt auf als bei herkömmlicher Behandlung.

Auch Fieber und damit verbundene Symptome wie Schweißausbrüche, Frösteln und Schüttelfrost waren bei den mit Diclofenac behandelten Patienten seltener bzw. weniger stark ausgeprägt als bei den nicht mit Diclofenac behandelten Kranken.

Bettruhe war bei den mit der Erfindung therapierten Patienten seltener erforderlich als bei den herkömmlich behandelten. Sofern Bettruhe indiziert war, dauerte diese (allerdings statisch nicht signifikant) bei den mit Diclofenac Behandelten indes etwas länger.

(Subjektiv empfundenes) schweres Krankheitsgefühl war bei den mit der Erfindung behandelten Patienten deutlich seltener zu verzeichnen als bei herkömmlicher Therapie.

Frühzeitig verabreicht, entwickelte sich bei mit Diclofenac therapierten Patienten nur selten eine Rhinitis. Selbst wenn diese schon ausgeprägt vorhanden war, ließ sie sich mit der Erfindung besser behandeln als mit gefäßaktiven Rhinologika.

Durch Erkältungskrankheit hervorgerufene Konjunktivitiden sprachen allerdings auf die (systemische, nicht lokale) Verabreichung von Diclofenac nicht besser an als auf die Verabreichung herkömmlicher Augentropfen. Allerdings wurde nicht (z.B. durch Abstrich) geklärt, ob bei vielen Patienten nicht zufälligerweise bakterielle Superinfektionen eingetreten waren, die auf die Applikation Antibiotika-haltiger Augentropfen – die wegen der Vielzahl besonders schwerer Krankheitsbilder generell verabreicht wurden – besonders gut ansprachen. In mehrfachen Selbstversuchen des Erfinders jedenfalls konnte bei Konjunktivitiden im Rahmen eines grippalen Infektes die hervorragende Wirkung einer lokalen Applikation der Erfindung in Form von Augentropfen festgestellt werden.

Sowohl sich gerade entwickelnde als auch bereits bestehende Entzündungen des Hals-Rachen-Raumes und der Bronchien wie Pharyngitis, Laryngitis (Heiserkeit) sowie Tracheitis und Bronchitis wurden durch Diclofenac positiv beeinflusst. Erstaunlich gut war die antitussive Wirkung der Erfindung. Mit Diclofenac therapierte Patienten mussten nicht zusätzlich mit Bronchospasmolytika behandelt werden.

Komplikationen wie Bronchopneumonie und Otitis media traten weder bei den mit der Erfindung noch bei den herkömmlich Behandelten auf. Ebenso bei den mit Diclofenac wie bei den nicht mit Diclofenac behandelten Patienten waren jeweils zwei Fälle einer Sinusitis maxillaris zu verzeichnen, die dann antibiotisch therapiert werden mussten.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei den mit der Entdeckung Behandelten ca. vier Tage, bei den herkömmlich Behandelten indes ca. sieben Tage. Bei möglichst früh (d.h. innerhalb von höchstens sechs bis acht Stunden nach Auftreten erster Krankheitssymptome) beginnender Therapie verkürzte sich die Krankheitsdauer bei einer herkömmlicher Behandlung auf rund 6,7 Tage, bei Therapie mit Diclofenac auf gerundet 3,2 Tage, also auf weniger als die Hälfte der herkömmlichen Behandlungsdauer.

Weder bei den Diabetikern, die mit Diclofenac therapiert wurden, noch bei denjenigen, die herkömmlich behandelt wurden, kam es zu gravierenden Beeinflussungen des Blutzuckerspiegels oder gar zu Stoffwechselentgleisungen.

Nicht mit Diclofenac behandelt wurden solche Patienten, für welche die allgemein bekannten (absoluten) Kontraindikationen des Wirkstoffes gelten (z.B. Magen-Darm-Geschwüre, aktive Blutungen, Blutbildungs- oder Blutgerinnungsstörungen, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber anderen Entzündungs-, Schmerz- und Rheumamitteln sowie bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirksubstanz Diclofenac selbst). Auch Schwangere, Stillende und Patienten mit Leberfunktionsstörungen, vorbestehenden Nierenschäden, manifester arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden nicht mit der Erfindung behandelt.

Nebenwirkungen der Diclofenac-Verabreichung waren vor allem und fast ausschließlich Magen-Darm-Beschwerden (Durchfälle, Blähungen, Bauchkrämpfe). Dem konnte durch Gabe von Butyl-scopolaminiumbromid (Buscopan) abgeholfen werden. Bei gastrointestinal empfindlichen Patienten ist deshalb die prophylaktische Gabe eines entsprechenden Spasmolytikums zu erwägen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten waren nach Diclofenac-Verabreichung nicht zu verzeichnen.

Zusammenfassend läßt sich somit festhalten, dass die medizinische, soziale und ökonomische Bedeutung (Krankheitsdauer!) der Erfindung hinsichtlich Therapie und Prophylaxe der "Volkskrankheit" grippaler Infekt kaum zu überschätzen ist.

3. Ausführliche Deskription der Diclofenac–Wirkungen und -Nebenwirkungen bei der Behandlung grippaler Infekte

3.1 Beschreibung der durchgeführten Untersuchungen

Der überraschenden Entdeckung (einzelner) zuvor beschriebener Wirkungen von Diclofenac folgten zunächst ausführliche Selbstversuche, dann – nach adäquater Aufklärung und mit ihrem expliziten Einverständnis – die begrenzte Anwendung bei ausgewählten Patienten. Später wurde die Erfindung einer größeren Zahl von Patienten verabreicht. Selbstverständlich erteilten auch diese ihre Zustimmung erst nach angemessener Aufklärung.

Nicht mit Diclofenac behandelt wurden – den absoluten Kontraindikationen des Wirkstoffes entsprechend – Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren sowie Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren, gastrointestinalen oder sonstigen Blutungen, mit Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen sowie mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirksubstanz Diclofenac selbst oder gegenüber anderen Entzündungs-, Schmerz- und Rheumamitteln, insbesondere Acetylsalicylsäure.

Weiterhin wurde Diclofenac nicht an Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen, vorbestehenden Nierenschäden, manifestem Bluthochdruck und Herzinsuffizienz sowie an Schwangere und Stillende verabreicht.

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von über 10 Jahren 767 Patienten resp. Probanden, die einen grippalen Infekt hatten oder denen ein solcher drohte, therapeutisch bzw. prophylaktisch entweder mit Diclofenac oder nach dem üblichen Regime, d.h. symptombezogen, behandelt.

Bei der symptombezogenen Therapie kamen folgende Medikamente resp. Wirkstoffe in der vom Hersteller jeweils empfohlenen Dosierung zur Anwendung:

Antitussiva : Dihydrocodeinpräparate (Tropfen oder Tabletten)

Expectorantien/Sekretolytica: Acetylcystein- und Ambroxolpräparate (Tropfen oder Tabletten)

Broncho(spasmo)lytika: Ipratropiumbromid- und Salbutamolpräparate (jeweils zur Inhalation)

gefäßaktive Rhinologica: Xylometazolinpräparate (Nasentropfen oder Nasenspray)

Analgetika, Antipyretika und Antiphlogistica: Paracetamol und Acetylsalicylsäure (Tabletten); Verabreichung auch bei oft mit Fieber verbundenen Krankheitssymptomen wie Frösteln und Schüttelfrost

Ophthalmika: Kanamycin; Dexamethason in Kombination mit Gentamicin (Augentropfen und Augensalbe)

Anmerkung: Verabreichung Antibiotika-haltiger Augentropfen, weil bei einer großen Anzahl schwerer Konjunktividen eine bakterielle Superinfektion nicht ausgeschlossen werden konnte.

Mund- und Rachentherapeutika: Hexetidin (Lösung oder Spray)

Sogenannte Grippemittel und Mittel gegen Erkältungskrankheiten: Homöopathika (Tabletten, Injektionen, z. B. Gripp-Heel). Letztere Substanzen (sogenannte Grippemittel) wurden dann zusätzlich verabreicht, wenn Patienten besonders stark über unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl oder Muskelschmerzen klagten.

Es wird darauf hingewiesen, dass im Folgenden aus Gründen einer besserer Darstellbarkeit nur noch der jeweilige Substanzklassenbegriff gebraucht wird (also beispielsweise Antitussiva statt Dyhydrocodeinpräparate oder Expectorantien/Sekretolytika statt Acetylcystein- oder Ambroxolpräparate).

Schließlich wurden die nicht mit der Erfindung behandelten Patienten, sofern indiziert, auch dazu angehalten, zusätzlich zu den jeweils verabreichten Medikamenten **alte Hausmittel** anzuwenden wie Brust- und Wadenwickel, Einreibung der Brust mit Substanzen, die ätherische Öle enthalten, oder Inhalationen mit Kamilledampf.

Den mit der Erfindung behandelten Patienten wurden einzig und allein der Wirkstoff Diclofenac verabreicht, und zwar im Allgemeinen in einer Dosierung von 150 mg pro die. Sofern nicht anders erwähnt, erfolgte die Verabreichung der Erfindung per os.

Bei entsprechender Fragestellung wurden die Patienten im Vorfeld informiert und darum gebeten, bei den ersten Anzeichen eines grippalen Infekts und möglichst innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Auftreten entsprechender Symptome 50 mg eines schnell wirkenden Diclofenac-Präparates einzunehmen.

Alle Patienten wurden gebeten, Bettruhe einzuhalten, sofern dies subjektiv ratsam erschien.

Die Patienten waren zwischen 16 und 87 Jahren alt.

Eine Blockbildung resp. Schichtung (Stratifikation), beispielsweise nach Alter oder Geschlecht, fand nicht statt, weil sämtliche Patienten zufällig entweder mit der Erfindung oder nach herkömmlich therapeutischem Regime behandelt wurden. Auch eine Selektierung ist auszuschließen, weil die Patienten einer "normalen" Allgemeinarztpraxis (in welcher die Behandlungen durchgeführt wurden) die Grundgesamtheit der an einem grippalen Infekt lokal Erkrankten repräsentieren.

Typisch war die Vielfalt, mit der die einzelnen Symptome sich zu durchaus nicht seltenen monosymptomatischen wie auch zu oligo- und polysymptomatischen Krankheitsbildern zusammensetzten. Indes blieben die nachbeschriebenen Wirkungen der Erfindung davon unberührt.

Rein monosymptomatische Krankheitsbilder ergaben sich bei etwa drei bis fünf Prozent der Patienten (relative Häufigkeit monosymptomatischer Krankheitsbilder zwischen 2,9 und 5,3 %).

Die statistische Auswertung erfolgte zum einen mit Hilfe des **Student-t-Tests** für unverbundene Stichproben.

Die Nullhypothese wurde dabei so formuliert, dass sie aufgrund der vorhandenen Daten wahrscheinlich abzulehnen, die Alternativhypothese wurde so gefasst, dass sie voraussichtlich anzunehmen war.

Die Nullhypothese $H(0)$ lautet demnach: Die neue Therapie (mit Diclofenac) ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen. Mithin war die Alternativhypothese $H(A)$ wie folgt zu formulieren: Die neue Therapie (mit Diclofenac) ist der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

Diese Aussagen wurden jeweils für die Irrtumswahrscheinlichkeiten (Signifikanzniveaus) $\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$ sowie $\alpha = 0,001$ geprüft, so dass entsprechenden Testergebnisse als schwach signifikant ($\alpha = 0,05$), signifikant ($\alpha = 0,01$) oder hochsignifikant ($\alpha = 0,001$) bezeichnet werden.

Bezüglich nur qualitativ bekannter Werte (z.B. Symptom vorhanden oder nicht vorhanden oder Besserung vs. keine Besserung) kam der **Vierfeldertest (2-Stichproben-Test, χ^2 -Häufigkeitstest für Vierfeldertafeln)** als statistisches Testverfahren zur Anwendung, wobei ebenfalls auf dem $\alpha = 0,05$ -, $\alpha = 0,01$ - und $\alpha = 0,001$ -Signifikanzniveau geprüft wurde.

3.2 Therapeutische Anwendung von Diclofenac

3.2.1 Krankheitsdauer

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei herkömmlicher Behandlung 7,05 Tage, bei Behandlung mit Diclofenac indes nur 4,05 Tage. Das Ergebnis ist statistisch hochsignifikant (s. Auswertung A 1).

Wurden die Patienten angehalten, bereits bei den ersten Krankheitssymptomen mit einer herkömmlichen symptomatischen Therapie bzw. mit der Einnahme von Diclofenac zu beginnen, so verkürzte sich die durchschnittliche Krankheitsdauer auf 6,66 Tage in der Kontroll- und auf 3,24 Tage in der Experimentalgruppe.

Auch dieses Ergebnis ist statistisch hochsignifikant (s. Auswertung A 2) und zeigt, dass durch entsprechende Applikation des Wirkstoffes Diclofenac die Krankheitsdauer im Verhältnis zur herkömmlichen Behandlung auf weniger als die Hälfte reduziert werden kann.

In einem weiteren Vergleich (s. Auswertung A 3) wurden die Patienten der Versuchsgruppe angewiesen, so früh wie möglich nach Auftreten erster Krankheitssymptome, auf jeden Fall aber innerhalb von sechs bis acht Stunden, mit der Einnahme von Diclofenac zu beginnen, währenddessen die Patienten der Kontrollgruppe erst dann Diclofenac einnehmen sollten, wenn Krankheitssymptome schon vorhanden und ausgeprägt waren.

Es ließ sich (übereinstimmend mit dem vorbenannten Vergleich A 2) bestätigen, daß die ohnehin durch Behandlung mit Diclofenac gegenüber herkömmlicher Therapie wesentlich (von ca. 7 auf ca. 4 Tage) verkürzte Krankheitsdauer durch möglichst frühzeitiger Behandlung mit der Erfindung nochmals um etwa 20 bis 25 % (im vorliegenden Fall von 4,08 auf 3,11 Tage) verkürzen werden kann.

Auch hier konnte der statistische Beweis auf dem $\alpha = 0,001$ -Niveau, also hochsignifikant, erbracht werden (s. Auswertung A 3).

3.2.2 Fieber

Fieber war bei den mit Diclofenac behandelten Patienten im Verhältnis zu denen mit herkömmlicher Behandlung schwächer ausgeprägt oder überhaupt nicht vorhanden (statistisch signifikant auf $\alpha = 0,01$ -Niveau, s. Auswertung B 1).

Sofern die Patienten bereits bei den ersten Krankheitssymptomen, spätestens jedoch innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden nach deren Auftreten, herkömmlich bzw. mit Diclofenac behandelt wurden, war das zuvor beschriebene Ergebnis noch eindeutiger und statistisch hochsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,001$, s. Auswertung B 2).

Als schwache Ausprägung wurden in diesem Zusammenhang subfebrile Temperaturen gewertet (Körperkerntemperatur 37,1 bis 37,9 ° C). Als ausgeprägtes Symptom galten Körperkerntemperaturen gleich oder größer 38,0 ° C.

3.2.3 Allgemeinsymptome grippaler Infekte wie Frösteln, Schüttelfrost, Schweißausbrüche

Auch bei oft mit Fieber einhergehende Allgemeinsymptome wie Frösteln, Schüttelfrost und Schweißausbrüchen zeigte sich die Erfindung herkömmlicher Behandlung überlegen (s. Auswertung C 1): Mit Diclofenac behandelte Patienten zeigten seltener Symptome resp. die Symptome waren weniger stark ausgeprägt (Signifikanzniveau @ = 0,01).

Das Ergebnis war besonders eindrucksvoll und statistisch hochsignifikant (@ = 0,001), wenn die Medikamenteneinnahme möglichst frühzeitig (innerhalb sechs bis acht Stunden nach Ausbruch der Krankheitssymptome) erfolgte (Auswertung C 2).

3.2.4 Allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in Körperweichteilen

Diese Allgemeinsymptome eines grippalen Infekts ließen sich besonders gut mit Diclofenac behandeln.

Die Überlegenheit einer Therapie mit Diclofenac über herkömmliche Behandlungsmethoden ist statistisch hochsignifikant, und zwar unabhängig davon, ob die Therapie möglichst früh oder erst bei ausgeprägter Krankheitssymptomatik begonnen wurde (s. Auswertungen D 1 und D 2).

3.2.5 Kreislaufdysregulationsstörungen

Kreislaufdysregulationen im Zusammenhang mit und als Begleitsymptom von grippalen Infekten waren bei Behandlung mit der Erfindung schwach signifikant seltener resp. schwach signifikant geringer ausgeprägt als bei herkömmlicher Behandlung einer Erkältungskrankheit (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

Bei *frühzeitiger* Behandlung mit der Erfindung waren Kreislaufdysregulationsstörungen im Verhältnis zur herkömmlichen Therapie signifikant seltener bzw. signifikant geringer ausgeprägt (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,01$, s. Auswertung E 1 und Auswertung E 2).

3.2.6 Husten

Die antitussive Wirkung von Diclofenac war erstaunlich gut sowie der herkömmlichen Behandlung eindeutig überlegen, und zwar sowohl in der Behandlung des sich erst entwickelnden als auch in der Therapie des bereits ausgebildeten Krankheitssymptoms „Husten“ (jeweils auf dem $\alpha = 0,001$ -Signifikanzniveau, s. hierzu Auswertungen F 1 und F 2).

3.2.7 Bronchitis/Tracheitis

Auch eine Bronchitis (Tracheitis) in Zusammenhang mit einem grippalen Infekt lässt sich erfolgreicher mit der Erfindung als auf herkömmliche Art behandeln (auf dem @ = 0,05 - Niveau signifikant bei bereits ausgeprägter Symptomatik und auf dem @ = 0,01-Niveau signifikant bei möglichst frühzeitigem Behandlungsbeginn, s. Auswertung G 1 und Auswertung G 2).

3.2.8 Pharyngitis/Laryngitis

Ebenfalls sprechen Pharyngitiden/Laryngitiden in Folge von Erkältungsinfekten statistisch signifikant besser auf Diclofenac an als auf eine herkömmliche Behandlung (Auswertung H 1 und Auswertung H 2).

3.2.9 Rhinitis

Bei frühzeitig mit Diclofenac behandelten Patienten entwickelte sich nur selten eine Rhinitis (hochsignifikante Überlegenheit der Behandlungsmethode gegenüber herkömmlicher Therapie – s. Auswertung I 2).

Selbst wenn die Rhinitis-Symptomatik schon ausgeprägt vorhanden war, ließ sie sich mit Diclofenac signifikant besser behandeln als herkömmlich (Auswertung I 1).

3.2.10 Konjunktivitis

Durch grippale Infekte hervorgerufene Konjunktivitiden sprachen auf die systemische Verabreichung von Diclofenac nicht besser an als auf die Verabreichung von (antibiotikahaltigen) Augentropfen (s. Auswertungen J 1 und J 2).

Es wurde allerdings nicht überprüft (z.B. durch Abstrich), ob und wie oft eine bakterielle Superinfektion vorlag, die bekanntermaßen besonders gut auf Antibiotika anspricht.

Deshalb wäre sinnvoll, in klinischen Studien die lokale Applikation der Erfindung und ihre Wirkung im Verhältnis zur Anwendung herkömmlich eingesetzter, *nicht* Antibiotika-haltiger Augentropfen zu überprüfen.

3.2.11 Subjektiv empfundenes schweres Krankheitsgefühl

Nach jeweils eigener Einschätzung trat bei den mit Diclofenac behandelten Patienten ein schweres Krankheitsgefühl deutlich seltener auf als bei den herkömmlich behandelten.

Dieser Effekt verstärkte sich noch, wenn die Therapie bei beiden Patientengruppen möglichst frühzeitig begonnen wurde.

Die Ergebnisse sind jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,001$ hochsignifikant (s. Auswertung K 1 und Auswertung K 2).

3.2.12 Bettruhe

Bettruhe war bei mit Diclofenac behandelten Patienten signifikant seltener erforderlich als bei herkömmlicher Behandlung (s. Auswertung L 1 und Auswertung L 2).

Bei den Patienten indes, bei denen Bettruhe erforderlich war, dauerte diese im Durchschnitt bei den mit der Erfindung behandelten Patienten im Durchschnitt etwas länger als bei den herkömmlich behandelten (3,60 vs. 2,96 und 3,38 vs. 2,91 Tage; siehe Auswertung L 3 und Auswertung L 4).

Dieses Ergebnis (verkürzte Dauer erforderlicher Bettruhe bei herkömmlicher Behandlung) ist gleichwohl statistisch nicht signifikant (Auswertungen L 3 und L 4).

3.2.13 Komplizierte Verläufe

Sowohl bei den mit Diclofenac als auch bei den herkömmlich therapierten Probanden trat als einzige Komplikation je zweimal eine Sinusitis maxillaris auf. Diese war antibiotisch problemlos beherrschbar.

3.3 Anwendung von Diclofenac als Prophylaktikum

Ebenfalls wurde entdeckt und ist Gegenstand vorliegender Erfindung, dass Diclofenac mit großem Erfolg auch zur Prophylaxe grippaler Infekte eingesetzt werden kann.

Während einer „Grippe“-Epidemie (epidemische Verbreitung grippaler Infekte) wurden jeweils 60 gesunde Probanden einer Experimental- bzw. einer Kontrollgruppe zugeteilt, während einer späteren Epidemie wurden 65 gesunde Probanden einer Experimentalgruppe und 60 ebenfalls gesunde Probanden einer Kontrollgruppe zugewiesen.

Die Probanden der beiden Experimentalgruppen wurden jeweils prophylaktisch behandelt, und zwar zwei Wochen lang mit 150 mg Diclofenac pro die per os. Die Teilnehmer der beiden Kontrollgruppen erhielten keine Medikamente.

Während der ersten Epidemie wurde die Erfindung prophylaktisch in Gestalt eines schnell freisetzenden Präparates, während der zweiten Epidemie prophylaktisch in retardierter Form verabreicht.

Ansonsten galten die allgemeinen Ein- und Ausschluss- sowie Auswertungskriterien, wie diese zuvor unter Gliederungspunkt 2 (Kurze Darstellung der Erfindung) und unter 3.1 (Beschreibung der durchgeführten Untersuchungen) benannt wurden.

Statistisch hochsignifikant ließ sich nachweisen (Auswertung P 1 und Auswertung P 2), dass bei den mit der Erfindung behandelten Probanden eine Erkältungskrankheit entschieden seltener auftrat als bei den unbehandelten.

Mithin kann die Erfindung auch prophylaktisch und zur Senkung des Risikos, an einem grippalen Infekt zu erkranken, eingesetzt werden.

3.4 Orale vs. parenterale Applikation von Diclofenac

Von Interesse sind weiterhin Unterschiede hinsichtlich Wirkung und Wirkungseintritt bei oraler versus parenteraler Applikation der Erfindung resp. bei Darreichung als Tabletten oder Kapseln bzw. in Form von i.m. Injektionen.

Zu diesem Zweck wurden die Patienten, die parenteral (durch i.m. Injektionen) mit der Erfindung behandelt wurden, mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, welchen Diclofenac oral verabreicht wurde, und zwar in Form von solchen Tabletten/Kapseln/Dragees, die den Wirkstoff schnell freisetzen.

Die Erfindung wurde in beiden Gruppen äquidosal (3 x 50 mg täglich) verabreicht.

Die Probanden beider Gruppen wurden gebeten, sich der Behandlung möglichst bald nach Auftreten erster Krankheitssymptome zu unterziehen.

Bei i.m. Applikation dauerte es durchschnittlich etwa 1,5 Stunden bis zum Wirkungseintritt, bei oraler Verabreichung von Diclofenac mit ca. 3,1 Stunden ungefähr doppelt so lang (s. Auswertung Q 1).

Hinsichtlich der Wirkung selbst ließ sich keine geringere Ausprägung der Krankheitssymptome bei parenteraler Verabreichung feststellen (s. Auswertung Q 2).

Da die allgemeinen Nebenwirkungen und Risiken intramuskulärer Injektionen gelten (insbesondere vergleichsweise schmerzhafte Verabreichung und erhöhte Komplikationsgefahr) und weil daraus auch eine geringere Compliance der Patienten resultiert, sollte die parenterale Verabreichung der Erfindung Einzelfällen vorbehalten bleiben. Eine entsprechende Indikation kann beispielsweise dann vorliegen, wenn Patienten aufgrund ihrer Krankheitssymptome (z.B. ausgeprägte Weichteilschmerzen) auf möglichst schnelle Symptommfreiheit drängen.

3.5 Kasuistiken

Die vorbeschriebenen Ergebnisse und deren statistische Auswertung sind so eindeutig und signifikant, dass sich zusätzliche Belege für Wirkung und Bedeutung der Erfindung fast erübrigen.

Gleichwohl sollen die folgenden Kasuistiken (beispielhaft für alle Einzelfallbeobachtungen) angeführt werden. Deshalb, weil sie die Untersuchungsergebnisse veranschaulichen und dadurch deren praktische Bedeutung noch deutlicher zum Ausdruck bringen. Und auch deshalb, weil sie wichtige Befunde dokumentieren, die nur an einzelnen Patienten erhoben werden konnten, deren Zahl so klein war, dass eine statistisch signifikante Auswertung nicht möglich ist.

Und deren Zahl aus den unterschiedlichsten Gründen gering blieb, beispielsweise, weil den meisten Patienten Sinn und Zweck ungeliebter Applikationsformen (z.B. Verabreichung der Erfindung in Form von Suppositorien) nicht zu vermitteln war.

Demgemäss wurden insgesamt 80 Einzelfälle eines grippalen Infekts analysiert und dokumentiert (einschließlich der vom Autor durchgeführten Selbstversuche).

8 davon werden im Folgenden als Kasuistiken vorgestellt.

Fall 1:

Patient männlich, 43 Jahre alt. Keine chronischen Krankheiten, keine Dauermedikation.

Tag 1 der Erkrankung: Plötzliches nächtliches Auftreten von Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, verstopfter Nase und allgemeinem Krankheitsgefühl. Subfebrile Temperatur (37,8 ° C).

Am kommenden Morgen, ca. 5 Stunden nach Wahrnehmung der ersten Symptome, einmalige Einnahme von 50 mg Diclofenac per os.

Ca. zweieinhalb Stunden später Symptomfreiheit außer noch leichtem Kribbeln in der Nase. Normale Körpertemperatur.

Keine weitere Medikamenteneinnahme.

Tag 2: Morgens erneutes und verstärktes Auftreten der Krankheitssymptome des ersten Tages.

Starke Schluckbeschwerden, ausgeprägte Rhinitis, Druckgefühl im Bereich der Kieferhöhlen beidseits. Fieber 38,6 ° C, starkes Frösteln, Schüttelfrost.

Erneute Einnahme von Diclofenac, jetzt in einer Dosierung von dreimal täglich 50 mg per os.

Tag 3: Schluckbeschwerden geringer, ebenfalls Druckgefühl im Bereich der Nasennebenhöhlen weniger stark ausgeprägt. Kein Fieber mehr, keine Allgemeinsymptome wie Frösteln und Schüttelfrost.

Einnahme von Diclofenac dreimal täglich 50 mg per os.

Tag 4: Noch leichtes Druckgefühl im Bereich der Sinus maxillares beiderseits. Sonst beschwerdefrei.

Einnahme von Diclofenac wie für Tag 2 und 3 vorgeschrieben.

Tag 5: Patient beschwerdefrei. Keine weitere Einnahme von Diclofenac.

Kurze Epikrise: Sofortiges Ansprechen des Patienten auf die Einnahme, Beschwerdefreiheit schon nach wenigen Stunden.

Vermutung, dass die Einnahme zu früh abgesetzt wurde und es deshalb zu einem Rezidiv des grippalen Infekts kam.

Schlussfolgerung: Auch bei Beschwerdefreiheit nach nur einmaliger Gabe der Erfindung sollte Diclofenac für einige Zeit weiterhin eingenommen werden, um ein Rezidiv zu vermeiden.

Fall 2:

Patient männlich, 46 Jahre alt. Grenzwertige arterielle Hypertonie, bisher *nicht* medikamentös therapiert (und deshalb – obwohl Hypertonus Ausschlusskriterium für Therapie mit Diclofenac, s. Kontraindikationen 3.1 – dennoch mit der Erfindung behandelt).

Keine sonstigen Grunderkrankungen, keine Dauermedikation.

Tag 1 der Erkrankung: Morgens innerhalb weniger Stunden und aus Wohlbefinden heraus Ausbildung eines starken, trockenen Hustens. Subfebrile Temperatur (37,9° C). Frösteln. Stark ausgeprägtes allgemeines Krankheitsgefühl. Schluckbeschwerden.

Einnahme von 50 mg Diclofenac per os. Subjektiv empfundene Besserung des Zustandes nach etwa 3 Stunden. Weiter Einnahme von 50 mg oral sechs Stunden nach der ersten Verabreichung. Am Abend des ersten Tages Beschwerdefreiheit.

Die Erfindung wird dennoch weiterhin in einer Dosierung von dreimal täglich 50 mg eingenommen.

Tag 2: Patient weiterhin beschwerdefrei Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

Tag 3: Keine Beschwerden. Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

Tag 4: Keine Beschwerden. Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

Tag 5: Patient weiterhin beschwerdefrei. Absetzen von Diclofenac.

Der Patient bleibt beschwerdefrei, es kommt nicht zu einem Rezidiv.

Kurze Epikrise: Patient spricht innerhalb nur weniger Stunden auf die Erfindung an und ist noch am Abend des ersten Krankheitstages beschwerdefrei. Erfindung wird dennoch weiter appliziert, es kommt zu keinem Rezidiv des grippalen Infekts.

Schlussfolgerung: Die zuvor geäußerte Vermutung, dass ein Rezidiv durch die weitere Gabe von Diclofenac verhindert werden kann, hat sich hier als richtig herausgestellt.

Wertung und Konsequenzen: Manche Patienten sind schon nach ein- oder zweimaliger Einnahme der Erfindung beschwerdefrei. Der zuvor gefolgerte Schluss, dass für diese Fälle ein Rezidiv durch die weitere Gabe von Diclofenac verhindert werden kann, hat sich in einer ganzen Reihe von Einzelfallbeobachtungen bestätigt. Deshalb sollte auch dann, wenn bereits kurze Zeit nach Einnahme der Erfindung keine Beschwerden mehr vorhanden sind, die Erfindung – diesen Einzelfallbeobachtungen entsprechend – etwa zwei bis drei Tage weiterhin eingenommen werden.

Fall 3:

Patient weiblich, 33 Jahre alt. Chronisch rezidivierende Gastritis, im akuten Stadium jeweils mit Protonenpumpenhemmern behandelt. Keine sonstigen chronischen oder akuten Erkrankungen.

Tag 1 der Erkrankung: Während einer „Grippe“-Epidemie aus voller Gesundheit heraus plötzlich besonders stark ausgeprägtes allgemeines Krankheits- und schweres Erschöpfungsgefühl. Keine sonstigen Symptome eines sog. Erkältungsinfekts.

Patientin begibt sich sofort in ärztliche Behandlung. Verdachtsdiagnose: grippaler Infekt.

Wegen der chronisch rezidivierenden Gastritis Verabreichung von 50 mg Diclofenac als Suppositorium. Nach ca. zwei Stunden deutliche Besserung des Beschwerdebildes.

Nach ca. sechs Stunden Verabreichung weiterer 50 mg Diclofenac als Suppositorium.

Am Abend desselben Tages (ca. zwölf Stunden nach Auftreten erster Symptome und etwa neun Stunden nach Erstverabreichung von Diclofenac) keine Beschwerden mehr.

Die Erfindung wird weiterhin dreimal pro Tag als Suppositorium in einer Einzeldosis von jeweils 50 mg verabreicht (150 mg pro Tag).

Tage 2-4 der Erkrankung:

Patientin beschwerdefrei. Therapeutisches Regime wie vorbeschrieben. Nach 4 Tagen Absetzen der Medikation.

Kurze Epikrise: Monosymptomatisches Auftreten eines grippalen Infekts lediglich in Form allgemeinen Krankheitsgefühls. Peranale Verabreichung der Erfindung wegen vorbestehender chronischer Gastritis. Beschwerdefreiheit innerhalb eines halben Tages.

Schlussfolgerung: Etwas schnellerer Wirkungseintritt bei peranaler als bei oraler Verabreichung (nach ca. zwei vs. durchschnittlich etwa drei Stunden bei Patienten, denen Diclofenac oral appliziert wurde – s. Auswertung Q 1). Auch bei monosymptomatischem Krankheitsbild eines grippalen Infektes und bei Applikation als Suppositorium hervorragende therapeutische Wirkung der Erfindung.

Fall 4:

Patient weiblich, 56 Jahre alt. Anamnestisch Diabetes mellitus, chron. rezid. Gastritis. Medikamentös mit oralen Antidiabetica behandelt.

Tag 1 der Behandlung: Starker Husten seit mehreren Tagen. Keine sonstigen Symptome.

Grippale Infekte mit sehr unterschiedlicher Symptomatik und unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen zu dieser Zeit epidemisch verbreitet.

Nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (anamnestisch, körperliche Untersuchung, Röntgenaufnahme) Behandlung als grippaler Infekt und mit der Erfindung.

Applikation der Erfindung in Form von Suppositorien und in der üblichen Dosis von 150 mg täglich. Wirkungseintritt ca. zwei Stunden nach Verabreichung des ersten Suppositoriums.

Tag 2 der Behandlung: Husten wesentlich gebessert, keine sonstigen Krankheitssymptome.

Tag 3 der Behandlung: Kaum noch Husten. Sonst o.p.B.

Tag 4 der Behandlung: Gegen Abend des vierten Tages Patientin beschwerdefrei. Absetzen der Medikation.

Kurze Epikrise: Monosymptomatisches Auftreten eines grippalen Infektes lediglich in Form von Husten. Wegen Gastritis-Anamnese der Patientin Applikation der Erfindung als Suppositorien. Trotz bereits voll ausgeprägten Krankheitsbildes rasche Besserung des Befundes. Keine Nebenwirkungen der Erfindung.

Schlussfolgerung: Wirkung von Suppositorien der einer oralen Anwendung von Diclofenac (wie diese zuvor beschrieben) vergleichbar.

Wertung und Konsequenzen: Der Wirkungseintritt erfolgt bei der Verabreichung von Suppositorien wohl etwas schneller als bei oraler Applikation. Die Wirkung der Erfindung selbst scheint bei beiden Applikationsformen vergleichbar. Auch bei monosymptomatischem Krankheitsbild wirkt die Erfindung ausgesprochen gut.

Fall 5:

Patient weiblich, 38 Jahre alt. Keine chronische Krankheiten, keine Einnahme von Medikamenten.

Tag 1 der Erkrankung: Schweres, sich innerhalb nur weniger Stunden entwickelndes allgemeines Krankheitsgefühl. Starke Weichteilschmerzen, insbesondere in den Beinen. Gering ausgeprägter Husten, leichte Schluckbeschwerden.

Perorale Einnahme von 3 x 50 mg Diclofenac pro Tag.

Tag 2: Gegen Abend des 2. Tages kein Husten und keine Schluckbeschwerden mehr. Allgemeines Krankheitsgefühl zwar gebessert, jedoch noch ausgeprägt vorhanden. Weichteilschmerzen in den Beinen werden als "schier unerträglich" beschrieben.

Patient wird gebeten, besonders schmerzende Weichteile mehrmals täglich mit einem Diclofenac-Gel einzureiben.

Tag 3: Patient berichtet, bereits nach erster lokaler Applikation der Erfindung Weichteilschmerzen als viel geringer empfunden zu haben. Allgemeines Krankheitsgefühl wesentlich gebessert.

Weiterhin orale und lokale Applikation von Diclofenac.

Tag 4: Systemische und lokale Behandlung kann aufgrund Beschwerdefreiheit am Abend des vierten Krankheits- und Behandlungstages abgesetzt werden.

Kurze Epikrise: Relativ symptomarmes Krankheitsbild mit jedoch stark ausgeprägtem Krankheitsgefühl und schweren Weichteilschmerzen, wie diese im Zusammenhang mit grippalen Infekten häufig anzutreffen sind. Verabreichung der Erfindung systemisch und topisch mit gutem Erfolg.

Schlussfolgerung: Bei entsprechender Symptomatik kann zusätzlich zur systemischen durchaus auch die lokale Applikation von Diclofenac in der Behandlung eines grippalen Infektes angezeigt sein. Bei ausgeprägten Weichteilschmerzen ist Einzelfallbeobachtungen zufolge die lokale Applikation Diclofenac-haltiger Salben/Gels anzuraten.

Fall 6 (Selbstversuch des Erfinders):

Patient männlich, keine Vorerkrankungen

Tag 1 der Erkrankung: Aus voller Gesundheit und innerhalb weniger Stunden Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Heiserkeit. Stark ausgeprägte Konjunktivitis beide Augen, links stärker als rechts. Allgemeines Krankheitsgefühl.

Peroral Einnahme von 3 x 50 mg Diclofenac täglich, beginnend ca. 2 Stunden nach Auftreten vorbeschriebener Symptome.

Tag 2: Grippaler Infekt insgesamt gebessert, Konjunktivitis jedoch noch stärker ausgeprägt als am Tag zuvor.

Applikation Diclofenac-haltiger Augentropfen, dreimal täglich jeweils ein Tropfen in jedes Auge.

Tag 3: Konjunktivitis beidseits gebessert, sonst beschwerdefrei.

Tag 4: Am Abend des vierten Krankheitstages völlig beschwerdefrei. Absetzen der oralen Medikation.

Tag 5: Weiterhin beschwerdefrei. Am Abend des fünften Tages auch Absetzen der lokalen Applikation.

Kurze Epikrise: Grippaler Infekt mit stark ausgeprägter Konjunktivitis. (Weil Anwendung Diclofenac-haltiger Augentropfen in der allgemeinärztlichen Praxis unüblich und aufgrund dadurch fehlender Erfahrungen pro salute aegroti nur im Selbstversuch) zusätzlich zur systemischen auch lokale Verabreichung von Diclofenac in Form Diclofenac-haltiger Augentropfen. Daraufhin prompte Besserung.

Schlussfolgerungen: Bei lokaler Anwendung der Erfindung sehr guter Heilungserfolg auch am Auge.

Wertung und Konsequenzen: Eine Reihe von Einzelfallbeobachtungen zeigt, dass in der Behandlung grippaler Infekte zusätzlich zur systemischen eine topische Anwendung der Erfindung indiziert sein kann. Sehr gute Heilungserfolge durch die zusätzliche lokale Anwendung waren bei ausgeprägten Weichteilschmerzen und Bindehautentzündungen zu beobachten.

Fall 7 (Selbstversuch des Erfinders und seines Ehepartners):

Patient männlich und Patient weiblich. Keine Vorerkrankungen.

Tag 1 der Erkrankung: Die Probanden erkranken fast gleichzeitig mit den Symptomen eines grippalen Infektes.

Beide klagen insbesondere über Husten und schweres allgemeines Krankheitsgefühl, der weibliche Proband zusätzlich über Heiserkeit und Schluckbeschwerden.

Beide Patienten erhalten täglich 200 mg der Erfindung per os, die Patientin in Form eines schnell wirkenden Präparates (viermal täglich 50 mg), der Patient in Form eines Retardpräparates (zweimal täglich 100 mg).

Die erste Einnahme der Erfindung erfolgt unmittelbar nach Auftreten der Krankheitssymptome.

Bei der Patientin zeigt sich eine Besserung der Beschwerden nach etwa zwei, beim Patienten nach etwa dreieinhalb Stunden.

Die Patientin hat am Abend des ersten Krankheits- und Behandlungstages außer einem geringem allgemeinem Krankheitsgefühl und leichtem Husten kaum noch Beschwerden. Beim Patienten sind die Krankheitssymptome insgesamt noch wesentlich stärker ausgeprägt.

Tag 2: Beide Patienten gegen Abend des zweiten Tages fast beschwerdefrei. Therapeutisches Regime unverändert.

Tag 3: Beide Probanden beschwerdefrei. Therapie unverändert

Tag 4: Weiterhin Beschwerdefreiheit. Absetzen der Therapie.

Kurze Epikrise: Wirkungseintritt und Minderung der Beschwerden bei schnell freisetzendem Präparat früher als bei retardiertem. Im weiteren Verlauf der Erkrankung Wirkung der Erfindung unabhängig von der Darreichungsform.

Schlussfolgerung: Zu Beginn der Behandlung eines grippalen Infekts mit oralen Formen der Erfindung sollten eher schnell freisetzende Präparate verabreicht werden, später können (aus Gründen der Compliance – seltenere Einnahme erforderlich) retardierte Formen indiziert sein.

Wertung und Konsequenzen: Die Wirkung der Erfindung stimmt überein bei verschiedenen Darreichungsformen (z.B. oral, anal, parenteral, systemisch oder topisch) und bei

unterschiedlichen Verabreichungsformen (beispielsweise als Suppositorien, Injektionen, Tropfen, Salbe/Gel, Tabletten/Kapseln/Dragees, gleich ob schnell freisetzend oder retardiert wirkend).

Der Wirkungseintritt ist abhängig von Darreichungs- und Verabreichungsform unterschiedlich; deshalb sollten die Möglichkeiten unterschiedlicher Darreichung und Verabreichung ins therapeutische Regime einbezogen werden.

Fall 8:

Patient männlich, 57 Jahre alt. Bekanntes chronisches Wirbelsäulensyndrom. Sonst o.p.B.

Tag 1 der Erkrankung: Innerhalb weniger Stunden voll ausgeprägtes Krankheitsbild eines grippalen Infektes mit subfebriler Temperatur (37,8° C), Frösteln und Schweißausbrüchen, mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Husten, Schluckbeschwerden und Rhinitis.

Ca. drei Stunden nach erster Einnahme von 50 mg Diclofenac per os Besserung des Krankheitsbildes, jedoch bereits etwa zweieinhalb Stunden nach Verabreichung von Diclofenac krampfartige Unterbauchschmerzen und Durchfall als Nebenwirkung der Einnahme.

Verabreichung von Butylscopolamin (Buscopan), 3x10 mg pro Tag. Nebenwirkungen daraufhin geringer.

Behandlung mit Diclofenac in der üblichen Dosierung (3 x 50 mg pro die) wird fortgesetzt.

Tag 2 der Erkrankung: Wegen der beschriebenen Nebenwirkung werden die Einnahme und Butylscopolamin wie vorher beschrieben verabreicht.

Subjektiv werden keine Nebenwirkungen mehr empfunden.

Grippaler Infekt: Beschwerden gebessert.

Tag 3 der Erkrankung: Weiterhin keine Nebenwirkungen mehr. Absetzen von Butylscopolamin.

Patient auch nach Absetzen des Butylscopolamins bezüglich vorher beschriebener Nebenwirkungen beschwerdefrei.

Diclofenac wird weiterhin in benannter Dosis verabreicht.

Grippaler Infekt: Beschwerden weiter gebessert, normale Körpertemperatur, kaum noch allgemeines Krankheitsgefühl und Husten, Schluckbeschwerden und Rhinitis nur noch gering ausgeprägt.

Tag 4 der Erkrankung Gegen Abend des vierten Tages ist der Patient beschwerdefrei.

Auch Diclofenac kann nun abgesetzt werden.

Kurze Epikrise: Bekannte gute Wirkung von Diclofenac auch bei vollausgeprägtem Krankheitsbild. Nebenwirkungen der Erfindung (Unter-)Bauchbeschwerden und Durchfall. Dem kann durch die Gabe von Butylscopolamin abgeholfen werden

Schlussfolgerung: Bei diesbezüglich empfindlichen Patienten sollte ggf. auch die prophylaktische Gabe von Butylscopolamin erwogen werden.

Wertung und Konsequenzen: Sowohl in den durchgeführten Studien als auch bei der Beobachtung von Einzelfällen waren – übereinstimmend mit vorbeschriebener Kasuistik – Nebenwirkungen der Erfindung selten. Meist traten diese als Magen-Darm-Beschwerden auf.

Zur Validierung dieser Beobachtung sind indes breit angelegte Studien mit entsprechend hohen Probanden-Zahlen erforderlich, ggf. auch zur Beantwortung der Frage, ob bei diesbezüglich empfindlichen Patienten Mittel zur Verhinderung von Nebenwirkungen bereits prophylaktisch verabreicht werden sollten.

4. Statistische Auswertungen

4.1 Übersicht

Auswertung A 1: Durchschnittliche Krankheitsdauer.....	96
Auswertung A 2:	
Durchschnittliche Krankheitsdauer bei möglichst frühzeitiger Therapie.....	101
Auswertung A 3:	
Durchschnittliche Krankheitsdauer bei möglichst frühzeitiger Verabreichung von Diclofenac vs. Verabreichung erst bei bereits ausgeprägten Krankheitssymptomen.....	106
Auswertung B 1: Fieber.....	110
Auswertung B 2:	
Fieber bei möglichst frühzeitiger Therapie.....	112
Auswertung C 1: Allgemeinsymptome (1).....	114
Auswertung C 2:	
Allgemeinsymptome (1) bei möglichst frühzeitiger Therapie.....	116
Auswertung D 1: Allgemeinsymptome (2).....	118
Auswertung D 2:	
Allgemeinsymptome (2) bei möglichst frühzeitiger Therapie.....	120
Auswertung E 1: Kreislaufdysregulation.....	122
Auswertung E 2:	
Kreislaufdysregulation bei möglichst frühzeitiger Therapie.....	124
Auswertung F 1: Husten.....	126
Auswertung F 2:	
Husten bei möglichst frühzeitiger Therapie.....	128
Auswertung G 1: Tracheitis/Bronchitis.....	130
Auswertung G 2:	
Tracheitis/Bronchitis bei möglichst frühzeitiger Therapie.....	132

Auswertung H 1: Pharyngitis/Laryngitis.....	134
Auswertung H 2:	
Pharyngitis/Laryngitis bei möglichst	
frühzeitiger Therapie.....	136
Auswertung I 1: Rhinitis.....	138
Auswertung I 2:	
Rhinitis bei möglichst frühzeitiger	
Therapie.....	140
Auswertung J 1: Konjunktivitis.....	142
Auswertung J 2:	
Konjunktivitis bei möglichst	
frühzeitiger Therapie.....	144
Auswertung K 1: Schweres Krankheitsgefühl.....	146
Auswertung K 2:	
Schweres Krankheitsgefühl bei möglichst	
frühzeitiger Therapie.....	148
Auswertung L 1: Bettruhe.....	150
Auswertung L 2:	
Bettruhe bei möglichst frühzeitiger	
Therapie.....	152
Auswertung L 3: Durchschnittliche.....	
Dauer der Bettruhe.....	154
Auswertung L 4: Durchschnittliche.....	
Dauer der Bettruhe bei möglichst frühzeitiger	
Therapie.....	158
Auswertung P 1: Prophylaxe.....	
mit Diclofenac (1).....	162
Auswertung P 2: Prophylaxe.....	
mit Diclofenac (2).....	164
Auswertung Q 1: Wirkungseintritt bei oraler	
vs. parenteraler Applikation von Diclofenac.....	166
Auswertung Q 2: Subjektiv empfundenes	
Krankheitsgefühl bei möglichst frühzeitiger	
oraler vs. parenteraler Applikation von	
Diclofenac.....	170

4.2. Tabellen und Auswertungen

Auswertung A 1:

Durchschnittliche Krankheitsdauer

Herkömmlich behandelte Patienten (Kontrollgruppe)

Patient Nr.	Krankheits- dauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungs- quadrat
1	7	7,0476	0,0023
2	7	7,0476	0,0023
3	8	7,0476	0,9070
4	5	7,0476	4,1927
5	4	7,0476	9,2880
6	8	7,0476	0,9070
7	7	7,0476	0,0023
8	7	7,0476	0,0023
9	7	7,0476	0,0023
10	7	7,0476	0,0023
11	8	7,0476	0,9070
12	5	7,0476	4,1927
13	8	7,0476	0,9070
14	4	7,0476	9,2880
15	7	7,0476	0,0023
16	7	7,0476	0,0023
17	8	7,0476	0,9070
18	8	7,0476	0,9070
19	6	7,0476	1,0975
20	9	7,0476	3,8118
21	5	7,0476	4,1927
22	7	7,0476	0,0023
23	7	7,0476	0,0023
24	9	7,0476	3,8118
25	6	7,0476	1,0975
26	6	7,0476	1,0975
27	5	7,0476	4,1927
28	7	7,0476	0,0023
29	8	7,0476	0,9070
30	7	7,0476	0,0023
31	7	7,0476	0,0023
32	7	7,0476	0,0023
33	8	7,0476	0,9070
34	8	7,0476	0,9070

35	7	7,0476	0,0023
36	7	7,0476	0,0023
37	6	7,0476	1,0975
38	7	7,0476	0,0023
39	5	7,0476	4,1927
40	8	7,0476	0,9070
41	5	7,0476	4,1927
42	6	7,0476	1,0975
43	6	7,0476	1,0975
44	7	7,0476	0,0023
45	7	7,0476	0,0023
46	9	7,0476	3,8118
47	7	7,0476	0,0023
48	8	7,0476	0,9070
49	7	7,0476	0,0023
50	8	7,0476	0,9070
51	9	7,0476	3,8118
52	8	7,0476	0,9070
53	7	7,0476	0,0023
54	8	7,0476	0,9070
55	9	7,0476	3,8118
56	7	7,0476	0,0023
57	7	7,0476	0,0023
58	6	7,0476	1,0975
59	7	7,0476	0,0023
60	9	7,0476	3,8118
61	8	7,0476	0,9070
62	7	7,0476	0,0023
63	8	7,0476	0,9070

444

88,8571

**Mit Diclofenac behandelte Patienten
(Experimentalgruppe)**

Patient Nr.	Krankheits- dauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungs- quadrat
1	4	4,0462	0,0021
2	5	4,0462	0,9098
3	3	4,0462	1,0944
4	4	4,0462	0,0021
5	4	4,0462	0,0021
6	3	4,0462	1,0944
7	4	4,0462	0,0021
8	4	4,0462	0,0021
9	5	4,0462	0,9098
10	3	4,0462	1,0944
11	3	4,0462	1,0944
12	4	4,0462	0,0021

13	4	4,0462	0,0021
14	6	4,0462	3,8175
15	4	4,0462	0,0021
16	4	4,0462	0,0021
17	5	4,0462	0,9098
18	4	4,0462	0,0021
19	3	4,0462	1,0944
20	4	4,0462	0,0021
21	3	4,0462	1,0944
22	4	4,0462	0,0021
23	3	4,0462	1,0944
24	4	4,0462	0,0021
25	4	4,0462	0,0021
26	4	4,0462	0,0021
27	5	4,0462	0,9098
28	4	4,0462	0,0021
28	5	4,0462	0,9098
30	4	4,0462	0,0021
31	3	4,0462	1,0944
32	6	4,0462	3,8175
33	4	4,0462	0,0021
34	4	4,0462	0,0021
35	6	4,0462	3,8175
36	3	4,0462	1,0944
37	4	4,0462	0,0021
38	3	4,0462	1,0944
39	4	4,0462	0,0021
40	7	4,0462	8,7252
41	4	4,0462	0,0021
42	4	4,0462	0,0021
43	5	4,0462	0,9098
44	3	4,0462	1,0944
45	4	4,0462	0,0021
46	4	4,0462	0,0021
47	3	4,0462	1,0944
48	5	4,0462	0,9098
49	4	4,0462	0,0021
50	4	4,0462	0,0021
51	6	4,0462	3,8175
52	4	4,0462	0,0021
53	3	4,0462	1,0944
54	4	4,0462	0,0021
55	3	4,0462	1,0944
56	4	4,0462	0,0021
57	4	4,0462	0,0021
58	3	4,0462	1,0944
59	4	4,0462	0,0021
60	4	4,0462	0,0021
61	3	4,0462	1,0944
62	5	4,0462	0,9098

63	4	4,0462	0,0021
64	4	4,0462	0,0021
65	4	4,0462	0,0021
	263		48,8615

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K)$ = **7,0476**

Mittelwert Experimentalgruppe $y(E)$ = **4,0462**

durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E)$ = **3,0015**

Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s.Tab.) = **88,8571**

Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s.Tab) = **48,8615**

Varianz s^2 = Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen
 Studienteilnehmer beider Gruppen - 2

$$= \frac{137,7187}{126}$$

$$= \mathbf{1,09300541}$$

Standardabweichung s = Wurzel aus Varianz s^2 = **1,0455**

Mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ =

Standardabweichung s x
 Wurzel aus
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe /
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe x Studienteilnehmer Experimentalgruppe

mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ = **0,1848**

Testgröße t = $d : s(d)$ = **16,2417**

Die **Nullhypothese H (0)** lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer nicht, ist also der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer, ist also der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H (A) angenommen.
(N_k : Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e : Teilnehmer Experimentalgruppe)

t = 16,2417 > als Tabellenwert für 126 Freiheitsgrade auf 0.001-Signifikanzniveau.

Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit eine Verkürzung der Krankheitsdauer durch Diclofenac.

Auswertung A 2:

Durchschnittliche Krankheitsdauer bei möglichst frühzeitiger Verabreichung der herkömmlichen Medikation in der Kontrollgruppe bzw. von Diclofenac in der Experimentalgruppe

Herkömmlich behandelte Patienten (Kontrollgruppe)

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	6	6,6613	0,4373
2	7	6,6613	0,1147
3	7	6,6613	0,1147
4	5	6,6613	2,7599
5	4	6,6613	7,0825
6	7	6,6613	0,1147
7	7	6,6613	0,1147
8	6	6,6613	0,4373
9	7	6,6613	0,1147
10	7	6,6613	0,1147
11	8	6,6613	1,7921
12	5	6,6613	2,7599
13	7	6,6613	0,1147
14	4	6,6613	7,0825
15	7	6,6613	0,1147
16	7	6,6613	0,1147
17	7	6,6613	0,1147
18	8	6,6613	1,7921
19	5	6,6613	2,7599
20	8	6,6613	1,7921
21	5	6,6613	2,7599
22	5	6,6613	2,7599
23	7	6,6613	0,1147
24	8	6,6613	1,7921
25	6	6,6613	0,4373
26	6	6,6613	0,4373
27	5	6,6613	2,7599
28	7	6,6613	0,1147
29	8	6,6613	1,7921
30	6	6,6613	0,4373
31	7	6,6613	0,1147
32	6	6,6613	0,4373
33	8	6,6613	1,7921

34	8	6,6613	1,7921
35	6	6,6613	0,4373
36	7	6,6613	0,1147
37	6	6,6613	0,4373
38	7	6,6613	0,1147
39	5	6,6613	2,7599
40	7	6,6613	0,1147
41	5	6,6613	2,7599
42	6	6,6613	0,4373
43	6	6,6613	0,4373
44	6	6,6613	0,4373
45	7	6,6613	0,1147
46	7	6,6613	0,1147
47	6	6,6613	0,4373
48	8	6,6613	1,7921
49	7	6,6613	0,1147
50	8	6,6613	1,7921
51	7	6,6613	0,1147
52	8	6,6613	1,7921
53	7	6,6613	0,1147
54	8	6,6613	1,7921
55	8	6,6613	1,7921
56	7	6,6613	0,1147
57	7	6,6613	0,1147
58	6	6,6613	0,4373
59	7	6,6613	0,1147
60	9	6,6613	5,4696
61	7	6,6613	0,1147
62	7	6,6613	0,1147

413

71,8871

**Mit Diclofenac behandelte Patienten
(Experimentalgruppe)**

Patient Nr.	Krankheits- dauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungs- quadrat
1	4	3,2419	0,5747
2	4	3,2419	0,5747
3	3	3,2419	0,0585
4	4	3,2419	0,5747
5	3	3,2419	0,0585
6	3	3,2419	0,0585
7	3	3,2419	0,0585
8	2	3,2419	1,5424
9	4	3,2419	0,5747
10	3	3,2419	0,0585
11	3	3,2419	0,0585
12	2	3,2419	1,5424

13	4	3,2419	0,5747
14	3	3,2419	0,0585
15	3	3,2419	0,0585
16	4	3,2419	0,5747
17	3	3,2419	0,0585
18	3	3,2419	0,0585
19	3	3,2419	0,0585
20	2	3,2419	1,5424
21	3	3,2419	0,0585
22	3	3,2419	0,0585
23	3	3,2419	0,0585
24	3	3,2419	0,0585
25	4	3,2419	0,5747
26	3	3,2419	0,0585
27	4	3,2419	0,5747
28	4	3,2419	0,5747
28	2	3,2419	1,5424
30	4	3,2419	0,5747
31	3	3,2419	0,0585
32	4	3,2419	0,5747
33	4	3,2419	0,5747
34	4	3,2419	0,5747
35	3	3,2419	0,0585
36	3	3,2419	0,0585
37	4	3,2419	0,5747
38	3	3,2419	0,0585
39	2	3,2419	1,5424
40	3	3,2419	0,0585
41	4	3,2419	0,5747
42	3	3,2419	0,0585
43	4	3,2419	0,5747
44	3	3,2419	0,0585
45	3	3,2419	0,0585
46	2	3,2419	1,5424
47	3	3,2419	0,0585
48	3	3,2419	0,0585
49	4	3,2419	0,5747
50	4	3,2419	0,5747
51	3	3,2419	0,0585
52	3	3,2419	0,0585
53	3	3,2419	0,0585
54	2	3,2419	1,5424
55	3	3,2419	0,0585
56	4	3,2419	0,5747
57	4	3,2419	0,5747
58	3	3,2419	0,0585
59	4	3,2419	0,5747
60	4	3,2419	0,5747
61	3	3,2419	0,0585
62	3	3,2419	0,0585

201

25,3710

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe x(K) =	6,6613
Mittelwert Experimentalgruppe y(E) =	3,2419
durchschnittliche Differenz d = x(K) - y(E) =	3,4194
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s.Tab.) =	71,8871
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s.Tab) =	25,3710

$$\begin{aligned} \text{Varianz } s^2 &= \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} \\ &= \frac{97,2581}{122} \\ &= \mathbf{0,79719725} \end{aligned}$$

$$\text{Standardabweichung } s = \text{Wurzel aus Varianz } s^2 = \mathbf{0,8929}$$

$$\text{Mittlerer Fehler der Differenz } s(d) =$$

$$\begin{aligned} &\text{Standardabweichung } s \times \\ &\text{Wurzel aus} \\ &\text{Studienteilnehmer Kontrollgruppe} + \text{Studienteilnehmer Experimentalgruppe} / \\ &\text{Studienteilnehmer Kontrollgruppe} \times \text{Studienteilnehmer Experimentalgruppe} \end{aligned}$$

$$\text{mittlerer Fehler der Differenz } s(d) = \mathbf{0,1604}$$

$$\text{Testgröße } t = d : s(d) = \mathbf{21,3177}$$

Die **Nullhypothese H (0)** lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer nicht, ist also der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer, ist also der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H (A) angenommen.
(N_k : Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e : Teilnehmer Experimentalgruppe)

$t = 21,3177 > \text{als Tabellenwert für } 122 \text{ Freiheitsgrade auf } 0.001\text{-Signifikanzniveau.}$

Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit eine Verkürzung der Krankheitsdauer durch Diclofenac.

Auswertung A 3:

Durchschnittliche Krankheitsdauer bei mit Diclofenac behandelten Patienten und möglichst frühzeitiger Verabreichung von Diclofenac (Experimentalgruppe) bzw. Verabreichung von Diclofenac erst dann, wenn Krankheitssymptome schon vorhanden und ausgeprägt waren (Kontrollgruppe)

Kontrollgruppe

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	3	4,0816	1,1699
2	3	4,0816	1,1699
3	3	4,0816	1,1699
4	5	4,0816	0,8434
5	4	4,0816	0,0067
6	4	4,0816	0,0067
7	5	4,0816	0,8434
8	4	4,0816	0,0067
9	5	4,0816	0,8434
10	4	4,0816	0,0067
11	3	4,0816	1,1699
12	3	4,0816	1,1699
13	4	4,0816	0,0067
14	6	4,0816	3,6801
15	4	4,0816	0,0067
16	4	4,0816	0,0067
17	5	4,0816	0,8434
18	4	4,0816	0,0067
19	3	4,0816	1,1699
20	4	4,0816	0,0067
21	3	4,0816	1,1699
22	4	4,0816	0,0067
23	3	4,0816	1,1699
24	5	4,0816	0,8434
25	4	4,0816	0,0067
26	4	4,0816	0,0067
27	4	4,0816	0,0067
28	4	4,0816	0,0067
28	5	4,0816	0,8434
30	4	4,0816	0,0067
31	3	4,0816	1,1699

32	6	4,0816	3,6801
33	3	4,0816	1,1699
34	4	4,0816	0,0067
35	6	4,0816	3,6801
36	3	4,0816	1,1699
37	5	4,0816	0,8434
38	3	4,0816	1,1699
39	4	4,0816	0,0067
40	5	4,0816	0,8434
41	3	4,0816	1,1699
42	4	4,0816	0,0067
43	5	4,0816	0,8434
44	3	4,0816	1,1699
45	7	4,0816	8,5169
46	4	4,0816	0,0067
47	3	4,0816	1,1699
48	5	4,0816	0,8434
49	4	4,0816	0,0067
	200		45,6735

Experimentalgruppe

Patient Nr.	Krankheits- dauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungs- quadrat
1	4	3,1064	0,7986
2	3	3,1064	0,0113
3	3	3,1064	0,0113
4	4	3,1064	0,7986
4	3	3,1064	0,0113
6	3	3,1064	0,0113
7	3	3,1064	0,0113
8	2	3,1064	1,2241
9	4	3,1064	0,7986
10	3	3,1064	0,0113
11	3	3,1064	0,0113
12	2	3,1064	1,2241
13	4	3,1064	0,7986
14	2	3,1064	1,2241
15	3	3,1064	0,0113
16	4	3,1064	0,7986
17	3	3,1064	0,0113
18	3	3,1064	0,0113
19	3	3,1064	0,0113
20	2	3,1064	1,2241
21	3	3,1064	0,0113
22	3	3,1064	0,0113
23	3	3,1064	0,0113
24	3	3,1064	0,0113

25	4	3,1064	0,7986
26	3	3,1064	0,0113
27	3	3,1064	0,0113
28	4	3,1064	0,7986
29	2	3,1064	1,2241
30	4	3,1064	0,7986
31	3	3,1064	0,0113
32	3	3,1064	0,0113
33	3	3,1064	0,0113
34	4	3,1064	0,7986
35	3	3,1064	0,0113
36	3	3,1064	0,0113
37	4	3,1064	0,7986
38	3	3,1064	0,0113
39	2	3,1064	1,2241
40	3	3,1064	0,0113
41	4	3,1064	0,7986
42	3	3,1064	0,0113
43	4	3,1064	0,7986
44	3	3,1064	0,0113
45	3	3,1064	0,0113
46	2	3,1064	1,2241
47	3	3,1064	0,0113
	146		18,4681

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K)$ =	4,0816
Mittelwert Experimentalgruppe $y(E)$ =	3,1064
durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E)$ =	0,9752
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s.Tab.) =	45,6735
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s.Tab) =	18,4681

$$\begin{aligned}
 \text{Varianz } s^2 &= \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} \\
 &= \frac{64,1416}{94} \\
 &= \mathbf{0,68235696}
 \end{aligned}$$

$$\text{Standardabweichung } s = \text{Wurzel aus Varianz } s^2 = \mathbf{0,8261}$$

mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ =

Standardabweichung $s \times$
 Wurzel aus
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe /
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe \times Studienteilnehmer Experimentalgruppe

$$\text{mittlerer Fehler der Differenz } s(d) = \mathbf{0,1687}$$

$$\text{Testgröße } t = d : s(d) \quad \mathbf{5,7810}$$

Die **Nullhypothese H (0)** lautet: Eine möglichst frühzeitige Verabreichung von Diclofenac verkürzt die Krankheitsdauer nicht.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Krankheitsdauer wird durch eine möglichst frühzeitige Verabreichung von Diclofenac verkürzt.

Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H (A) angenommen.
 (N_k: Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e: Teilnehmer Experimentalgruppe)

$$t = \mathbf{5,7810} > \text{als Tabellenwert für } \mathbf{94} \text{ Freiheitsgrade auf } \mathbf{0.001}\text{-Signifikanzniveau.}$$

Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit eine Verkürzung der Krankheitsdauer durch möglichst frühzeitige Verabreichung von Diclofenac.

Auswertung B 1:

Krankheitssymptom Fieber

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 43	b = 20	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 8	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 100	b+d= 28	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{81102848}{11466000}$$

$$= 7,07333403$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, ist also der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant zu bezeichnen.**

Auswertung B 2:

Krankheitssymptom Fieber bei möglichst frühzeitiger Verabreichung sowohl der herkömmlichen Medikation als auch von Diclofenac

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 43	b = 19	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 58	d = 4	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c= 101	b+d= 23	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{107247600}{8929612}$$

= **12,0103315**

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, ist also der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung C 1:

Allgemeinsymptome wie Frösteln, Schüttelfrost, Schweißausbrüche

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 23	b = 40	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 40	d = 25	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c = 63	b+d = 65	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{134480000}{16769025}$$
$$= \mathbf{8,01954795}$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

**Die Prüfung auf dem @ = 0,01 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist.
Das Prüfergebnis ist somit als signifikant zu bezeichnen.**

Auswertung C 2:

Allgemeinsymptome wie Frösteln, Schüttelfrost, Schweißausbrüche bei möglichst frühzeitiger Verabreichung sowohl der herkömmlichen Medikation als auch von Diclofenac

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 32	b = 30	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 53	d = 9	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 85	b+d = 39	N1+N2=N=a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{210205296}{12742860}$$

$$= 16,4959276$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung auf dem @ = 0,001 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung D 1:

Allgemeinsymptome wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in Körperweichteilen

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 5	b = 58	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 50	d = 15	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 55	b+d= 73	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{1021520000}{16441425}$$

$$= 62,1308676$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung D 2:

Allgemeinsymptome wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Schmerzen in Körperweichteilen bei möglichst frühzeitiger Verabreichung sowohl der herkömmlichen Medikation als auch von Diclofenac

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 5	b = 57	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 52	d = 10	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 57	b+d = 67	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{1052933104}{14680236}$$

$$= 71,7245352$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung auf dem @ = 0,001 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung E 1:

Kreislaufdysregulationsstörungen als Nebenwirkung eines grippalen Infekts

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 47	b = 16	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 58	d = 7	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 105	b+d= 23	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{45926528}{9889425}$$
$$= \mathbf{4,64400387}$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Behandlung nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung auf dem @ = 0,05 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als schwach signifikant zu bezeichnen.

Auswertung E 2:

Kreislaufdysregulationsstörungen als Nebenwirkung eines grippalen Infekts bei möglichst frühzeitiger Applikation von herkömmlicher Medikation oder von Diclofenac

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 46	b = 16	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 5	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 103	b+d = 21	N1+N2=N=a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{57675376}{8314572}$$

$$= \mathbf{6,93666204}$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Behandlung nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

**Die Prüfung auf dem $@ = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist.
Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.**

Auswertung F 1:

Krankheitssymptom Husten

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 29	b = 34	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 49	d = 16	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c = 78	b+d = 50	N1+N2=N=a+b+c+d	128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{184934912}{15970500}$$

$$= 11,5797822$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung F 2:

Krankheitssymptom Husten bei möglichst frühzeitiger Therapie

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 28	b = 34	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 50	d = 12	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 78	b+d = 46	N1+N2=N=a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{230701504}{13792272}$$

$$= 16,7268673$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung G 1:

Krankheitssymptom Tracheitis/Bronchitis

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 46	b = 17	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 8	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c = 103	b+d = 25	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{46233728}{10544625}$$

$$= 4,38457774$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung auf dem @ = 0,05 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als schwach signifikant zu bezeichnen.

Auswertung G 2:

Krankheitssymptom Tracheitis/Bronchitis bei möglichst frühzeitiger Therapie

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom stark ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 44	b = 18	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 56	d = 6	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 100	b+d = 24	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{68638464}{9225600}$$

= 7,44

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung auf dem @ = 0,01 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als signifikant zu bezeichnen.

Auswertung H 1:

Krankheitssymptom Pharyngitis/Laryngitis

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 43	b = 20	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 8	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 100	b+d= 28	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{81102848}{11466000}$$

$$= 7,07333403$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant zu bezeichnen.**

Auswertung H 2:

Krankheitssymptom Pharyngitis/Laryngitis bei möglichst frühzeitiger Therapie

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom stark ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 43	b = 19	N1=a+b= 62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 5	N2=c+d= 62
Spaltensumme	a+c= 100	b+d= 24	N1+N2=N= a+b+c+d 124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{93424576}{9225600}$$
$$= \mathbf{10,1266667}$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Behandlung nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

**Die Prüfung auf dem @ = 0,01 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist.
Das Prüfergebnis ist somit als signifikant zu bezeichnen.**

Auswertung I 1:

Krankheitssymptom Rhi- nitis

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behan- delte Patienten	a = 30	b = 33	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 46	d = 19	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 76	b+d= 52	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{115034112}{16183440}$$

$$= 7,10813721$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant zu bezeichnen.**

Auswertung I 2:

Krankheitssymptom Rhinitis bei möglichst frühzeitiger Behandlung

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 28	b = 34	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 50	d = 12	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c= 78	b+d= 46	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{230701504}{13792272}$$
$$= \mathbf{16,7268673}$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung auf dem @ = 0,001 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung J 1:

Krankheitssymptom Konjunktivitis

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 57	b = 6	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 56	d = 9	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 113	b+d= 15	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{4010112}{6941025}$$

$$= 0,57774061$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (@, f=1) mit @ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung ergibt auf allen relevanten Signifikanzniveaus, dass die Behandlung mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie nicht überlegen ist.

Auswertung J 2:

Krankheitssymptom Konjunktivitis bei möglichst frühzeitiger Behandlung

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 58	b = 4	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 54	d = 8	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 112	b+d = 12	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{7626496}{5166336}$$
$$= \mathbf{1,47619048}$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $\chi^2 =$ oder $> \chi^2$ (α , $f=1$) mit α = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung ergibt auf allen relevanten Signifikanzniveaus, dass die Behandlung mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie nicht überlegen ist.

Auswertung K 1:

**Schweres Krankheitsgefühl
(subjektives Empfinden)**

Vierfeldertafel

	Krankheitsgefühl nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitsgefühl ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 23	b = 40	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 46	d = 19	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 69	b+d= 59	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{251956352}{16670745}$$

$$= 15,1136828$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung K 2:

Schweres Krankheitsgefühl (subjektives Empfinden) bei möglichst frühzeitiger Behandlung

Vierfeldertafel

	Krankheitsgefühl nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitsgefühl ausgeprägt		Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 24	b = 38	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 51	d = 11	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 75	b+d = 49	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{347482224}{14126700}$$
$$= \mathbf{24,597551}$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung L 1:

Bettruhe

Vierfeldertafel

	Bettruhe nicht erforderlich	Bettruhe erforderlich	Zeilensumme	
herkömmlich behandelte Patienten	a = 40	b = 23	N1=a+b=	63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 55	d = 10	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 95	b+d= 33	N1+N2=N= a+b+c+d	128

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{95772800}{12837825}$$

$$= 7,46020451$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (α , $f=1$) mit α = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant zu bezeichnen.**

Auswertung L 2:

Betruhe bei möglichst frühzeitiger Behandlung

Vierfeldertafel

	Betruhe nicht erforderlich	Betruhe erforderlich	Zeilensumme	
herkömmlich behandelte Patienten	a = 39	b = 23	N1=a+b=	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 54	d = 8	N2=c+d=	62
Spaltensumme	a+c = 93	b+d = 31	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:

$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{107247600}{11082252}$$

$$= 9,67741935$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant zu bezeichnen.**

Auswertung L 3:

Durchschnittliche Dauer der Bett- ruhe

Experimentalgruppe (herkömmliche Therapie)

Patient Nr.	Bettruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichs- quadrat
1	4	2,9565	1,0888
2	5	2,9565	4,1758
3	2	2,9565	0,9149
4	3	2,9565	0,0019
5	3	2,9565	0,0019
6	4	2,9565	1,0888
7	3	2,9565	0,0019
8	2	2,9565	0,9149
9	2	2,9565	0,9149
10	1	2,9565	3,8280
11	3	2,9565	0,0019
12	2	2,9565	0,9149
13	1	2,9565	3,8280
14	3	2,9565	0,0019
15	2	2,9565	0,9149
16	2	2,9565	0,9149
17	4	2,9565	1,0888
18	7	2,9565	16,3497
19	2	2,9565	0,9149
20	2	2,9565	0,9149
21	3	2,9565	0,0019

22	4	2,9565	1,0888
23	4	2,9565	1,0888
	68		40,9565

Kontrollgruppe (Behandlung mit Diclofenac)

Patient Nr.	Bettruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungs- quadrat
1	4	3,6000	0,1600
2	3	3,6000	0,3600
3	3	3,6000	0,3600
4	2	3,6000	2,5600
5	4	3,6000	0,1600
6	4	3,6000	0,1600
7	3	3,6000	0,3600
8	2	3,6000	2,5600
9	4	3,6000	0,1600
10	7	3,6000	11,5600
	36		18,4000

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K) =$ **3,6000**

Mittelwert Experimentalgruppe $y(E) =$ **2,9565**

durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E) =$ **0,6435**

Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s.Tab.) = **40,9565**

Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s.Tab) = **18,4000**

Varianz s^2
= $\frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2}$

$$= \frac{59,3565}{31}$$

$$= \mathbf{1,91472651}$$

Standardabweichung s = Wurzel aus Varianz s^2 = **1,3837**

mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ =

Standardabweichung s x
Wurzel aus
Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe /
Studienteilnehmer Kontrollgruppe x Studienteilnehmer Experimentalgruppe

mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ = **0,5241**

Testgröße t = $|d| : s(d)$ = **1,2278**

Die **Nullhypothese H (0)** lautet: Die alte Therapie verkürzt die erforderliche Bettruhe nicht.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die alte, herkömmliche Therapie verkürzt die Dauer der Bettruhe.

Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H (A) angenommen.
(N_k : Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e : Teilnehmer Experimentalgruppe)

$t = 1,2278$ < als Tabellenwert für 31 Freiheitsgrade auf 0.05-Signifikanzniveau.

Folglich kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Auswertung L 4:

Durchschnittliche Dauer der Bettruhe bei möglichst frühzeitiger Behandlung

Experimentalgruppe (herkömmliche Therapie)

Patient Nr.	Bettruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungs- quadrat
1	4	2,9130	1,1815
2	4	2,9130	1,1815
3	1	2,9130	3,6597
4	3	2,9130	0,0076
5	3	2,9130	0,0076
6	4	2,9130	1,1815
7	3	2,9130	0,0076
8	3	2,9130	0,0076
9	3	2,9130	0,0076
10	1	2,9130	3,6597
11	3	2,9130	0,0076
12	2	2,9130	0,8336
13	1	2,9130	3,6597
14	3	2,9130	0,0076
15	2	2,9130	0,8336
16	3	2,9130	0,0076
17	4	2,9130	1,1815
18	6	2,9130	9,5293
19	2	2,9130	0,8336

20	2	2,9130	0,8336
21	3	2,9130	0,0076
22	3	2,9130	0,0076
23	4	2,9130	1,1815
	67		29,8261

Kontrollgruppe (Behandlung mit Diclofenac)

Patient Nr.	Bettruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungs- quadrat
1	4	3,3750	0,3906
2	2	3,3750	1,8906
3	3	3,3750	0,1406
4	2	3,3750	1,8906
5	4	3,3750	0,3906
6	4	3,3750	0,3906
7	6	3,3750	6,8906
8	2	3,3750	1,8906
	27		13,8750

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K) =$ **3,3750**

Mittelwert Experimentalgruppe $y(E) =$ **2,9130**

durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E) =$ **0,4620**

Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s. Tab.) = **13,8750**

Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s. Tab.) = **29,8261**

Varianz s^2

= $\frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2}$

$$= \frac{43,7011}{29}$$

$$= \mathbf{1,50693403}$$

Standardabweichung s = Wurzel aus Varianz s^2 = **1,2276**

Mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ =

Standardabweichung s x

Wurzel aus

$\frac{\text{Studienteilnehmer Kontrollgruppe} + \text{Studienteilnehmer Experimentalgruppe}}{\text{Studienteilnehmer Kontrollgruppe} \times \text{Studienteilnehmer Experimentalgruppe}}$

mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ = **0,5039**

Testgröße $t = |d| : s(d) =$ **0,9168**

Die **Nullhypothese H (0)** lautet: Die alte Therapie verkürzt die erforderliche Bettruhe nicht.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die alte, herkömmliche Therapie verkürzt die Dauer der Bettruhe.

Ist $t > t_{(f)}$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H (A) angenommen.
(N_k : Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e : Teilnehmer Experimentalgruppe)

$t =$ **0,9168** **< als Tabellenwert für 29 Freiheitsgrade auf 0.05-Signifikanzniveau.**

Folglich kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Auswertung P 1:

Anwendung von Diclofenac zur Prophylaxe grippaler Infekte

Vierfeldertafel

	Probanden nicht erkrankt	Probanden erkrankt		Zeilensumme
nicht prophylaktisch behandelte Patienten	a = 47	b = 13	N1=a+b=	60
mit Diclof. prophylakt. behandelte Patienten	c = 59	d = 1	N2=c+d=	60
Spaltensumme	a+c= 106	b+d= 14	N1+N2=N= a+b+c+d	120

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{62208000}{5342400}$$

$$= 11,6442049$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Prophylaxe mit Diclofenac führt nicht zu einer selteneren Erkrankung von Probanden

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die prophylaktische Behandlung mit Diclofenac führt zu einer selteneren Erkrankung der Probanden.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ (α , $f=1$) mit α = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Prophylaxe mit Diclofenac zu einer selteneren Erkrankung der Probanden führt.

Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung P 2:

Anwendung von Diclofenac zur Prophylaxe grippaler Infekte

Vierfeldertafel

	Probanden nicht erkrankt	Probanden erkrankt		Zeilensumme
nicht prophylaktisch behandelte Patienten	a = 48	b = 12	N1=a+b=	60
mit Diclof. prophylakt. behandelte Patienten	c = 64	d = 1	N2=c+d=	65
Spaltensumme	a+c= 112	b+d= 13	N1+N2=N= a+b+c+d	125

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{64800000}{5678400}$$

$$= 11,4116653$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Prophylaxe mit Diclofenac führt nicht zu einer selteneren Erkrankung von Probanden

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die prophylaktische Behandlung mit Diclofenac führt zu einer selteneren Erkrankung der Probanden.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf dem $@ = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Prophylaxe mit Diclofenac zu einer selteneren Erkrankung der Probanden führt.

Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung Q 1:

Durchschnittlicher Wirkungseintritt bei i.m. vs. oraler Applikation von Diclofenac

Experimentalgruppe (i.m. Applikation)

Patient Nr.	Wirkungseintritt (nach h)	Mittelwert (Stunden)	Abweichungsquadrat
1	1	1,5052	0,2552
2	2	1,5052	0,2448
3	2	1,5052	0,2448
4	1,5	1,5052	0,0000
5	1,5	1,5052	0,0000
6	2	1,5052	0,2448
7	1	1,5052	0,2552
8	0,75	1,5052	0,5703
9	1,25	1,5052	0,0651
10	2	1,5052	0,2448
11	3	1,5052	2,2344
12	1,5	1,5052	0,0000
13	1	1,5052	0,2552
14	2	1,5052	0,2448
15	1,25	1,5052	0,0651
16	1,25	1,5052	0,0651
17	1,5	1,5052	0,0000
18	1	1,5052	0,2552
19	0,75	1,5052	0,5703
20	0,5	1,5052	1,0104
21	1	1,5052	0,2552
22	0,75	1,5052	0,5703
23	2	1,5052	0,2448
24	1,5	1,5052	0,0000
25	1,75	1,5052	0,0599
26	2,25	1,5052	0,5547
27	1,25	1,5052	0,0651
28	1,5	1,5052	0,0000
28	2,5	1,5052	0,9896
30	2	1,5052	0,2448
31	1,25	1,5052	0,0651
32	1,5	1,5052	0,0000
33	1,75	1,5052	0,0599
34	2,25	1,5052	0,5547
35	2	1,5052	0,2448
36	0,75	1,5052	0,5703

37	0,5	1,5052	1,0104
38	1	1,5052	0,2552
39	1,5	1,5052	0,0000
40	2	1,5052	0,2448
41	2	1,5052	0,2448
42	0,5	1,5052	1,0104
43	2,5	1,5052	0,9896
44	1,5	1,5052	0,0000
45	1,5	1,5052	0,0000
46	1,25	1,5052	0,0651
47	1,75	1,5052	0,0599
48	1,5	1,5052	0,0000
	72,25		15,1862

Kontrollgruppe (orale Applikation)

Patient Nr.	Wirkungseintritt (nach h)	Mittelwert (Stunden)	Abweichungsquadrat
1	4	3,0978	0,8139
2	3	3,0978	0,0096
3	2	3,0978	1,2052
4	2	3,0978	1,2052
4	2,5	3,0978	0,3574
6	3,5	3,0978	0,1617
7	2,5	3,0978	0,3574
8	2	3,0978	1,2052
9	4	3,0978	0,8139
10	2,5	3,0978	0,3574
11	2,5	3,0978	0,3574
12	2	3,0978	1,2052
13	3	3,0978	0,0096
14	3	3,0978	0,0096
15	3	3,0978	0,0096
16	2	3,0978	1,2052
17	3	3,0978	0,0096
18	3,5	3,0978	0,1617
19	3	3,0978	0,0096
20	2	3,0978	1,2052
21	4	3,0978	0,8139
22	4	3,0978	0,8139
23	3,5	3,0978	0,1617
24	3,5	3,0978	0,1617
25	4	3,0978	0,8139
26	4	3,0978	0,8139
27	4	3,0978	0,8139
28	3	3,0978	0,0096

28	3	3,0978	0,0096
30	2,5	3,0978	0,3574
31	3	3,0978	0,0096
32	3	3,0978	0,0096
33	3	3,0978	0,0096
34	4	3,0978	0,8139
35	3	3,0978	0,0096
36	4	3,0978	0,8139
37	4	3,0978	0,8139
38	3,5	3,0978	0,1617
39	2,5	3,0978	0,3574
40	3,5	3,0978	0,1617
41	4	3,0978	0,8139
42	3	3,0978	0,0096
43	3,5	3,0978	0,1617
44	3	3,0978	0,0096
45	3	3,0978	0,0096
46	2	3,0978	1,2052
	142,5		20,8098

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K) =$ **1,5052**

Mittelwert Experimentalgruppe $y(E) =$ **3,0978**

durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E) =$ **-1,5926**

Absolutwert von $d = |d|$

=

1,5926

Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s.Tab.) =

15,1862

Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s.Tab) =

20,8098

Varianz s^2

=

Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen
Studienteilnehmer beider Gruppen - 2

$$= \frac{35,9960}{92}$$

$$= \mathbf{0,39126066}$$

Standardabweichung $s = \sqrt{\text{Varianz } s^2} =$

0,6255

Mittlerer Fehler der Differenz $s(d) =$

Standardabweichung $s \times$

Wurzel aus

Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe /

Studienteilnehmer Kontrollgruppe \times Studienteilnehmer Experimentalgruppe

mittlerer Fehler der Differenz $s(d) =$

0,1291

Testgröße $t = d : s(d)$ **12,3363**

Die **Nullhypothese H (0)** lautet: Eine i.m. Verabreichung von Diclofenac führt nicht zu einem schnelleren Wirkungseintritt.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die i.m. Applikation von Diclofenac führt zu einem schnelleren Wirkungseintritt.

Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H (A) angenommen.
(N_k : Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e : Teilnehmer Experimentalgruppe)

$t = 12,3363$ > als Tabellenwert für 92 Freiheitsgrade auf 0.001-Signifikanzniveau.

Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit einen schnelleren Wirkungseintritt bei i.m. Verabreichung der Erfindung.

Auswertung Q 2:

Subjektiv empfundenes Krankheitsgefühl nach möglichst frühzeitiger intramuskulärer oder oraler Verabreichung von Diclofenac

Vierfeldertafel

	kein subjektiv empfundenes Krankheitsgefühl	subjektiv empfundenes Krankheitsgefühl		Zeilensumme
intramuskuläre Applikation	a = 40	b = 8	N1=a+b=	48
orale Applikation	c = 39	d = 7	N2=c+d=	46
Spaltensumme	a+c= 79	b+d= 15	N1+N2=N= a+b+c+d	94

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$
$$= \frac{96256}{2616480}$$

$$= 0,03678836$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die i.m. Injektion von Diclofenac führt nicht zu einer geringeren Ausprägung der Krankheitssymptomatik.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die i.m. Injektion von Diclofenac führt zu einer geringeren Ausprägung der Krankheitssymptomatik.

Wenn $X^2 =$ oder $> X^2$ ($@$, $f=1$) mit $@$ = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird $H(0)$ verworfen und $H(A)$ angenommen.

Die Prüfung auf allen relevanten Signifikanzniveaus ergibt, dass die Nullhypothese nicht abgelehnt und die Alternativhypothese nicht angenommen werden kann.

II. Patentansprüche

1. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Verhinderung (Prophylaxe) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheits-symptome.

2. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Behandlung (Therapie) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheits-symptome.

3. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Verhinderung (Prophylaxe) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit / eines sog. Erkältungsinfektes) fehlen.

4. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Behandlung (Therapie) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit / eines sog. Erkältungsinfektes) fehlen.

5. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 4, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac / die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge ohne irgendeine andere Substanz angewendet wird/werden.

6. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 4, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac / die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen angewendet

wird/werden.

7. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 6, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac / die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – appliziert wird/werden (z.B. oral, anal oder parenteral, lokal oder systemisch – die Aufzählung beschreibt lediglich Applikationsmöglichkeiten der Erfindung, ohne die Applikationsmöglichkeiten zu beschränken!).

8. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 7, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac / die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – dargereicht wird/werden (ob z. B. als Tabletten/Kapseln/Dragees/Pillen, Granulate, orale Liquida, Suppositorien, Injektionen, Infusionen, Tropfen, ob ggf. auch als Creme, Paste, Salbe, Gel, Emulsion, Lösung, Dispersion, Pflaster, Transdermales Therapeutisches System und ähnliches, ob in schnell wirkender oder retardierter Form, ob beispielsweise zu-

sammen mit Hilfsstoffen wie Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Geschmacks-korrigentien, Sprengmitteln und dergleichen mehr – die Aufzählung beschreibt lediglich Darrei-chungsarten der Erfindung, ohne die Arten der Darreichung zu beschränken!).

9. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings / mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweili-gen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verhin-derung (Prophylaxe) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Er-kältungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrank-heiten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheitssymptome.

10. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings / mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweili-gen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behand-lung (Therapie) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkäl-tungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrankhei-ten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheitssymptome.

11. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings / mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweili-

gen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verhinderung (Prophylaxe) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit / eines sogenannten Erkältungsinfektes) fehlen.

12. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings / mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung (Therapie) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit / eines sogenannten Erkältungsinfektes) fehlen.

13. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 12, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling / mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge ohne irgendeine andere Substanz verwendet wird/werden.

14. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 12, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling / mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge zusammen mit einer anderen Substanz oder

zusammen mit mehreren anderen Substanzen verwendet wird/werden.

15. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 14, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling / mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – appliziert wird/werden (z.B. oral, anal oder parenteral, lokal oder systemisch – die Aufzählung beschreibt lediglich Applikationsmöglichkeiten der Erfindung, ohne die Applikationsmöglichkeiten zu beschränken!).

16. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 15, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling / mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings / der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – dargereicht wird/werden (ob z. B. als Tabletten/Kapseln/Dragees/Pillen, Granulate, orale Liquida, Suppositorien, Injektionen, Infusionen, Tropfen, ob ggf. auch als Creme, Paste, Salbe, Gel, Emulsion, Lösung, Dispersion, Pflaster, Transdermales Therapeutisches System und ähnliches, ob in schnell wirkender oder retardierter Form, ob beispielsweise zusammen mit Hilfsstoffen wie Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Geschmackskorrigentien, Sprengmitteln und dergleichen mehr – die Aufzählung beschreibt lediglich Darreichungsarten der Erfindung, ohne die Arten der Darreichung zu beschränken!).

6. Zusammenfassende Diskussion und Schlussfolgerungen

Grippale Infekte (Synonyma: Erkältungen, Erkältungsinfekte, engl. common colds) sind die häufigsten menschlichen Infektionskrankheiten überhaupt. Erwachsene erkranken durchschnittlich zwei- bis dreimal, Kleinkinder nicht selten mehr als zehnmal pro Jahr an einem Erkältungsinfekt.

Zwar sind Erkältungen im Allgemeinen nur leichte Erkrankungen, denn sie verlaufen nur vereinzelt schwer und ohne Komplikationen und/oder Vorerkrankungen nicht tödlich. Gleichwohl verursachen sie infolge ihres gehäufteten Auftretens fortwährend schwere chronische Erkrankungen mit oft infauster Prognose.

Unbeachtlich solcher Folgeerkrankungen bewirken Erkältungskrankheiten per se einen beträchtlichen volkswirtschaftlichen Schaden. Dieser beläuft sich allein in Deutschland (bei rund 200 Millionen Erkältungsfällen pro Jahr) auf mehrere Milliarden Euro für direkte Behandlungs- und indirekte Folgekosten (aufgrund verminderter Arbeitsfähigkeit oder Arbeitsunfähigkeit). Weltweit – so die Schätzungen – verursachen grippale Infekte durch krankheitsbedingte Fehlzeiten und dadurch hervorgerufene Produktivitätsverluste einen Schaden in Höhe von etwa 25 Billionen US-Dollar jährlich.

In den USA sind Erkältungsinfekte der häufigste Grund schlechthin, weshalb professionelle medizinische Hilfe in Anspruch genommen wird – oft mit einer Überverordnung von Medikamenten als Folge und horrenden Kosten bei fragwürdigen Behandlungsergebnissen als Resultat. Diese weitverbreitete Polypragmasie in der Behandlung grippaler Infekte spiegelt auch und nicht zuletzt die Hilflosigkeit der Behandelnden wider. Hilflosigkeit gegenüber einer (vermeintlich) banalen, indes trotz aller medizinischen Fortschritte – bisher jedenfalls – nicht kausal zu behandelnden Erkrankung, die durch eine fast unüberschaubare Zahl von Viren hervorgerufen wird.

Summa summarum nämlich können mehr als zweihundert verschiedene Viren aus unterschiedlichen Familien einen grippalen Infekt verursachen. Sofern ein Virusnachweis nicht gelingt, dürften noch unbekannte (resp. erst kürzlich entdeckte und deshalb wenig geläufige) Viren solch ätiologisch unklare Infektionen bewirkt haben. In der ärztlichen Praxis indes hat der serologische Nachweis viraler Erreger wegen der nach wie vor rein symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten grippaler Infekte ohnehin keine Bedeutung.

Die meisten Erreger von Erkältungsinfekten gehören zur Gattung der *Rhino-*, *Entero-*, *Mastadeno-* und *Coronaviren* oder zur Familie der *Paramyxoviriden*.

Rhinoviren sind die häufigsten Verursacher grippaler Infekte; eine Übertragung erfolgt namentlich durch direkten Kontakt. Meist lösen Rhinoviren eine gewöhnliche Rhinitis aus, können beispielsweise aber auch schwerwiegende Erkrankungen des Respirationstraktes verursa-

chen, die vornehmlich bei Kindern zu einer nicht unerheblichen Zahl von Krankenhauseinweisungen führen. Wegen der Vielzahl von Rhinovirus-Serotypen (mit nur kurz dauernder typenspezifischer Immunität) stehen nach wie vor keine spezifischen Chemotherapeutika zur Verfügung; eine Behandlung erfolgt ggf. rein symptomatisch.

Enteroviren, deren Typisolate nicht mehr als Cocksackie- oder ECHO-Viren klassifiziert, sondern als Enteroviren-Spezies fortlaufend nummeriert werden, kommen ebenfalls weltweit vor und werden überwiegend fäkal-oral, aber auch durch Tröpfchen- und Schmierinfektion übertragen. In das Spektrum der durch Enteroviren verursachten Krankheiten gehören auch Erkältungsinfekte (wie beispielsweise die sogenannte Sommergrippe). Eine spezifisch antivirale Therapie steht (noch) nicht zur Verfügung; an Impfstoffen wird gearbeitet.

Mastadenoviren verursachen beim Menschen Erkrankungen der Atemwege, die vom unkomplizierten Erkältungsinfekt über die akute Bronchitis bis zur Pneumonie reichen; die meisten der durch Mastadenoviren verursachten Infektionen verlaufen indes moderat oder inapparent. Eine Übertragung findet vornehmlich fäkal-oral und durch direkten Kontakt statt. Die Verbreitung des Virus durch asymptomatische Träger ist häufig und kann über Monate und Jahre erfolgen. Eine Zuordnung der Mastadenoviren zu einzelnen Spezies gestaltet sich komplex und wird aufgrund serologischer Eigenschaften oder auf der Basis von Genomsequenzen vorgenommen. Die Genome der Adenovirus-Serotypen sind indes wenig stabil, und Rekombinationen genetischen Materials zwischen den einzelnen Serotypen sind häufig. Eine Infektion kann zudem durch mehrere Serotypen erfolgen. Mithin verwundert nicht, dass infolge dieser Genomvielfalt und Serotypen-Diversität auch hier keine virusspezifische, vielmehr lediglich eine symptomatische Therapie möglich ist und Impfstoffe, sofern überhaupt, nur für bestimmte Serotypen zur Verfügung stehen.

Coronaviren, namentlich die beiden Arten HCoV-229 E und HCoV-OC43, gelten als die zweithäufigsten Erreger grippaler Infekte und sollen fast ein Drittel aller Erkältungskrankheiten verursachen. Eine ganzjährige Durchseuchung der Bevölkerung wird ebenso beschrieben wie ein im Winter gehäuftes Auftreten von solchen Erkältungsinfekten, die durch Coronaviren hervorgerufen werden.

Zur Familie der *Paramyxoviren* gehören u.a. das *Respiratory-Syncytial-Virus*, das *Parainfluenza-Virus* und das *Metapneumo-Virus*, die das respiratorische System des Menschen befallen und Erkältungskrankheiten bewirken können.

Das *Respiratory-Syncytial-Virus* wird vor allem durch Schmier- und Tröpfcheninfektion übertragen. Es verursacht hauptsächlich grippale (Erkältungs-) Infekte und überwiegend Symptome des (oberen) Respirationstrakts wie Rhinitis, Husten und akute Bronchitis. Humane RS-Viren sind bei Erwachsenen nach Rhino- und Coronaviren die dritthäufigster Erreger von Erkältungskrankheiten und gelten bei Säuglingen und Kleinkindern weltweit als die häufigsten Verursacher von Atemwegsinfekten.

Parainfluenza-Viren, namentlich der Typen 1 und 3, verursachen ebenfalls Erkältungsinfekte. Die Durchseuchung der Bevölkerung ist schon bei Kindern sehr hoch und bei Adoleszenten

nahezu vollständig. Die Kosten der durch Parainfluenza-Infektionen hervorgerufenen Erkrankungen sind gewaltig; die bloßen Ausgaben für Krankenhausbehandlungen, die allein bei Säuglingen und Kleinkindern unter sechs Jahren durch HPIV-1- und HPIV-2-Infektionen erforderlich werden, sind USA-weit jährlich auf etwa 200 Millionen Dollar zu veranschlagen. Gleichwohl stehen therapeutisch-prophylaktisch weder spezifische Chemotherapeutika noch Impfstoffe zur Verfügung.

Das *humane Metapneumovirus* (HMPV) wurde erstmals Anfang dieses Jahrtausends nachgewiesen. Es wird im Respirationstrakt repliziert, infiziert überwiegend Kinder und Kleinkinder und verursacht sowohl harmlose Infektionen der oberen Atemwege (im Sinne eines Erkältungsinfekts) als auch solche des unteren Respirationstrakts (wie beispielsweise Pneumonien). Bei kleinen Kindern ist das HMPV der zweithäufigste Erreger von Erkältungsinfekten; zum Respiratory Syncytial Virus (RSV) besteht eine enge genetische und klinische Verwandtschaft. Auch die Therapie durch HPMV verursachter Erkrankungen ist unspezifisch; diagnostische Routinetests stehen bisher nicht zur Verfügung; die Entwicklung von Impfstoffen befindet sich noch in der Anfangsphase.

Reoviren schließlich rufen namentlich Darm- und Atemwegserkrankungen, so auch Erkältungsinfekte hervor. Obwohl bereits seit den frühen 50-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bekannt und beschrieben, sind Reoviren als Infektionserreger beim Menschen noch verhältnismäßig wenig erforscht.

Das Infektionsrisiko für Erkältungsinfekte wird wahrscheinlich durch *Kälte und feucht-kaltes Wetter* erhöht. Einerseits, weil lange und/oder intensive Kälteeinwirkung allgemein eine Schwächung des Immunsystems und dadurch eine erhöhte Infektanfälligkeit zu bewirken vermag.

Andererseits und im Besonderen, weil feucht-kaltes Klima zu einer Abnahme der ICAM-1-Rezeptoren (Akronym für *InterCellular Adhesion Molecule 1*) führen kann. ICAM-1-Rezeptoren sind spezifische Bindungspartner für das Zelladhäsionsmolekül ICAM-1; ICAM-1 gehört seinerseits zu den Integrinen; bei Integrinen handelt es sich um Eiweißmoleküle, die in fast allen tierischen Zellen vorkommen. Integrine werden auch als Adhäsionsmoleküle bezeichnet, weil sie nicht nur Zellen mit Zellen verknüpfen, sondern beispielsweise auch Viren binden und derart eine gerichtete Wanderung von Leukozyten in Entzündungsherde bewirken. Somit führt eine Abnahme der ICAM-1-Rezeptoren letztlich zu verminderter Leukozytenpräsenz und erhöhter Infektanfälligkeit.

Vorangehenden Ausführungen zufolge werden Erkältungsinfekte mithin durch eine Vielzahl von Viren hervorgerufen, die zudem verschiedenen Familien, Gattungen und Arten angehören und unterschiedliche Serotypen aufweisen. Deshalb verwundert nicht, dass bisher weder Chemotherapeutika entwickelt noch – wenn überhaupt – Impfstoffe entdeckt wurden, die über eine enge, erregergebundene und oft nur serotypen-spezifische Wirksamkeit hinaus eine allgemeine Wirkung gegen grippale Infektionen haben und prophylaktisch Schutz vor ihnen bieten.

Durch Zufall wurde nun gefunden und anhand der Daten von über 750 Patienten/Probanden sodann zweifelsfrei bestätigt, dass die chemische Substanz Diclofenac ermöglicht, sämtliche

Symptome eines grippalen Infekts mit nur einem einzigen Medikament zu behandeln – und dies statistisch signifikant mit Erfolg.

Weiterhin wurde entdeckt und ist Gegenstand der vorliegenden Abhandlung, dass diese neue, bisher unbekannte und im Patentrecht als zweite medizinische Indikation bezeichnete Anwendung von Diclofenac nicht nur zur Therapie grippaler Infekte, sondern auch zu deren Prophylaxe geeignet ist. Insofern, als Erkältungskrankheiten durch vorbeugende bzw. bei den ersten Krankheitssymptomen erfolgende Verabreichung des Wirkstoffs gänzlich verhindert oder zumindest in Ausprägung, Verlauf und Dauer stark abgeschwächt werden.

Diclofenac gehört zu den NSAR (*Nicht Steroidale Anti-Rheumatika*) resp. NSAID (*Non Steroidal Antiinflammatory Drugs*). Seine Eigenschaften und Nebenwirkungen sind alt- und wohlbekannt; sie wurden in Kapitel 1.1 bis 1.3 ausführlich beschrieben. Neuere Untersuchungen zeigen indes, dass Diclofenac – zusätzlich zu seinen entzündungshemmenden Eigenschaften (auch bei viralen und bakteriellen Infekten) und über diese Eigenschaften hinaus – eine direkte antibakterielle Wirkung gegen gram-positive und gram-negative Bakterien hat und beispielsweise gegen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* und *Mycobakterien* eingesetzt werden kann.

Bereits 1998 ließ sich die antibakterielle Wirkung von Diclofenac-Natrium bei In-vitro-Versuchen mit fast 400 verschiedenen Bakterienarten nachweisen. Bei anderen und späteren In-vitro-Versuchen wurde aufgezeigt, dass Hydrazone und Amide der 2-[2-(2,6-Dichloranilino)-Phenyl]-Essigsäure, also Diclofenac-Verbindungen, eine bessere Wirkung gegen Tuberkuloseerreger (*Mycobacterium tuberculosis*) entfalten als Isoniazid (welches Mittel der ersten Wahl bei der Tuberkulosebehandlung ist) und dass Diclofenac-Na bei mehr als 40 Mykobakterienstämmen eine bemerkenswerte und statistisch (hoch) signifikante antibakterielle Wirksamkeit zeigt. Bei In-vivo-Versuchen mit Mäusen bestätigte sich die vorbeschriebene antibakterielle In-vitro-Wirkung von Diclofenac-Na gegen Tuberkuloseerreger hochsignifikant. Sowohl bei In-vitro- als auch bei In-vivo-Versuchen (letztere ebenfalls an Mäusen) ließ sich ein höchst synergistisches Zusammenwirken von Diclofenac-Na und Aminoglykosidantibiotika in ihrer Eigenschaft als antibakterielle Wirkstoffe nachweisen. Selbst zur Prophylaxe parasitärer Erkrankungen kann Diclofenac eingesetzt werden.

Hinsichtlich des antibakteriellen Wirkmechanismus´ von Diclofenac resp. seiner Verbindungen konnte eine Hemmung der Bakterien-DNA-Synthese aufgezeigt werden. Es ist zwar nicht Gegenstand der vorliegenden Abhandlung, wird aber von deren Autor gleichwohl vermutet, dass die von ihm nachgewiesene Wirkung von Diclofenac bei grippalen Infekten ein antiviraler Effekt und ursächlich ebenfalls auf einen Eingriff in den Stoffwechsel der Erreger(-Viren) und deren Replikation zurückzuführen ist. Zukünftige diesbezügliche Forschung erscheint dringend indiziert, insbesondere wegen der Relevanz grippaler Infekte als „Volkskrankheit“, auch wegen des Stellenwerts von Erkältungsinfekten für gesundheitssystemische Kosten, nicht zuletzt wegen des allgemeinen volkswirtschaftlichen Schadens, der durch Erkältungskrankheiten verursacht wird.

Verursacht wird durch eine ubiquitäre Erkrankung mit einer Vielzahl von Symptomen, nament-

lich auch unspezifischen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schweißausbrüche, Muskel- und Gliederschmerzen, Schüttelfrost und Fieber. Häufig treten im Zusammenhang mit grippalen Infekten zudem Rhinitiden, Pharyngitiden, Laryngitiden, Tracheitiden und/oder Bronchitiden auf, bisweilen verursachen Erkältungsinfekte auch eine Konjunktivitis oder sonstigen Affektionen des Auges. Nicht selten sind unmittelbare Komplikationen wie Bronchopneumonien, Mittelohr- und Nasennebenhöhlenaffektionen sowie Nachkrankheiten, die einmal ihren Anfang in einer (vermeintlich) banalen Erkältung genommen haben, beispielsweise chronische Bronchitis, chronische Otitis und chron. Sinusitis oder auch Asthma bronchiale. In ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen sind schließlich die Folgezustände von Erkältungsinfekten bei Herz- und Kreislaufkranken sowie bei Diabetikern (Stoffwechsellentgleisungen).

Folgerichtig war bisher lediglich eine symptomatische, unspezifische und oft nur supportiv wirksame Therapie grippaler Infekte möglich; der Vielfalt an Symptomen und dem unterschiedlichem Grad ihrer Ausprägung entsprechend kommt eine Vielzahl von Medikamenten – systemisch wie lokal – zur Anwendung. Insbesondere werden sogenannte Hustenmittel appliziert, die antitussiv sowie sekreto- und bronchospasmolytisch wirken (sollen); oft kann auf eine zentral dämpfende Wirkung des Hustens durch Codeinpräparate bzw. deren chemische Abkömmlinge gleichwohl nicht verzichtet werden. Vornehmlich bei Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes finden Antiseptika, Antiallergica, ätherische Öle und Vasokonstringentien Verwendung. In Ermangelung therapeutisch wirksamerer Alternativen haben nach wie vor auch alte Hausmittel ebenso ihre therapeutische Berechtigung wie verschiedenste pflanzliche Arzneimittel.

Somit ist die Therapie von Erkältungsinfekten bisher durch die versuchsweise, polypragmatische und oft insuffiziente Behandlung ihrer Symptome charakterisiert. Dieser Umstand spiegelt sich in der Volksweisheit wider, dass eine Erkältung sieben Tage dauert – mit oder ohne ärztliche Behandlung.

Diclofenac indes ermöglicht, mit nur einem einzigen Medikament sämtliche Symptome eines grippalen Infekts wirkungsvoll zu behandeln, darüber hinaus, die Krankheitsdauer erheblich zu verkürzen, d.h. (mehr als) zu halbieren, und bei frühzeitiger Verabreichung gar einen Ausbruch der Erkrankung gänzlich zu verhindern. Dies belegen eindeutig und statistisch (hoch-)signifikant die Daten von mehr als 750 Patienten/Probanden. Bei der Behandlung mit Diclofenac gelten die allgemeinen Kontraindikationen des Wirkstoffs; die für Erwachsene zu empfehlende und auch größtenteils verabreichte Dosis liegt bei 150 mg täglich.

Weiterhin zeigte sich, dass Diclofenac bereits bei den ersten Anzeichen eines Erkältungsinfekts eingenommen werden sollte, jedenfalls spätestens innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Auftreten entsprechender Krankheitssymptome. Dann nämlich ist eine optimale Wirkung gewährleistet. Insofern, als entweder der Ausbruch der Erkrankung verhindert oder zumindest erreicht werden kann, dass sich möglichst wenig Symptome mit möglichst geringer Ausprägung entwickeln. Um ein Rezidiv zu vermeiden, sollte Diclofenac auch dann weitere zwei bis drei Tage eingenommen werden, wenn bereits kurze Zeit nach Wirkstoffgabe Krankheitssymptome nicht mehr vorhanden sind. Selbst bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild lassen sich die einschlägigen Symptome eines grippalen Infektes durch die Verabreichung von Diclofenac stark

mildern; auch in diesem Fall ist die Behandlung mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie eindeutig überlegen.

Weit überwiegend wurde die Erfindung oral (als Tabletten oder Kapseln), aber auch parenteral (durch i.m. Injektionen) und in Form von Augentropfen und Suppositorien sowie als Salbe und Gel appliziert; bei oraler Verabreichung kamen sowohl schnell wirkende wie auch retardierte Darreichungsformen zum Einsatz. Insbesondere zeigte sich, dass bei intramuskulärer Verabreichung die Nachteile überwiegen (namentlich schmerzhaft Applikation, erhöhte Gefahr von Komplikationen, geringere Compliance der Patienten) und dass bei Verabreichung von Diclofenac in Form von Suppositorien die Akzeptanz nur gering war. Deshalb sollte der Wirkstoff eher oral als parenteral und bei entsprechender Indikation zusätzlich lokal appliziert werden (beispielsweise in Form von Diclofenac-haltigen Salben/Gels bei ausgeprägten Weichteilschmerzen).

Im Einzelnen wurden nun folgende Diclofenac-Wirkungen und -Nebenwirkungen gefunden:

Unspezifische Krankheitszeichen grippaler Infekte wie allgemeines Krankheitsgefühl, Erschöpfung und schmerzende Körperweichteile (namentlich Arme, Beine und Rücken) wurden besonders positiv durch Diclofenac beeinflusst. Hypotone Kreislaufdysregulationen traten bei Probanden, die mit Diclofenac behandelt wurden, seltener auf bzw. waren geringer ausgeprägt als bei herkömmlich behandelten Patienten.

Bei Diclofenac-Therapie waren auch Fieber und damit verbundene Symptome wie Schweißausbrüche, Frösteln und Schüttelfrost seltener bzw. weniger stark ausgeprägt als bei einer herkömmlichen Behandlung.

Bei Probanden, die mit der Erfindung behandelt wurden, war Bettruhe weniger oft erforderlich als bei konventionell therapierten Patienten.

Wurde Diclofenac frühzeitig verabreicht, entwickelte sich nur selten eine Rhinitis. Selbst wenn diese schon vorhanden und ausgeprägt war, ließ sie sich mit Diclofenac besser behandeln als mit gefäßaktiven Rhinologika.

Auch Entzündungen des Hals-Rachen-Raumes und der Bronchien wie Pharyngitis, Laryngitis (Heiserkeit) sowie Tracheitis und Bronchitis ließen sich mit Diclofenac eindeutig besser therapieren als auf herkömmliche Art. Die antitussive Wirkung der Erfindung war erstaunlich gut. Patienten, denen Diclofenac verabreicht wurde, mussten nicht zusätzlich mit Bronchospasmolytika behandelt werden.

Bei Therapie mit Diclofenac betrug die durchschnittliche Krankheitsdauer grippaler Infekte ca. vier Tage, bei herkömmlicher Behandlung indes ca. sieben Tage. Beginn einer Therapie möglichst frühzeitig (d.h. innerhalb von höchstens sechs bis acht Stunden nach Auftreten erster Krankheitssymptome), verkürzte sich die Krankheitsdauer bei herkömmlicher Behandlung auf rund 6,7 Tage, bei Therapie mit der Erfindung auf (gerundet) 3,2 Tage. Dies ist weniger als die Hälfte der herkömmlichen Behandlungsdauer!

Wurden (zu Zeiten epidemischer Verbreitung grippaler Infekte) die Probanden der jeweiligen Experimentalgruppe zwei Wochen lang einer Prophylaxe mit 150 mg Diclofenac pro Tag, die Teilnehmer der je zugehörigen Kontrollgruppe indes keiner vorbeugenden Behandlung unterzogen, ließ sich statistisch hochsignifikant nachweisen, dass bei den mit der Erfindung behandelten Probanden eine Erkältungskrankheit entschieden seltener auftrat als bei den unbehandelten. Folglich kann Diclofenac auch zur Senkung des Risikos, an einem grippalen Infekt zu erkranken, eingesetzt werden.

Durch Diclofenac-Gabe verursachte Nebenwirkungen waren sehr selten und betrafen (namentlich in Form von Krämpfen, Blähungen und Durchfällen) fast ausschließlich das Gastrointestinaltrakt; bei diesbezüglich empfindlichen Patienten ist die prophylaktische Gabe eines entsprechenden Spasmolytikums zu erwägen.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten:

Durch die Entdeckung einer bisher unbekanntem Indikation von Diclofenac, nämlich der zur Behandlung grippaler Infekte, ergeben sich völlig neue Möglichkeiten, Erkältungsinfekte, die weltweit häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt, zu behandeln – kostengünstig und nebenwirkungsarm, effektiv und der herkömmlichen Therapie statistisch signifikant überlegen. Zudem ist Diclofenac bezüglich seiner Wirkungen und Nebenwirkungen alt- und wohlbekannt. Deshalb ist die medizinische, soziale und ökonomische Bedeutung der Erfindung hinsichtlich Therapie und Prophylaxe der „Volkskrankheit“ grippaler Infekt beträchtlich. Namentlich zum Wirkmechanismus von Diclofenac erscheint künftige Forschung – trotz eindeutiger Ergebnisse der vorliegenden Abhandlung – gleichwohl geboten.

7. Zusammenfassung

Grippale Infekte (Synonyma: Erkältungsinfekte, Erkältungen, engl.: common colds) sind die häufigsten menschlichen Infektionskrankheiten überhaupt.

Die vorliegende Abhandlung beschreibt eine neue, bisher unbekannte (im Patentrecht als sogenannte zweite medizinische Indikation und im Folgenden auch als Erfindung bezeichnete) Anwendung der chemischen Substanz Diclofenac resp. ihrer physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze zur Prophylaxe und Therapie grippaler Infekte.

War bisher nur eine unspezifische, symptombezogene und insgesamt oft unzulängliche Behandlung von Erkältungsinfekten möglich, können nunmehr – der herkömmlichen Therapie statistisch (hoch-)signifikant überlegen – sämtliche Symptome eines grippalen Infekts mit nur einem einzigen Wirkstoff, Diclofenac, behandelt werden.

Die Daten von mehr als 750 Patienten/Probanden belegen darüber hinaus, dass Diclofenac die Krankheitsdauer erheblich zu verkürzen (d.h. zumindest zu halbieren!) und bei frühzeitiger Verabreichung oder prophylaktisch gegeben gar einen Ausbruch der Erkrankung zu verhindern vermag. Auch diese Ergebnisse sind statistisch hochsignifikant.

Mit Diclofenac behandelte Patienten zeigten im Verhältnis zu herkömmlich Therapierten eindeutig seltener Symptome eines grippalen Infekts wie beispielsweise allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Husten, Rhinitis, Pharyngitis/Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis; sofern Krankheitssymptome dennoch auftraten, waren diese wesentlich schwächer ausgeprägt. Bettruhe war bei Behandlung mit Diclofenac wesentlich seltener erforderlich als bei herkömmlicher Therapie. Bei Probanden, die mit der Erfindung prophylaktisch behandelten wurden, trat eine Erkältungskrankheit statistisch hochsignifikant seltener auf als bei unbehandelten Versuchsteilnehmern.

Durch Diclofenac-Gabe verursachte Nebenwirkungen waren sehr selten, betrafen (in Form von harmlosen Bauchkrämpfen und Durchfall) ausschließlich den Gastrointestinaltrakt und ließen sich problemlos behandeln.

Zusammenfassend lässt sich mithin festhalten:

Durch die Erfindung kann die Vielzahl von Symptomen eines grippalen Infekts mit nur einem einzigen, gut bekannten und nebenwirkungsarmen Wirkstoff überaus effektiv behandelt werden. Die Verabreichung von Diclofenac verkürzt die Krankheitsdauer erheblich. Durch vorbeugende Verabreichung von Diclofenac lässt sich zudem der Ausbruch eines grippalen Infekts weitgehend verhindern. Die medizinische, gesundheitsökonomische und volkswirtschaftliche Bedeutung der Erfindung ist somit immens.

Literaturverzeichnis

A

- Abe, T. et al.: Sequential adenovirus infection of type 14 hemorrhagic cystitis and type 35 generalized infection after cor blood transplantation. *International journal of hematology*, 20090911, Print-Electronic
- Abraham, G. und Colonno, J.R.: Many rhinovirus serotypes share the same cellular receptor. *Journal of Virology*, 1984, 51: 340-345
- Adams, P.B. et al.: Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*, 1996, Suppl: S157- S161
- Adelizzi, R.A: COX-1 and COX-2 in health and disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 1999, 9(11 Suppl): 7-12
- Adler, S. et al.: Prostatabiopsie – weniger Schmerzen durch Diclofenac. *Aktuelle Urologie*, 2004, 35(5): 344-348
- Adrian, T.: Genome polymorphism of human adenoviruses of subgenus C. *Archives of Virology*, 1996, 141(6): 1021-1031
- Adrian, T. et al.: Nosocomial and endemic infections with a genome type of adenovirus type 5. *Zentralblatt für Bakteriologie: international journal of medical microbiology*, 1989, 271(3): 339-344
- Aglas, F., Fruhwald, F.M., Chlud, K.: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit Diclofenac-/Orphenadrin-Infusionen bei Patienten mit muskuloskelettalen Krankheiten und Funktionsstörungen. *Acta medica Austria*, 1998, 25(3): 86-90
- Albalawi. Z.H., Othmann, S.S., Alfaleh, K.: Intranasal ipratropium bromide fort he common cold. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2011, 7, p. CD008231
- Albrecht, J.: Vergleichende Studie über die abschwellende Wirkung von Diclofenac-Natrium. *ZFA. Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 1981,57(29): 2012-2016
- Alessandri, F. et al.: Topical diclofenac patch for postoperative wound pain in laparoscopic gynecologic surgery: a randomized study. *Journal of minimally invasive gynecology*, 2006, 13(3): 195-200
- D'Alessio, D.J. et al.: Transmission of experimental rhinovirus colds in volunteer married couples. *Journal of Infectious Diseases*, 1976, 133: 28-36
- Alexander, J.P. et al.: Enterovirus infections and neurologic disease – United States, 1977-91. *The Journal of Infectious Diseases*, 1994, 169: 905-908

Allwinn, R., Janz, B., Doerr, H.W.: Virale Gastroenteritiden. Eine epidemiologische Beobachtungsstudie im Zeitraum 2001-2006. *Medizinische Klinik*, 2008, 103(6): 389-395

Altman, R.D. et al.: Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The journal of rheumatology*, 2009, 36(9). 1991-1999

Annadurai et al.: Experimental studies on synergism between aminoglycosides and the antimicrobial anti-inflammatory agent diclofenac sodium. *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)*, 2002, 14(1): 47-53

Annadurai et al.: Antibacterial activity of the antiinflammatory agent diclofenac sodium. *Indian Journal of experimental biology*, 1998, 36(1): 86-90

Anzueto, A. und Niederman, M.S.: Diagnosis and treatment of rhinovirus infections. *Chest*, 2003, 123(5): 1664-1672

Arias, J.L. et al.: Formulation and physicochemical characterization of poly (varepsilon-caprolactone) nanoparticles loaded with ftorafur and diclofenac sodium. *Colloids and surfaces. Bio-interfaces*, 20090826, Print-Electronic

Arias, J.L. et al.: Development of iron / ethylcellulose (core / shell) nanoparticles loaded with diclofenac sodium for arthritis treatment. *International journal of pharmaceutics*. 20090824, Print-Electronic

Arnold, J.C. et al.: Human metapneumovirus associated with central nervous system infection in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 20090912, Print-Electronic

Arroll, B: Common cold. *Clinical evidence*, 2011, Vol.: 2011 (Electronic)

B

Bach, T., Rauber, R.: Prostatastanzbiopsie unter Diclofenac. Signifikante Schmerzreduktion und Verbesserung der Patientenakzeptanz. *Der Urologe*, 2006, 45(3): 343-346

Baer, R.D. et al.: Cross-cultural perspectives on physician and lay models of the common cold. *Medical anthropology quarterly*, 2008, 22(2): 148-166

Barrett, B. et al.: Placebo effects and the common cold: a randomized controlled trial. *Annals of family medicine*, 2011, 9(4): 312-322

Bartlett, E.J. et al.: A novel human parainfluenza virus type 1 (HPIV1) with separated P and C genes is useful for generating C Gene mutants for evaluation as live-attenuated virus vaccine candidates. *Vaccine*, 20091023, Print-electronic

Bauer, R.: Neue Erkenntnisse zur Wirkung und Wirksamkeit von Echinacea purpurea-Presssaftzubereitungen. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 2002, 152(15-16): 407-411

Baumeister, H.G., Balks, H.G., Maass, G.: Elektronenmikroskopischer Direktnachweis von Viruspartikeln bei Gastroenteritis im Säuglings- und Kleinkindesalter. *Klinische Wochenschrift*, 1976, 54(9): 445-448

Baumgartner, E.: Senkung des Arbeitsausfalles durch Eindämmen der Erkältungskrankheiten. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 1963, 113: 748-750

Beer, A.M. und Loew, D.: Arzneipflanzen bei Infekten der oberen und unteren Atemwege: Mit Spitzwegerich und Thymianöl in die Hustensaison. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2008, 150(41): 20-33

Bellei, N. et al.: Influenza and rhinovirus infections among health care workers. *Respirology*, 2007, 12(1): 100-103

Belsy, A. et al.: Molecular characterization of adenoviral infections in Cuba: report of an unusual association of species D adenoviruses with different clinical syndromes. *Archives of Virology*, 2009, 154(4): 619-627

Benkö, M. et al.: Genus Mastadenovirus. In: Fauquet, C.M. et al.: *Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London, San Diego, 2004, 217-220

Bergmann, H., Dedek, J., Loepelmann, H.: Seroepidemiologische Untersuchungen zur Verbreitung von Respiratory Syncytial Virus unter Wildwiederkäuern. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 1990, 103(12): 425-426

Bergsträsser, E. et al.: Rolle der RSV-Subtypen A und B und klinischer Risikofaktoren auf den Schweregrad von RSV-Infektionen bei hospitalisierten Säuglingen und Kleinkindern. *Klinische*

Pädiatrie, 1998, 210(6): 418-421

Bergstrom, S. und Samuelsson, B.: Isolation of prostaglandin E1 from human seminal plasma. Prostaglandin and related factors 11. *The Journal of biological chemistry*, 1962, 237: 3005-3006

Berlian, W.A., Boethig, B., Kaepfel, M.: Vergleich der aus klinischem Material isolierten Enteroviren mit dem Virusspiegel der Berliner Abwässer. *Das deutsche Gesundheitswesen*, 1965, 20: 589-593

Bernard, G. et al.: The American-European-Consensus-Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1994, 149(3): 818-824

Berner, R.: Prophylaxe von RSV-Erkrankungen mit spezifischem Immunglobulin. *Kinderärztl Praxis*, 2001, 7: 432-441

Bertino, J.S.: Cost burden of viral respiratory infections: issues for formulary decision makers. *The American journal of medicine*, 2002, 112(Suppl. 6A): 42S-49S

Bhandari, M.: Epidemiologische Studie über die Verbreitung von Erkältungskrankheiten in Allgemeinarztpraxen des Raumes Marburg-Biedenkopf. Haag + Herrchen, Frankfurt a. M., 1984

Billaud, G. et al.: Human parainfluenza virus type 4 infections: a report of 20 cases from 1998 to 2002. *Journal of clinical virology; the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2005, 34(1): 48-51

Black, C.P.: Systematic review of the biological and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory Care*, 2003, 48: 209-231, discussion 231-233

Böhmer, D., Ambrus, P.: Behandlungen von Muskelverletzungen mit Diclofenac-Diethylammonium Emulgel. *Sportverletzung Sportschaden: Organ der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin*. 1995, 9(3): 94-95

Böthig, B. und Rudzio, E.: Die Rolle von Enteroviren als ätiologisches Agens für akute Enteritiden des Menschen. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin*, 1983, 37(1): 21-25

Bogomolov, B.P. et al.: Acute myocarditis caused by Echo virus. 2007, *Klinicheskaia meditsina*, 85(2): 68-70

Boll-Palleuskaya, D.: Migration und Gesundheit: Andere Sitten, andere Diagnosen. *Deutsches Ärzteblatt*, 2009, 106(39): A-1929

Bolvin, G. et al.: Human respiratory syncytial virus and other viral infections in infants receiving palivizumab. *Journal of clinical virology; the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2008, 42(1) 52-57

- Bonney, D. et al.: Successful treatment of human metapneumovirus pneumonia using combination therapy with intravenous ribavirin and immune globulin. *British journal of haematology*, 2009, 145(5): 667-669
- Bornkessel, B.: Rhino- und Coronaviren. Wichtige Erreger von Erkältungskrankheiten. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 1994, 17(10): 306-308
- Bramley, T.J., Lerner, D., Sames, M.: Productivity losses related to the common cold. *Journal of occupational and environmental medicine*, 2002, 44(9): 822-829.
- Broor, S., Bharaj, P., Chahar, H.S.: Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen. *Journal of biosciences*, 2008, 33(4): 483-493
- Brownlee, J.W. und Turner, R.B.: New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections. *Current opinions in pediatrics*, 2009, 20(1): 87-71
- Brune, K. et al.: Serie: Aktuelle Rheumatologie – Selektive Inhibitoren der Zyklooxygenase 2. *Deutsches Ärzteblatt*, 2000, 97(26): A-1818 / B-1538 / C-1434
- Bruno, R. et al.: Human metapneumovirus infection in a cohort of young asymptomatic subjects. *The new microbiologica: official journal of the Italian Society for Medical, Odontoiatric, and Clinical Microbiology (SIMMOC)*, 2009, 32(3): 297-301
- Bukutu, C., Le, C., Vohra, S.: Complementary, holistic, and integrative medicine: the common cold. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*, 2008, 29(12): 66-71
- Businco, Di Rienzo, L. et al.: Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporomandibular joint dysfunction symptoms. *Acta otorhinolaryngologica Italica*, 2004, 24(5): 279-283

C

Calder, P.C.: *Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. Lipids*, 2001, 36(9): 1007-1024

Cameron, D.J. et al.: *Noncultivable viruses and neonatal diarrhea: fifteen-month survey in a newborn special care nursery. Journal of clinical microbiology*, 1978, 8(1): 93-98

Cann, S.A.: *Cold exposure and the common cold. Oxford Journals, Family Practice, Electronic letters published*, 16 November 2005

Carneiro, B.M. et al.: *Detection of all four human metapneumovirus subtypes in nasopharyngeal specimens from children with respiratory disease in Uberlandia, Brazil. Journal of medical virology*, 2009, 81(10): 1814-1818

CDC (Centers for Disease Control and Prevention): *Acute Respiratory Disease associated with Adenovirus Serotype 14 – Four States, 2006-2007. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 2007, 56(45): 1181-1184

Chen, H. et al.: *Respiratory adenoviral infections in children: a study hospitalised cases in southern Taiwan in 2001-2002. The journal of tropical pediatrics*, 2002, 50: 279-284

Chua, K.B. et al.: *A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(27): 11424-11429

Cilla, G. et al.: *Hospitalization rates for human metapneumovirus infection among 0-to 3-year-olds in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. Epidemiology and infection*, 2009, 137(1): 66-72

Cohen, H. et al.: *Sleep habits and the susceptibility to the common cold. Archives of international medicine*, 2009, 169(1): 62-67

Contoli, M. et al.: *A human rhinovirus model of chronic obstructive pulmonary disease. Contributions to microbiology*, 2007, 14: 101-112

Cordier, H.: *Verschnupftes Kind. Ein Fall für Schwarzen Holunder“.* *MMW Fortschritte der Medizin*, 2003, 145(15): 12

D

- Dastidar, S.G. et al.: The anti-bacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis. *International journal of antimicrobial agents*, 2000, 14(3): 249-251
- Daumann, R., Buchallik, C., Fitzner, E.: Der grippale Infekt. Eine Krankenstandsanalyse des Jahres 1978. *Deutsches Gesundheitswesen*, 1980, 35(19): 745-748
- De Graaf, M. et al.: Evolutionary dynamics of human and avian metapneumoviruses. *Journal of general virology*, 2008, 89: 2933-2942
- Dettmeyer, R.B., Padosch, S.A., Madea, B.: Lethal enterovirus-induced myocarditis and pancreatitis in a 4-month-old boy. *Forensic science international*, 2006, 156(1): 51-54
- Dettmeyer, R. und Madea, B.: Myokarditis durch Enteroviren in Griechenland – und bei uns? *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2002, 127(46), 2467-2468
- Dick, E.C. et al.: Aerosol transmission of rhinovirus colds. *Journal of Infectious Diseases*, 1987, 156: 442-448.
- Diehl, H.S.: Medicinal treatment of the common cold. *JAMA*, 1933, 101: 2042-2049
- Dierkes-Globisch, A., Schäfer, R., Mohr, H.H.: Asymptomatic diclofenac-induced acute hepatitis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2000, 125(25-26): 797-800
- Dietermann, F. et al.: Hausmittel gegen Erkältungen. Was Kollegen ihren Patienten empfehlen. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2003, 145(46): 12-13
- Dingle, J.H. und Langmuir, A.D.: Epidemiology of acute, respiratory disease in military recruits. *The American review of respiratory disease*, 1968, 97(Suppl.): 1-65
- Dingle, J.H., Badgar, G.F., Jordan, W.S.: *Illness in the Home. A Study of 25 000 Illnesses in a Group of Cleveland Families.* The Press of Western Reserve University, Cleveland, 1964, 347 ff.
- Dirschka, T. et al.: Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel induces regression of cancerous transformation in actinic keratoses. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology: JEADV*. 20090826, Print-Electronic
- Dominguez, S., Robinson, C.C., Holmes, K.V.: Detection of four human coronaviruses in respiratory infections in children: a one year-study in Colorado. *Journal of medical virology*, 2009, 81(9): 1597-1604
- Dorn, M., Hofman, W., Knick, E.: Verträglichkeit und Wirksamkeit von Oxymetazolin und Xylometazolin bei der Behandlung der akuten Rhinitis. *HNO*, 2003, 51(10), 794-799

Douglas, R.G.: Pathogenesis of rhinovirus common colds in human volunteers. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 1970, 79: 563-571

Douglas, R.G. et al.: Exposure to cold environment and rhinovirus common cold. *New England Journal of Medicine*, 1968, 279: 743

Driessen, O.: A patient with an extremely severe immunhaemolytic anemia due to diclofenac. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 2004, 148(9): 450

Droste, U., Siemens, P.: Behandlung der Spondylitis ankylosans mit der Retardform von Diclofenac-Natrium in einmal täglicher Dosierung. *Fortschritte der Medizin*, 1982, 100(29): 1374-1376

Dürriegl, T. und Pucar, I.: Klinische Prüfung von Diclofenac-Natrium bei degenerativen und extraartikulären Rheumaerkrankungen. *Medizinische Monatsschrift*, 1977, 31(9): 420-422

Dutta, N.K., Mazumdar, K., Park, J.-H.: In vitro synergistic effect of gentamycin with the anti-inflammatory agent diclofenac against *Listeria monocytogenes*. *Letters in applied microbiology*, 2009, 48(6): 783-785

Dutta, N. K. et al.: In vitro efficacy of diclofenac against *Listeria monocytogenes*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2008, 27(4):315-319

Dutta, N.K. et al.: In vitro efficacy of diclofenac against *Listeria monocytogenes*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2008, 27(4): 315-319

Dutta, N.K. et al. The anti-inflammatory drug Diclofenac retains anti-listerial activity in vivo. *Letters in applied microbiology*, 2008, 47(2), 106-111

Dutta, N.K. et al.: Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the anti-inflammatory drug diclofenac sodium. *International journal of antimicrobial agents*, 2007, 30(3): 242-249

Dutta, N.K. et al.: In vitro and in vivo antimycobacterial activity of anti-inflammatory drug, diclofenac sodium. *Indian journal of experimental biology*, 2004, 42(9): 922-927

E

Eccles, R.: Acute cooling of the body surface and the common cold. Rhinology, 2002, 40(3): 109-114

Eccles, R.: An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. Acta oto-laryngologica, 2002, 122(2): 183-191

Elbendary, A.M. und Shahin, M.M.: Intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of diabetic macular edema. Retina (Philadelphia, Pa.), 20110714. Print-Electronic

English, J.A. und Bauman, K.A.: Evidence-based management of upper respiratory infection in a family practice teaching clinic. Family medicine, 1997, 29(1): 38-41

European Patent Application EP 1 457 202 A3: Topical formulation comprising a NSAID, preferably diclofenac, for alleviating pain/inflammation caused by herpes virus infection

Ertl, P.F. und Thomson, L.L.: Technical issues in construction of nucleic acid vaccines. Methods, 2003, 31: 199-206

Escobar, C. et al.: Genetic variability of human metapneumovirus isolated from Chilean children, 2003 - 2004. Journal of medical virology, 2009, 81(2): 340-344

Evans, E.A. und Calderwood, D.A.: Forces and bond dynamics in cell adhesion. Science, 2007, 316: 1148-1153

F

Faber, M.S. et al.: Antibiotics for the common cold: expectations of Germany's general population. *Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles (European communicable disease bulletin)*, 2010, 15(35), Electronic

Fauquet, C.M. et al.: *Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London, San Diego, 2005

Ferber, von, L., Köster, I., Celayir-Erdogan, N.: Türkische und deutsche Hausarztpatienten – Erkrankungen, Arzneimittelerwartungen und Verordnungen. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes [Germany])*, 2003, 65(5): 304-311

Fernandez-Jorge, B. et al.: Photoallergic contact dermatitis due to diclofenac with cross-reaction to aceclofenac. Two case reports. *Contact dermatitis*, 2009, 61(4): 236-237

Fick, A.E.: *Über Erkältung*. Zürich, 1887, Habilitationsschrift

Flintrop, J.: Allensbachstudie „Naturheilmittel 2002“: Die Selbstmedikation boomt. *Deutsches Ärzteblatt* 2002, 99(17): A-1127 / B-937 / C-881

Forster, J. und Hammerschmidt, T.: Krankheitslast durch akute Rotavirus-Gastroenteritis (RV-AGE) in Deutschland: ein Vergleich offizieller Statistiken mit epidemiologischen Daten. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitswesens [Germany])*, 2007, 69(4): 227-232

Forster et al.: Respiratory Syncytial Virus (RSV)–Infektion. *Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, Futuramed München, 2003, 4. Auflage, 559-603.

Forth, H. und Beuscher, N.: Beeinflussung der Häufigkeit banaler Erkältungsinfekte. *ZFA. Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 1981, 57(32): 2272-2275

Frabasile, S. et al.: Genotyping of Uruguayan Human adenovirus isolates collected between 1994 and 1998. *Acta virologica*, 2005, 49(2): 129-132

Franke, J. et al.: Identification and molecular characterization of 18 paramyxoviruses isolated from snakes. *Virus Research*, 2001, 28: 67-74.

Fredriksson, R. und Schiöth, H.B.: The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes. *Molecular pharmacology*, 2005, 67(5): 1414-1425

Fredriksson, R. et al.: The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. *Molecular pharmacology*, 2003, 63(6): 1256-1272

Freihorst, J., Berner, R.: Parainfluenza-Virus-Infektionen. In: DGPI (Hg.): Handbuch der DGPI, 2003, 4.Auflage, 546-548

Frey, W. et al.: Muskelschmerzen und biochemische Veränderungen nach einem Ultramarathon in der Kälte – Beeinflussung durch Diclofenac. Schweizerische Zeitschrift für Medizin und Traumatologie. Revue suisse pour medecine et traumatologie. 1994, 2: 30-36

Feymuth, F. et al.: Métapneumonievirus humain. Pathologie-biologie, 2009, 57(2): 133-141

Friedrich, K. und Henning, H.: Laparoskopisches Bild der Perihepatitis nach akuter Coxsackie-Virus-Erkrankung [Morbus Bornholm]. Zeitschrift für Gastroenterologie, 1982, 20(8): 448-451

Frölich, C.: Selektive Cyclooxygenasehemmer: Eine neue Generation von Antirheumatika. Deutsches Ärzteblatt, 1996, 93(47): A-3100 / B- 2632 / C-2438

Füllgraff, G. und Palm, D.: Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Fischer, Stuttgart, 13. Auflage, 2006

G

Gagneur, A. et al.: *Transmission maternofoetale des coronarvirus humains. Etude prospective pilote. Pathologie-biologie*, 2007, 55(10): 525-530

Garibaldi, R.A.: *Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. The American journal of medicine*, 1985, 78(6B). 32-37

Gaunt, E. et al.: *Incidence, molecular epidemiology and clinical presentations of human metapneumovirus; assessment of its importance as a diagnostic screening target. Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 20091009, Print-Electronic

Gelbe Liste, MMI-Verlag, Neu-Isenburg, Online-Zugriff 2011

Gern, J.E.: *Rhinovirus and their initiation of asthma. Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2009, 9(1): 73-78

Gerna, G. et al. *Seoepidemiologic study of human coronarvirus OC43 infections in Italy. Bollettino dell'Istituto sieroterapico Milanese*, 1978, 57(4): 535-542

Gesenhues, S. und Ziesche, R. [Hrsg.]: *Praxisleitfaden Allgemeinmedizin*, 5. Auflage, Fischer, Stuttgart, 2006

GESTIS-Datenbank, elektronischer Zugriff Dezember 2010

Giampieri, M. et al.: *Antiviral activity of indol derivates. Antiviral research*, 2009, 83(2): 179-185

Gillissen, A.: *Akute, schwere Bronchitis. Einfache Erkältung oder COPD-Exazerbation. MMW Fortschritte der Medizin*, 2009, 151(34-35): 49-50

Gladisch, R., Hofmann, W., Waldherr, R.: *Myokarditis und Insulitis. Zeitschrift für Kardiologie*, 1976, 65(10): 837-849

Glatthaar-Saalmüller, B.: *In vitro evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel on selected respiratory viruses. Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2007, 85(11): 1084-1090

Gorse, G.J. et al.: *Human coronarvirus and acute respiratory illness in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. The journal of infectious diseases*, 2009, 199(6): 847-857

Gottschalk, R.: *Neue und hochinfektiöse Krankheitserreger – Seuchenschutz durch den öffentlichen Gesundheitsdienst am Beispiel SARS. Akademie für Öffentliches Gesundheitswesen, Düsseldorf, 2005*

- Grass, H. et al.: Die intramuskuläre Applikation von Diclofenac – Fallbericht und kritische Betrachtung einer therapeutischen Massnahme. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 2004, 142(4): 489-492
- Greeley, C.S.: Sudden death from human parainfluenza virus 2. *The journal of infection*, 2005, 50(4): 366
- Greenberg, S.B.: Rhinovirus and coronarvirus infections. *Seminars in respiratory ans critical care medicine*, 2007, 28(2): 182-192
- Grimaldi-Bensouda, L. et al.: Risk of ST versus non ST-elevation myocardial infarction associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *Heart (British Cardiac Society)*, 20110831, Print-Electronic
- Guerrero-Plata, A. et al.: Subversion of pulmonary dendric cell function by paramyxovirus infections. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*, 2009, 182(5): 3072-3083
- Guth, C. et al.: Klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Diclofenac (Rewodina) in der symptomatischen Behandlung des nephrotischen Syndroms. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung*, 1991, 85(22): 1089-1094
- Gwaltney, J.M.: The common Cold. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E. und Dolin, R.: *Principles and Practices of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, 5. Auflage, 2000, 651-656
- Gwaltney, J.M.: Rhinoviruses. In: Evans, A.S. und Kaslow, R.A.: *Viral Infection of Humans: Epidemiology and Control*. Plenum Press, New York, 4. Auflage, 1997, 815-838
- Gwaltney, J.M.: Climatology and the common cold. *Transactions of the American Clinical & Climatological Association*, 1984, 96: 159-175
- Gwaltney, J.M. und Hayden, F.G.: Response to psychological stress and susceptibility to the common cold. *New Engl. J. Med.*, 1992, 326: 644-645
- Gwaltney, J.M. und Hendley, J.O.: Transmission of experimental rhinovirus infection by contaminated surfaces. *American Journal of Epidemiology*, 1982, 116: 828-833.
- Gwaltney, J.M., und Ruckert, R.R.: Rhinovirus. In: Richmann, D.D., Whitley, R.J. und Hayden, F.G. (eds.): *Clinical Virology*. Churchill Livingstone, New York, 1997, 1025-1047
- Gwaltney, J.M., Moskalski, P.B., Hendley, J.O.: Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Annals of Internal Medicine*, 1978, 88: 463-467
- Gwaltney, J.M. et. al: Computed tomographic study of the common cold. *New England Journal of Medicine*, 1994, 330: 25-30

Gwaltney, J.M. et al.: Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Annals of Internal Medicine*, 1978, 88: 463-467

Gwaltney, J.M. et al.: Rhinovirus infections in an industrial population. Characteristics of illness and antibody response. *The Journal of the American Medical Association*, 1967, 202: 494-500

Gwaltney, J.M. et al.: Rhinovirus infections in an industrial population. 1. The occurrence of illness, *New England Journal of Medicine*, 1966, 275: 1261-1268

H

Hackstein, H. et al.: Diclofenac-assoziierte acute cholestatische Hepatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1998, 36(5): 385-389

Hahn, T. et al.: Verfahren zum Nachweis von Enteroviren und Coliphagen in Wasser unterschiedlicher Herkunft. *Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene*, 1988, 78: 69-83

Hahne, D.: Husten und Bronchitis: Thymianöl wirkt als Bronchikum. *Deutsches Ärzteblatt*, 1999, 96(6): A-364

Hamm, H.: *Allgemeinmedizin*, Thieme, Stuttgart/New York, 5. Auflage, 1992

Harris, J.M. und Gwaltney, J.M.: Incubation periods of experimental rhinovirus infection and illness. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 23: 1287-1290

Hart, E. und Dimitriou, E.: Über Röntgenbestrahlung der Milz und ihre Heilwirkung beim Frühjahrskatarrh. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde und augenärztliche Fortbildung*, 1954, 125(4): 440-444

Hasman, H. et al.: Aetiology of influenza-like illness in adults includes parainfluenzavirus type 4. *Journal of medical microbiology*, 2009, 58(4): 408-413

Hassler, D. et al.: Eyach-Virus: Verwandter des Colorado-Zeckenfieber-Virus in Baden-Württemberg wiederentdeckt. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2003, 128(37): 1874

Hata, Y. et al.: Efficacy of oncolytic reovirus against human breast cancer cells. *Oncology reports*, 2008, 19(6): 1395-1398

He, C. et al.: Diffuse alveolar lesion in BALB/c mice induced with human reovirus BYD1 strain and its potential relation with SARS. *Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science*, 2006, 55(5): 439-447

Hecker, R.: *Kleine Schriften zur Pathologie/ Über Erkältung und Abhärtung mit Luft und Wasser*. Oldenbourg-Verlag, München, 1905

Heininger, U. et al.: Human metapneumovirus infections – biannual epidemics and clinical findings in children in the region of Basel, Switzerland. *European journal of pediatrics*, 2009, 168(12): 1455-1460

Heinzel, S.: Human metapneumonia virus and West Nile virus. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2003, 26(11): 367

Hellgren, J. et al.: Allergic-rhinitis and the common cold – high cost to society. *Allergy*, 2010, 65(6): 776-783

Hendley, J.O.: *Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. Seminars in pediatric infectious diseases*, 1998, 50-55

Hendley, J.O. und Gwaltney, J.M.: *Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. Epidemiologic Reviews*, 1988, 10, 243-258

Hendley, J.O. und Gwaltney, J.M.: *Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. New England Journal of Medicine*, 1973, 288: 1361-1364

Henrikson, K.J.: *Parainfluenza viruses. Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16(2): 242-264

Henrickson, K.J., Kuhn, S.M., Savatsli, L.L.: *Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1994, 18(5): 770-779

Herfst, S. und Fouchier, R.A.: *Vaccination approaches to combat human metapneumovirus lower respiratory tract infections. Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2008, 41(1): 49-52

Hessemer, V. und Schmitt, K.: *Antiinflammatorischer Effekt einer lokalen Kombinationstherapie mit Diclofenac und Prednisolon vs. Indometacin und Prednisolon. Eine Laser-flare-cell-photometrische Untersuchung. Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 1994, 91(2): 224-228

Heuft, H.G. et al.: *Eine tödliche verlaufende immunhämolytische Anämie nach Applikation von Diclofenac. Beiträge zur Infusionstherapie*, 1990, 26: 412-414

Hinz, B. et al.: *Bioequivalence study of low-dose diclofenac potassium tablet formulations. International Journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2009, 47(10): 643-648

Höfling, K. et al.: *Progress toward vaccines against viruses that cause heart disease. Herz*, 2000, 25(3): 286-290

Hof, H. und Dörries, R.: *Medizinische Mikrobiologie. Thieme, Stuttgart, 2005, 4. Auflage*

Hofmann, Otmar: *Ueber den Einfluß der Witterung auf die Gesundheit im Allgemeinen und über Erkältung Krankheiten insbesondere. Stahel, Würzburg, 1881*

Hruskova, J. et al.: *Antibodies to human coronaviruses 229E and OC43 in the population of C.R. Acta virologica*, 1990, 34(4): 346-352

Hruskova, J. et al.: *Acute respiratory disease caused by coronaviruses. Casopis lékaru*

ceských, 1989, 128(13): 396-398

Hsieh, L.F. et al.: Efficacy and Side Effects of Diclofenac Patch in Treatment of Patients with Myofascial Pain Syndrome of the Upper Trapezius. Journal of pain and symptom management, 20091010, Print-Electronic

Hu, F.B., Manson, J.E., Willett, W.C.: Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. Journal of the American College of Nutrition, 2001, 20(1): 5-19

Huang, S.W. et al.: Reemergence of Enterovirus 71 in 2008 in Taiwan: Dynamics of Genetic and Antigenic Evolution from 1998-2008. Journal of clinical microbiology, 20090923, Print-Electronic

Humphries, M.J.: Integrin structure. Biochemical Society Transactions, 2000, 28(4): 311-339

Hurwitz, J.L.: Development of recombinant Sendai virus vaccines for prevention of human parainfluenza and respiratory syncytial virus infections. The Pediatric infectious disease journal, 2008, 27(10 Suppl): 126-128

Hynes, R.: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell, 2002, 110: 673-687

I

Iacovides, S. et al.: Diclofenac potassium restores objective and subjective measures of sleep quality in women with primary dysmenorrhea. Sleep, 2009, 32(8): 1019-1026

Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD), 10. Version, 2006

J

James, M.J., Gibson, R.A., Cleland, L.G.: Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *The American journal of clinical nutrition*, 2000, 71(1 Suppl): 343S-348S

Janson, W.: Diclofenac in der postoperativen Schmerztherapie. *Der Anaesthetist*, 2001, 50(4): 285-286

Jeschke, E. et al.: Prescribing practices in the treatment of upper respiratory tract infections in anthroposophic medicine. *Forschende Komplementärmedizin*, 2007, 14(4): 207-215

Ji, W. et al.: Human metapneumovirus in children with acute respiratory tract infections on Suzhou, China 2005 – 2006. *Scandinavian journal of infectious diseases, Print-Electronic*, 20090814: 1-10

Jick, S.S., Kaye, J.A., Jick, H.: Diclofenac and acute myocardial infarction in patients with no major risk factors. *British journal of clinical pharmacology*, 2007, 64(5): 662-667

Jin, Y. et al.: Prevalence and clinical characterization of newly identified human rhinovirus C species in children with acute respiratory tract infections. *Journal of clinical microbiology*, 2009, 47(9): 2895-2900

Johnson, C. und Eccles, R.: Acute cooling of the feet and the onset of common cold symptoms. *Family Practice* 2005, 22: 608-613

Joske, R.A. et al.: Hepatitis-Encephalitis in humans with reovirus infection. *Archives of International Medicine*, 1964, 113: 811-816

Jun, K.R. et al.: Detection of human metapneumovirus by direct antigen test and shell vial cultures using immunofluorescent antibody staining. *Journal of virological methods*, 2008, 152(1-2): 109-111

Jund, R., Grevers, G.: Schnupfen, Hals- und Ohrenweh ... Harmlose Erkältung oder bedrohlicher Infekt? *MMW Fortschritte der Medizin*, 2000, 142(48): 32-36

K

Kafarnik, D.: *Klinische Erfahrungen mit Diclofenac-Na in hoher Dosierung bei der Behandlung der chronischen Polyarthrititis. Die Medizinische Welt*, 1980, 31(45): 1639-1641

Kaffanke; V.: *Rezepte gegen Schnupfen. Kalte Gesichtsgüsse wirken Wunder. MMW Fortschritte der Medizin*, 2004, 146(15): 11

Kageyama, Y. et al.: *Leukotrien B4-induced interleukin-1beta in synovial cells from patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian journal of rheumatology*, 1994, 23(3): 148-150

Kahn, J.S.: *Epidemiology of human metapneumovirus. Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19(3): 546-557

Kaiser, A. : *Diclofenac-bedingte Niereninsuffizienz. Ein Fallbeispiel illustriert die Notwendigkeit der pharmazeutischen Intervention und Betreuung. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2003, 26(11): 384-388

Kajon, A.E. et al.: *Molecular epidemiology of adenovirus type 4 infections in US military recruits in the postvaccination era (1997-2003). The journal of infectious disease*, 2007, 196: 67-75

Kandulski, A., Venerito, M., Malfertheiner, P.: *Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) – an der Schnittstelle gastrointestinaler Nebenwirkungen und kardiovaskulärer Risiken. Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2009, 134(33): 1635-1640

Kapikian, A.Z. et al.: *Recent advances in the aetiology of viral gastroenteritis. Ciba foundation symposium*, 1976, 42: 273-309

Karagöz, A. et al.: *Antiviral activity of Sanicula europea L. [die Wald-Sanikel, ein in Mitteleuropa vorkommender Doldenblütler – Anmerkung des Autors] extracts on multiplication of human parainfluenza virus type 2. Phytoterapy research*, 1999, 13(5): 436-438

Katsumata, T. et al.: *Delayed administration of ethyl eicosapentate improves local cerebral flow and metabolism without affecting infarct volumes in the rat focal ischemic model. European Journal of Pharmacology*, 1999, 372(2): 167-174

Kaur, J. und Sanyal, S.N.: *Alterations in membrane fluidity and dynamics in experimental colon cancer and its chemoprevention by diclofenac. Molecular and cellular biochemistry*, 2010, 341(1-2): 99-108

Kawakita, K. et al.: *Do Japanese style acupuncture and moxibustion reduce symptoms of the common cold? Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2008, 5(4): 481-484

Kelly, K. et al.: *Reovirus-based therapy of cancer. Expert opinion on biological therapy*, 2009, 9(7): 817-830

- Kern, S. et al.: *Respiratory Syncytial Virus infection of the lower respiratory tract: radiological findings in 106 children. European Radiology*, 2001, 11: 2581-2584
- Kienzler, J.L., Gold, M., Nollevaux, F.: *Systemic Bioavailability of Topical Diclofenac Sodium Gel 1% Versus Oral Diclofenac Sodium in Healthy Volunteers. Journal of clinical pharmacology*, 2009;1019, Print-Electronic
- Kim, S.Y. et al.: *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009, 3: CD006362
- Kimmig, P., Oehme, R., Hassler, D.: *Enteroviren – immer wieder Ursache seröser Meningitiden. Deutsche medizinische Wochenschrift*, 2002, 127(49): 2604
- Knipe, D. M., Howley, P. M. et al. (eds.): *Fields' Virology, Philadelphia*, 4. Auflage, 2001
- Knobloch, K. et al.: *Rhabdomyolyse nach Diclofenacgabe. Der Unfallchirurg*, 2005, 108(5): 415-417.
- Knoevenagel, O.: *Erkältung – eine dunkle unklare Vorstellung - gegenüber chemischen und physikalischen, biologischen und meteorologischen Vorgängen. Verl. der "Aerztlichen Rundschau" Gmelin, München*, 1907
- Koch, Klaus: *Therapieentscheidung wider besseres Wissen. Warum Ärzte gegen Vieren mit Antibiotika vorgehen. Deutsches Ärzteblatt*, 96(27): A-1822 / B-1564 / C-1449
- Köditz, H.: *Kälte und Erkältung? Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 26(11): 389
- Kolakofsky, D. et al.: *Paramyxovirus RNA Synthesis and the requirement for hexamer genome length; the rule of six revisited. Journal of Virology*, 1998, 197: 1-11.
- Kraft, K.: *Pflanzliche Arzneimittel – potent und gut verträglich? Medizinische Klinik*, 2005, 100(7):401-405
- Kramer, A., Heeg, P., Botzenhart, K.: *Krankenhaus- und Praxishygiene. Urban & Fischer, München*, 2001, 1. Auflage, 50-51
- Ku, E.C. et al.: *The effects of diclofenac sodium on arachidonic acid metabolism. Seminars in arthritis and rheumatism*, 1985, 15(2 Suppl 1): 36-41
- Kurowski, M.: *Zur Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von Diclofenacpräparaten nach intramuskulärer Injektion von 75 mg und oraler Gabe von 150 mg Wirkstoff. Zeitschrift für Rheumatologie*, 1988, 47(1): 37-42
- Kuschinsky, G. et al.: *Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, Stuttgart/New York*, 16. Auflage, 2002

L

Lai, F. et al.: Diclofenac nanosuspensions: influence of preparation procedure and crystal form on drug dissolution behaviour. *International journal of pharmaceutics*, 2009, 373(1-2): 124-132

Lau, S.K. et al.: Clinical and molecular epidemiology of human parainfluenza virus 4 infection in Hong Kong: subtype 4B as common as subtype 4A. *Journal of clinical microbiology*, 2009, 47(5):1549-1552

Lau, S.K. et al.: clinical features and complete genom characterization of a distinct human rhinovirus (HRV) genetic cluster, probably representing a previously undetected HRV species, HRV-C, associated with acute respiratory illness in children. *Journal of clinical microbiology*, 2007, 45(11): 3655-3664

Lee, M.S., Walker, R.E., Mendelman, P.M.: Medical burden of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 infection among US-children. Implications for design of vaccine trials. *Human Vaccines*, 2005, 1: 6-11

Lemmer, B. und Brune, K. [Hrsg.]: *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*. Springer, Berlin, 13. Auflage, 2007

Léveque, N. et al.: Les Enterovirus responsables de conjonctivité aigue hémorragique. *Medicine et malaies infectieuses*, 20091019, Print-Electronic

Linnemann, C.C. et al.: Febrile illness in early infancy associated with ECHO virus infection, *The journal of pediatrics*, 1974, 84(1): 49-54

Li, Z.H. et al.: Ribaverin reduces mortality in enterovirus 71-infected mice by decreasing viral replication. *The journal of infectious diseases*, 2008, 197(6), 854-857

Ljubin-Sternak, S. et al.: Detection of genetic lineages of human metapneumovirus in Croatia during the winter season 2005/2006. *Journal of medical virology*, 2008, 80(7): 1282-1287

Lodha, A. et al.: Human torovirus: a new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica*, 2005, 94(8): 1085-1088

Longtin, J. et al.: Severe human rhinovirus outbreak associated with fatalities in a long-term facility in Ontario, Canada. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010, 58(10): 2036-2038

Loschen, G. und Ebeling, L.: Hemmung der Arachidonsäure-Kaskade durch ein Extrakt aus Roggenpollen. *Arzneimittel-Forschung*, 1991, 41(2): 162-167

Lucas, J.R. et al: Sudden death in a toddler with laryngotracheitis caused by human parainfluenza virus-1. *Pediatric and developmental pathology; the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Pediatric Pathology Society*, 2009, 12(2): 165-168

Ludwig, A.C.: Schutz und Hygienemaßnahmen bei RS-Virus-Infektionen. Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege / Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde, 1996, 15(7): 257

Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, I.: Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. Thieme, Stuttgart, 16. Auflage, 2006

Lukashev, A.N. et al: Evidence of frequent recombination among human adenoviruses. The Journal of general virology, 2008, 89(Pt 2): 380-388

M

Mader, Weißgerber: *Allgemeinmedizin und Praxis. Anleitung in Diagnostik und Therapie*, Springer, Berlin, 6. Auflage 2007

Mähler, L.: *Grippe oder Erkältung: Die letzten großen Seuchen*. Mönch & Haase, Köln, 1998

Mao, H., Chattopadhyay, S., Banerjee, A.K.: N-terminally truncated C protein, CNDelta25, of human parainfluenza virus type 3 is a potent inhibitor of viral replication. *Virology*, 2009, 394(1): 143-148

Mao, H. et al.: Inhibition of human parainfluenza virus type 3 infection by novel small molecules. *Antiviral research*, 2008, 77(2): 83-94

Maranta, C.A., Simmen, D.: *Abschwellende Nasensprays. Ergebnisse einer rhinomanometrisch objektivierten, doppelblind durchgeführten Studie*. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1996, 126(44): 1875-1880

Martin, S. et al.: *Erfolgreiche Blockade von Rhinovirusinfektionen durch ICAM-1-Immunglobulinchimäre in vitro*. Medizinische Klinik, 1983, 88(4): 193-197

Martini, B.: *Selbstmedikation bei Erkältung. Ein pharmazeutischer Blick auf die Produkte*. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2007, 30(12): 456-460

Mathes, A. und Bellanger, R.: *Herbs and other dietary supplements: current regulations and recommendations for use to maintain health in the management of the common cold or other related infectious respiratory illnesses*. Journal of pharmacy practice, 2010, 23(2): 117-127

Matsuzaki, Y. et al.: *Clinical impact of human metapneumovirus genotypes and genotype-specific seroprevalence in Yamagata, Japan*. Journal of medical virology, 2008, 80(6): 1084-1089

Maugeri, C. et al.: *New anti-viral drugs for the treatment of the common cold*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 16(6): 3091-3107

Mazumdar, K. et al.: *The anti-inflammatory non-antibiotic helper compound diclofenac: an antibacterial drug target*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2009, 28(8): 881-891

Mazumdar, K. et al.: *Diclofenac in the management of E.coli urinary tract infections. In vivo (Athens, Greece)*, 2006, 20(5): 613-619

McErlean, P. et al.: *Distinguishing molecular features and clinical characteristics of a putative new rhinovirus species, human rhinovirus C (HRV C)*. PLoS One, 2008, 3(4): e 1847 (Electronic publishing)

McMinn, P.C.: *An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health*

significance. *FEMS Microbiology Reviews*, 2002, 26: 91-107

Meggeneder, O.: *Krank sein 1990. Krankenstand – Unterschiede zwischen den Wirtschaftsklassen. Sichere Arbeit*, 1993, 6: 13-20

Mentel, R., Oberender, H., Schmidt, J.: *Untersuchung über die Durchseuchung der Bevölkerung mit den Rhinovirustypen 1A, 1B und 7. Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*, 1971, 17(9): 676-678

Merck Index. An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 2005, 14. Auflage, 1413-1414.

Meyer, Rüdiger: *Molekularbiologie: Wie Polio- und Rhinoviren in die Zelle gelangen. Deutsches Ärzteblatt*, 2000, 97(7), A-358 / B-302 / C-282

Midulla, F. et al.: *Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. Archives of diseases in Childhood*, 2009, Oct 11 [Epub ahead of print]

Mims, C. et al.: *Medizinische Mikrobiologie. Infektologie mit Virologie und Immunologie. Urban und Fischer, München*, 2. Auflage, 2006

Möller, F. et al.: *Untersuchungen zur Überlebensdauer von Enterobakterien und Enteroviren in faulschlammgedüngten Böden. Zeitschrift für die gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*, 1985, 31(4): 237-241

Mombelli, G.: *Sinnvolles und Überflüssiges in der Behandlung respiratorischer Infekte. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis – Revue suisse de medecine Praxis*, 1982, 71(46): 1812-1815

Mordrow, S., Falke, D., Truyen, U.: *Molekulare Virologie. Springer, Berlin-Heidelberg*, 2003, 2. Auflage, 214-226

Moreno, L.: *Respiratory tract infections and wheezing in children. What role does rhinovirus play? Archivos argentinos de pediatria*, 2009, 107(5): 389-391

Moura, P.O. et al.: *Molecular epidemiology of human adenovirus isolated from children hospitalized with acute respiratory infection in Sao Paulo, Brazil. Journal of medical virology*, 2007, 79(2): 174-181

Muir, P., et al.: *Molecular typing of enteroviruses: current states and future requirements. Clinical Microbiology Reviews*, 1998, 11: 202-227

Munz, A., Reimann, M., Ackermann, E.: *Serologische Untersuchungen zur Epidemiologie von Reovirus-Infektionen bei Menschen, Nutz- und Wildtieren in Tanzania. Acta tropica*, 1979, 36(3): 277-288

N

Negreta, O.A. et al.: Ephrin B2 is the entry receptor for Nipah virus, an emergent deadly paramyxovirus. *Nature*, 2005, 436(7049): 401-405

Nessim, N.G. und Mahmoud, S.: Prophylactic effect of the anti-inflammatory drug diclofenac in experimental schistosomiasis mansoni. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2007, 11(2): 161-165

Neumann-Haefelin, D. et al.: Humanes Metapneumovirus in Deutschland nachgewiesen. *Deutsches Ärzteblatt*, 2003, 100(31-32): A-2089 / B-1739 / C-1643

Nicols, W.G. et al.: Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev.*, 2008, 21(2): 274-290

Nicole, K.L., D'Heilly, S., Ehlinger, E.: Burden of upper respiratory illness among college and university students: 2002-2003 and 2003-2004 cohorts. *Vaccine*, 2006, 24(44-46): 6724-6725

Nishio, M. et al.: Human parainfluenza virus type 4 is incapable of evading the interferon-induced antiviral effect. *Journal of Virology*, 2005, 79(23): 14756-14768

Nishmi, M. und Yodfat, Y.: Successive overlapping outbreaks of a febrile illness associated with coxsackie virus type B4 and ECHO virus type 9 in a kibbutz. *Israel journal of medical sciences*, 1973, 9(7): 895-899

O

O'Neill, L.A. und Lewis, G.: *Inhibitory effects of diclofenac and indomethacin on interleukin-1-induced changes in PGE2 release. A novel effect on free arachidonic acid levels in human synovial cells. Biochemical pharmacology, 1989, 38(21): 3707-3711*

P

Pach, D. et al.: Visiting a sauna: does inhaling hot dry air reduce common cold symptoms? A randomised controlled trial. The Medical journal of Australia, 2010, 193(11-12): 730-734

Padberg, J., Bauer, T.: Erkältungskrankheiten – common cold. Deutsche medizinische Wochenschrift, 2006, 131(42): 2341-2349

Palmenberg, A.C. et al.: Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. Science, 2009, 324(5923): 55-59

Patick, A.K.: Rhinovirus chemotherapy. Antiviral research, 2006, 71(2-3), 391-396

Peet, M. et al.: Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia research, 2001, 49(3): 243-251

Peltola, V. et al.: Rhinovirus infections in children: a retrospective and prospective hospital-based study. Journal of medical virology, 2009, 81(10): 1831-1838

Pessey, J.J. et al.: Prevention of recurrent rhinopharyngitis in at-risk-children in France: a cost-effectiveness model for a non-specific immunostimulating bacterial extract (OM-85 BV). Pharmacoeconomics, 2003, 21(14): 1053-1068

Pfannkuche, M. und Hoffmann, F.: Pharmakotherapie bei Erkältungskrankheiten im Kindesalter. Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege / Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde. 2007, 26(3): 109-112

Pfirrmann, A. und Bosche, vanden, G.: Vorkommen und Isolierung von humanen Enteroviren aus der Luft von Abfallbeseitigungs- und -verwertungsanlagen. Zentralblatt für Hgiene und Umweltmedizin = International Journal of hygiene and environmental medicine. 1994, 196(1): 38-51

Piao, H. et al.: A novel solid-in-oil nanosuspension for transdermal delivery of diclofenac sodium. Pharmaceutical research, 2008, 25(4): 896-901

Pöllmann, L.: Temperaturänderungen der Schleimhaut des Mundes und des Rachens während kalter und wechselwarmer Fußbäder. Journal of molecular medicine (formerly Klinische Wochenschrift + Clinical Investigator), 1987, 65(6): 281-286

Polk, B.: Expektoranzien. Hilfe bei akuter erkältungsbedingter Bronchitis? Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2002, 25(11): 379-381

Pote, J. und Hlawatsch, S.: Zur virologischen Diagnose von Cocksackie-Virus-Infektionen. Zeitschr. für Hygiene, 1957, 143: 614-622

Pourahmad, M. und Sobhanian, S.: Effect of honey on the common cold. Archives of medical research, 2009, 40(3): 224-225

Predel, H.G. et al.: Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. British journal of sports medicine, 2004, 38(3): 318-323

Primavesi, C.A.: Bedeutung und Verbreitung der Enteroviren. Die medizinische Welt, 1968, 48: 2644-2648

Pring-Akerblom, P., Adrian, T., Kostler, T.: PCR-based detection and typing of human adenoviruses in clinical samples. Research in Virology, 1997, 148(3): 225-231

Pring-Akerblom, P. et al.: Multiplex polymerase chain reaction for subgenus-specific detection of human adenoviruses in clinical samples. Journal of medical virology, 1999, 58(1): 87-92

Proud, D. et al.: Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. Journal of Infectious Diseases, 1994, 169: 1007-1013

Przybylski, P., Kis, J., Burdan, F.: Prenatal tolerability evaluation of diclofenac. Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, 2007, 22(129): 229-232

Purkayastha, A. et al.: Genomic and bioinformatics analysis of HadV-4, a human adenovirus causing acute respiratory disease: implications for gene therapy and vaccine vector development. Journal of virology, 2005, 79(4): 2559-2572

Pyrk, K., Berkhout, B. Van der Hoek, L.: Identification of new human coronaviruses. Expert review of anti-infective therapy. 2007, 5(2): 245-253

R

Rawlinson, E. et al.: A randomised controlled trial of two analgesic techniques for paediatric tonsillectomy. *Anaesthesia*, 20110825, Print-Electronic

Rebman, H., Rohbach, J.M., Riester, A.: Passageres, protrahiertes, kombiniertes Sicca-Syndrom der Augen und des Mundes. Auftreten im Rahmen eines grippalen Infektes bei einem 8jährigen Mädchen. *Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1992, 140(8): 457-459

Reed, S.E.: An investigation of the possible transmission of Rhinovirus colds through indirect contact. *Journal of Hygiene*, 1975, 75: 249-258

Reid, A.B. et al.: An outbreak of human Rhinovirus Species C infections in a neonatal intensive care unit. *The Pediatric infectious disease journal*, 20110708, Print-Electronic

Reiss, M. und Reiss, G.: Die 10 Minuten-Sprechstunde. Ein paar Tage nach leichtem Schnupfen. Unerträgliche Kopfschmerzen. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2007, 149(15): 45

Remy, W. und Bockendahl, H.: Ornithose und Coxsackie-Virus-Antikörper-Titer-Erhöhung bei ekzematöser Hautkrankheit [eine persistierende Virusinfektion]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete*. 1972, 23(10): 454-457

Reuter, H.D.: *Spektrum pflanzlicher Erkältungsmittel*. Aesopus, Basel, 1994

Rhoades et. al.: Enterovirus infections of the central nervous system. *Virology*, 2011, 411(2): 288-305

Ries, W. et al.: Die perkutane Resorption von Diclofenac. *Arzneimittelforschung*, 1986, 36(7): 1092-1096

Riordan, J. T. et al.: Alterations in the transcriptome and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of diclofenac. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 2011, 10:30

Robert-Koch-Institut: *Merkblätter für Ärzte. Ratgeber Infektionskrankheiten (Stand März 2004)*

Roberts, C.R. et al.: Reducing physicians visits for colds through consumer education. *Journal of the American medical Association: JAMA*, 1983, 250(15): 1986-1989

Rodriguez, R.S. et al.: Epidemic outbreak of viral meningitis caused by type 30 ECHO virus. *Boletín medico del Hospital Infantil de México*, 1992, 49(7): 412-415

Rohde, G.: *Therapie viraler Atemwegsinfekte: Wirkprinzipien, Strategien und Ausblicke*. *Der Internist*, 2004, 45(4), 468-475

Rohde, G. et al.: *Die Rolle von Atemwegsinfektionen bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung. Medizinische Klinik*, 2007, 102(11): 893-898

Rote Liste, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2011

Roth, S.H. und Fuller, P.: *Diclofenac topical solution compared with oral diclofenac: a pooled safety analysis. Journal of pain research*, 2011, 4: 159-167

Roy, P.: *Molecular Dissection of Bluetongue Virus. In: Mettenleiter, T.C. und Sobrin, F. (Hg.): Animal Viruses Molecular Biology, Caister Academic Press, UK, 2008, Chapter 7*

Rueckert, R.R.: *Picornaviruses and their replication. In: Fields, B.N. und Knipe, D.M. (eds.): Virology. Lippincott-Raven, New York, 1990: 507-548*

Russell, A.D., Hugo, W.B., Ayliffe, G.A. (eds.): *Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilisation. Cambridge*, 1999, 3. Auflage, 168 ff.

Russell, K.L. et al.: *Vaccine-preventable adenoviral respiratory illness in US military recruits, 1999-2004. Vaccine*, 2006, 24(15): 2835-2842

Russi, E.W.: *Entzündliche Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege – Epidemiologie und Pathophysiologie. Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 2008, 65(3): 133-136

S

Sacre Hazouri, J.A.: Leukotrien antagonists in the treatment of allergic rhinitis and comorbidities. *Revista alergía México*, 2008, 55(4): 164-175

Safdar, A.: Immune modulatory activity of ribavirin for serious human metapneumovirus disease: early i.v. therapy may improve outcomes in immunosuppressed SCT recipients. *Bone marrow transplantation*, 2008, 41(8): 707-708

Samuelsson, B.: Prostaglandins of human seminal plasma. *The Blue sheet*, 1963, 89: 34

Sarateanu, D.E., Ehrengut, W.: A two year serological surveillance of coronarvirus infections in Hamburg. *Infection*, 1980, 8(2): 70-72

Sarateanu, D.E., Ehrengut, W.: Seasonal patterns of coronarvirus infections in Hamburg. *Immunität und Infektion*, 1976, 4(3): 141-143

Schaad, H.J. und Zürcher, R.M. Erythema and fever after diclofenac i.m. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*. 1998, 55(9): 586-588

Schilt, U.: Virologische Diagnostik der durch Enteroviren verursachten Krankheiten. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1979, 109(39): 441-448

Schiltenswolf, M., Althaus, E.: Erstlinientherapie bei akutem Rückenschmerz. Die Rolle von Diclofenac und Wirbelsäulenmanipulation. *Schmerz*, 2008, 22(4): 468-470

Schmidt, J., Tauchnitz, C., Kühn, O.: Untersuchungen über das Vorkommen hämagglutinationshemmender Antikörper gegen die Reovirustypen 1 und 2 in der Bevölkerung. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, medizinische Mikrobiologie, Immunologie, Virologie*, 1965, 150(4): 269-279

Schneeganss, D. und Korbel, R.: Zum aktuellen Vorkommen aviärer Paramyxoviren. *Tierärztliche Praxis*, 1988, 16(2): 159-160

Schneeweiss, B. et al.: Symptomatische Lokalthherapie bei unkomplizierten Erkältungskrankheiten. Multizentrische kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer antiseptischen Lutschtablette. *Fortschritte der Medizin*, 1998, 116(13): 32-33

Schomacker, H.: Rekombinante bovin-humane Parainfluenzaviren Typ 3 als Impfvektoren gegen nicht-virale Antikörper. *Diss., Humboldt-Universität Berlin*, 2008

Schreiber, S. und Raedler, A.: Die Rolle des Arachidonsäure-Stoffwechsels in der Pathophysiologie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Immunität und Infektion*, 1990, 18(4): 115-120

- Schumacher, R.F. und Forster, J.: *Protrahiertes Croup-Syndrom. Bakteriologische Befunde und therapeutische Konsequenzen. Klinische Pädiatrie*, 1993, 205(3): 153-15
- Senol, A., Saritas, U., Demirkan, H.: *Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. World journal of gastroenterology*, 2009, 15(32): 3999-4004
- Shah, C.P., Chipman, M.L., Pizzarello, L.D.: *The cost of upper respiratory tract infections in Canadian children. The journal of otolaryngology*, 1976, 5(6): 505-512
- Shimura., M. et al.: *Diclofenac prevents temporal increase of intraocular pressure after uneventful cataract surgery with longer operation time. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 2009, 3: 85-101
- Shobugawa et al.: *Emerging genotypes of human respiratory syncytial virus subgroup A among patients in Japan. Journal of clinical microbiology*, 2009, 47(8): 2475-2482
- Siegenthaler, W. [Hrsg.]: *Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Thieme, Stuttgart/New York*, 19. Auflage, 2005
- Simmons, D.L., Botting, R.M., Hla, T.: *Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. Pharmacological reviews*, 2004, 56(3): 387-437
- Siu, K.I. und Lee, W.H.: *Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. Journal of paediatrics and child health*, 2004, 40(3): 152-153
- Smith, E.C. et al.: *Viral entry mechanisms: the increasing diversity of paramyxovirus entry. The FEBS journal*, 2009, Epub ahead of print
- Spaan, W.J. et. al.: *Genus Torovirus. In: Fauquet, C.M. et al.: Eighth Report of the International Committee of Taxonomy of Viruses. London, San Diego*, 2005, 956-960
- Sriram, D., Yogeewari, P., Devakaram, R.V.: *Synthesis, in vitro and in vivo antimycobacterial activities of diclofenac acid hydrazones and amides. Bioorganic & medical chemistry*, 2006, 14(9): 3113-3118
- Standing, J.F. et al.: *Diclofenac for acute pain in children. Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2009, 4: p. CD005538
- Standing, J.F. et al.: *Prospective observational study of adverse drug reactions to diclofenac in children. British journal of clinical pharmacology*, 2009, 68(2): 243-251
- Standing, J.F. et al.: *Population pharmacokinetics of oral diclofenac for acute pain in children. British journal of clinical pharmacology*, 2008, 66(6): 846-853

Stanway, G., Brown, F. et al.: Picornaviridae. In: Fauquet, C.M., Mayo, M.A. et al.: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London, San Diego, 2005, 757-778)

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (**STIKO**) am Robert-Koch-Institut: Möglichkeiten einer Impfung gegen Rotavirus-Erkrankungen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2007, 30(6): 221-223

Stock, I.: Erkrankungen durch das humane respiratorische Synzytialvirus. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2006, 29(9): 329-334

Stock, I.: Coronaviren: Erreger von SARS und anderen Infektionen. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten, 2004, 27(1): 4-12

Stock, I.: Coronaviren als Krankheitserreger des Menschen. Chemotherapie Journal, 2004, 13(1): 17-26.

Stresemann-Deninger, E.B.: Autogenes Training zur Bekämpfung des Schnupfens. Zeitschrift für Psychotherapie und medizinische Psychologie, 1959, 9(3): 122-123

Struck, H.G. et al.: Konzentrationsverlauf von Diclofenac im Kammerwasser und im Plasma bei i.v. Applikation vor der Kataraktextraktion bei 59 Patienten – eine prospektive Studie. Klinische Blätter für Augenheilkunde, 2001, 218(2): 85-88

T

- Takahashi, S. et al.: Acute transverse myelitis caused by Echo virus type 18 infection. *European journal of pediatrics*, 1995, 154(5): 378-380
- Tanner, E. et al.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antirheumatikum Diclofenac. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, 1982, 37(1): 8-12
- Terhaag, B. et al.: Zur Beziehung von in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen beim Menschen am Beispiel von Diclofenac-Suppositorien. *Die Pharmazie*, 1985, 40(11): 784-786
- Thalkur, B. und Sanyal, S.N.: Induction of pulmonary carcinogenesis in Wistar rats by a single dose of 9,10-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) and the chemopreventive role of diclofenac. *Experimental and molecular pathology*, 2010, 88(3): 394-400
- The Impact-RSV Study Group: Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 1998, 102: 531-537
- Thein, P., Epp, C.: Serologische Untersuchungen zum Vorkommen von Infektionen mit Reoviren beim Menschen. *MMW*, 1978, 120(42): 1385-1386
- Thurner, J.: Die Virusmyokarditis am Beispiel einer erloschenen Coxsackie-Virus-Myokarditis-Endemie im Raum Salzburg. *Die Medizinische Welt*, 1977, 28(30-31): 1276-1281
- Tonelli, M. et al.: Antimicrobial and cytotoxic arylazoenamines. Part III: antiviral activity of selected classes of arylazoenamines. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2008, 16(18): 8447-8465
- Tonew, M. et al.: Über die In-vitro-Wirksamkeit neuer antiviraler Substanzen. 2. Mitteilung. Untersuchungen mit Enteroviren and Rhinovirus 1B. *Virologie*, 1985, 36(2): 111-117
- Tonew, M. et al.: Über biologische Wirkungen von Koordinationsverbindungen der Übergangsmetalle. 2. Zur antiviralen Wirkung von 4-methyl-2-amino-pyridin-palladiumchlorid (IV). *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. 1. Abt. Originale A, Medizinische Mikrobiologie, Infektionskrankheiten und Parasitologie = International journal of microbiology and hygiene*, 1981, 249(4): 421-430
- Torioni, M.R. et al.: Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound in obstetrics gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2006, 27(2): 227-229
- Tu, C. C. et al.: An outbreak of human metapneumovirus infection of hospitalized psychiatric adult patients in Taiwan. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 2009, 41(5): 363-367
- Tyrell, D.A. [Hrsg.]: *Erkältungskrankheit. Ein Lehrbuch für die Praxis*. Fischer, Stuttgart, 1996

U

Überla, K.: Neu entdeckte Viren: Humanes Metapneumovirus und Coronavirus NL 63. Deutsches Ärzteblatt, 2006, 103(3): A-118 / B-101 / C-101

Uri, O. und Arad, E.: Skin necrosis after self-administered intrmuscular diclofenac. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS. 20090227, Print-Electronic

Utzig, N. et al.: Polio-ähnliche Myelitis durch Coxsackie-Virus B 3: Verlauf unter Pleconaril-Behandlung. Klinische Pädiatrie, 2003, 215(5): 286-287

V

Van der Hoogen, B.G. et al.: A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. Nature Medicine, 2001, 7(6): 719-724

Verma, R.P. und Hansch, C.: Understanding human rhinovirus infections in terms of QSAR. Virology, 2007, 359(1): 152-161

W

- Walsh, E.E., Petersen, D.R., Falsey, A.R.: Human metapneumovirus infections in adults: another piece of the puzzle. *Archives of international medicine*, 2008, 168(22): 2489-2496
- Walter, K., Niecklecki, von, A.: Relative Bioverfügbarkeit von Diclofenac nach Einmalgabe einer neuen Multiple-Unit-Formulierung mit magensaftresistent beschichteten Pellets. *Arzneimittel-Forschung*, 2001, 51(8): 643-650
- Wang, H.H. et al.: The study of human rhinovirus in infants with lower respiratory tract infections. *Chinese Journal of experimental and clinical virology*, 2011, 25(2): 120-122
- Wang, H.C. et al.: Co-circulation genetically divergent A2 human metapneumovirus strains among children in southern Taiwan. *Archives of virology*, 2008, 153(12): 2207-2213
- Wasielewski, S.: Erkältungskrankheiten und ihre Komplikationen. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 2000, 23(9): 296-298
- Weigl, J.A., Puppe, W., Schmitt, H.J.: Can respiratory syncytial virus etiology be diagnosed clinically? A hospital-based control-study in children under two years of age. *European journal of epidemiology*, 2003, 18: 431-439
- Weigl, J.A., Puppe, W., Schmitt, H.J.: Seasonality of Respiratory Syncytial Virus positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over 7 years. *Infection*, 2002, 30: 186-192
- Weigl, J.A. et al.: RSV-prevention in children guided by a web-based early warning system. *Klinische Pädiatrie*, 2005, 217: 47-52
- Weinberger, M.: Can we prevent exacerbations of asthma caused by common cold viruses? *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2010, 126(4): 770-771
- Werk, D. et al.: Combination of soluble coxsackievirus-adenovirus receptor and anti-coxsackievirus siRNAs exerts synergistic antiviral activity against coxsackievirus B3. *Antiviral research*, 2009, 83(3): 298-306
- White, J.H. und Tavera-Mendoza, L.R.: Das unterschätzte Sonnenvitamin. *Spektrum der Wissenschaft*, Juli 2008, 40-47
- Whiteman, S.C. und Spiteri, M.A.: IFN-gamma regulation of ICAM-1 receptors in bronchial epithelial cells: soluble ICAM-1 release inhibits human rhino virus infection. *Journal of inflammation (London, England)*, 2008, 5: 8
- Wieckhorst, A. et al.: Akutes Coronarsyndrom durch Diclofenac induzierte Coronar spasmen. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2005, 94(4): 274-279

Wiest, E. und Jones, J.S.: Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Infarmacy. *BET 1: Use of non-sedating antihistamines in the common cold. Emergency medicine journal*, 2011, 28(7): 632-633

Wildgrube, H.J. et al.: Einsatz quantifizierender Scoring-Systeme zur Ermittlung von Schleimhautveränderungen des oberen Gastrointestinaltraktes. Vergleichende Untersuchung einer Diclofenac Brausetablette, konventioneller Diclofenac-Zubereitungen sowie von Acetylsalicylsäure nach wiederholter Anwendung. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52(4): 264-272

Wilkesmann, A. et al.: Das humane Metapneumovirus als Erreger von Atemwegsinfektionen bei hospitalisierten Kindern – eine Übersicht. *Klinische Pädiatrie*, 2007, 219(2): 58-65

Williamson, G.: A cure for the common cold. *Health estate*, 2010, 64(9): 59-61

Willms, R.U., Funk, P., Walther, C.: Lokale Verträglichkeit zweier eucalyptus- und kiefernadelölhaltiger Topika. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2005, 147, Suppl. 3: 109-112

Willms, R.U., Funk, P., Walther, C.: Lokale Anwendung von ätherischen Ölen bei Erkältungen. Keine Gefahr für die Haut. *MMW Fortschritte der Medizin*, 2005, 147(39): 44

Willoughby, D.A., Moore, A.R., Colville-Nash, P.R.: COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet*, 2000, 355(9204):646-648

Windfuhr, J.P.: Diclofenacgabe bei Tonsillektomien. *Der Anaesthesist*, 2009, 58(1): 93-94

Winther, B. et al.: Environmental contamination with rhinovirus and transfer to fingers of healthy individuals by daily life activity. *Journal of medical virology*, 2007, 79(10): 1606-1610

Wissler, H. und Wiemann, E.: Zurich summer influenza 1958; isolation of Coxsackie virus B1. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1959, 89: 608-610

Wong, S.S. und Yuen, K.Y.: The Management of coronarvirus infections with particular reference to SARS. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2008, 62(3): 437-441, abstract

Wong, K.T. et al.: Human Hendra Virus infection causes acute and relapsing encephalitis. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2009, 35(3): 296-305

Wu, B.W. et al.: Antiviral effects of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) against enterovirus 71. *The American journal of Chinese medicine*. 2007, 35(1): 153-168

Y

Yakoot, M. und Salem, A.: Efficacy and safety of a multiherbal formula with vitamin C and zinc (Immumax) in the management of the common cold. International journal of general medicine, 2011, 4: 45-51

Yang, W.Q. et al.: Efficacy and safety evaluation of human reovirus type 3 in immunocompetent animals: racine and nonhuman primates. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004, 10(24). 8561-8576

Yoshida, H. et al.: Efficacy of immunized milk for preventing viral infection. Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases, 1999, 73(2): 122-129

Z

Zacher, J. et al.: *Topical diclofenac and its role in pain and inflammation; an evidence-based review. Current medical research and opinion, 2008, 24(4): 925-950*

Zhang, Y. et al.: *Genetic variability of group A and B human respiratory syncytial viruses isolated from 3 provinces in China. Archives of virology, 2007, 152(8): 1425-1434*

Zhao, L.Q. et al.: *Human parainfluenza virus infections in infants and young children with acute respiratory infections in Beijing. Chinese journal of pediatrics, 2007, 45(2): 91-95*

Zhou, F. et al.: *Identification of 20 common human enterovirus serotypes by use of a reverse transcription-PCR-based reverse line blot hybridization assay. Journal of clinical microbiology, 2009, 47(9): 2737-2743*

Zlateva, K.T. et al.: *Subgroup prevalence and genotype circulation patterns of human respiratory syncytial virus in Belgium during ten successive epidemic sessions. Journal of clinical microbiology, 2007, 45(9): 3022-3030*

Zündorf, I. und Dingermann, T.: *Schluckimpfung gegen Rotavirus-bedingte Gastroenteritis. Pharmazie in unserer Zeit, 2008, 37(1): 41*

**DEUTSCHES PATENT-
UND MARKENAMT:
OFFENLEGUNGSSCHRIFT**



(10) **DE 10 2011 111 944 A1** 2013.02.28

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2011 111 944.6**
(22) Anmeldetag: **29.08.2011**
(43) Offenlegungstag: **28.02.2013**

(51) Int Cl.: **A61K 31/196** (2011.01)

(71) Anmelder:
Huthmacher, Richard A., Dr., 84032, Landshut, DE

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675, München, DE

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

WO 98/ 52 540 A1
WO 2005/ 079 747 A1
WO 2008/ 070 264 A2

**DN 131:341977 (abstract). CAPLUS [online].
Accession No. AN 1999:766120,**

**DN 139:202479 (abstract). CAPLUS [online].
Accession No. AN 2003:652886,**

**Grebe W. u.a.: A multicenter, randomized,
double-blind, double-dummy, placebo. Clin. Ther.,
25, 02/2003, 2, 444-458. PUBMED [online]. PMID
12749506, In: Internet**

JP2000080034 AA (abstract). 21.03.2000.

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Diclofenac zur Verhinderung und Behandlung grippaler Infekte sowie durch
grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt eine bisher unbekannte Indikation des altbekannten Wirkstoffes Diclofenac, und zwar die einer Verwendung von Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze zu Prophylaxe und Therapie grippaler Infekte sowie durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome. Durch die Erfindung kann die Vielzahl von Symptomen eines grippalen Infekts mit nur einem einzigen, gut bekannten und nebenwirkungsarmen Wirkstoff überaus effektiv behandelt werden. Die Verabreichung von Diclofenac verkürzt die Krankheitsdauer erheblich. Durch vorbeugende Verabreichung von Diclofenac lässt sich zudem der Ausbruch eines grippalen Infekts weitgehend verhindern.

Beschreibung

Inhaltsübersicht

I. Beschreibung

A. Gebiet und Hintergrund der Erfindung

B. Kurze Darstellung der Erfindung

C. Ausführliche Deskription der Erfindung

C.1. Ergebnisse und statistische Auswertung

C.1.1. Therapeutische Anwendung von Diclofenac

C.1.2. Anwendung von Diclofenac als Prophylaktikum

C.1.3. Orale vs. parenterale Applikation der Erfindung

C.2. Kasuistiken

D. Statistiken und statistische Auswertungen

D.1. Übersicht

D.2. Tabellen und Auswertungen

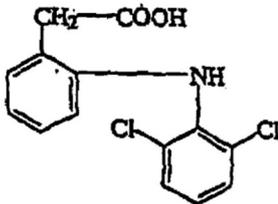
II. Patentansprüche

III. Zusammenfassung

A. Gebiet und Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue, bisher unbekannte Anwendung (sog. zweite medizinische Indikation) von Diclofenac resp. physiologisch verträglicher Verbindungen/Salze von Diclofenac (zukünftig einheitlich als Diclofenac bezeichnet), und zwar die zur Verhinderung und Behandlung grippaler Infekte sowie durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome.

[0002] Diclofenac ist ein seit langem bekanntes Arzneimittel mit der chemischen Bezeichnung 2-[2-(2,6-Dichloranilino-)Phenyl-]Essigsäure und der im Folgenden wiedergegebenen Strukturformel:



Diclofenac hat allgemein bekannte Eigenschaften.

[0003] Insbesondere zu nennen ist seine antirheumatische, antiarthritische, antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkung; das Anwendungsgebiet von Diclofenac reicht von schmerzhaften Entzündungen und Schwellungen nach Verletzungen über Gichtanfall, Polyarthrit und M. Bechterew bis hin zur topischen Anwendung bei Herpes-Virus-Infektionen (zu letzterer Indikation s. beispielsweise Europäische Patentschrift EP 1 457 202 A3 aus dem Jahre 2004).

[0004] Durch Zufall wurde nun gefunden, systematisch untersucht und in allen Untersuchungen zweifelsfrei bestätigt, dass Diclofenac auch und mit großem Erfolg zur Prophylaxe und Therapie grippaler Infekte und sämtlicher durch diese hervorgerufener Krankheitssymptome angewendet werden kann.

[0005] Sog. grippale oder Erkältungsinfekte werden durch mehr als zweihundert verschiedene Viren, die zudem aus unterschiedlichen Virusfamilien stammen, verursacht. Dem Nachweis der Erreger kommt indes keine praktische Bedeutung zu, weil er infolge nach wie vor rein symptomatischer Behandlungsmöglichkeiten des Krankheitsbildes kaum unmittelbare therapeutische Konsequenzen hat (Mader, Weißgerber: Allgemeinmedizin und Praxis. Anleitung in Diagnostik und Therapie, Springer, Berlin, 6. Auflage 2007).

[0006] Grippale Infekte zählen einerseits zu den leichten Krankheiten, weil sie nur vereinzelt und ohne Komplikationen höchst selten tödlich verlaufen.

[0007] Andererseits gehören sie zu den gefährlichsten Erkrankungen, weil sie infolge ihrer ungeheuren Häufigkeit ständig Ursache schwerer chronischer und nicht selten tödlicher Folgeerkrankungen sind.

[0008] Die soziale und volkswirtschaftliche Bedeutung von Erkältungsinfekten resultiert indes nicht nur aus der großen Zahl eben dieser Folgekrankheiten. Vielmehr verursachen die grippalen Infekte selbst jährlich einen volkswirtschaftlichen Schaden in Milliardenhöhe; in der ärztlichen Praxis stellen sie den mit Abstand häufigste Grund für eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung dar (Deutsche Ärztezeitung 1994, Nr. 174).

[0009] Die Symptomenpalette grippaler Infekte umfasst insbesondere unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl, hypotone Kreislaufregulationsstörungen, Abgeschlagenheit, Schmerzen in Gliedern und Rücken, Schweißausbrüche, Frösteln, Schüttelfrost und Fieber.

[0010] Häufig geht der grippale Infekt mit einer Rhinitis, seltener mit einer Konjunktivitis einher. Oft zeigen sich die Zeichen einer Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis und/oder Bronchitis (Gesenhues, Ziesche [Hrsg.]: Praxisleitfaden Allgemeinmedizin, 5. Auflage, Fischer, Stuttgart, 2006).

[0011] Nicht selten sind unmittelbare Komplikationen wie Bronchopneumonien, Mittelohr- und Nasennebenhöhlenaffektionen sowie Nachkrankheiten wie chronische Bronchitis, chronische Otitis und chron. Sinusitis, die einmal ihren Anfang mit einem grippalen Infekt genommen haben (Siegenthaler [Hrsg.]: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Thieme, Stuttgart/New York, 19. Auflage 2005).

[0012] Von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind schließlich die Folgezustände eines grippalen Infektes bei Herz- und Kreislaufkranken (oft desolater Allgemeinzustand) sowie bei Diabetikern (Stoffwechselentgleisungen).

[0013] Folgerichtig ist die Therapie grippaler Infekte symptomatisch, unspezifisch und oft lediglich supportiv wirksam. Der Vielfalt und unterschiedlichen Ausprägung der Symptome entsprechend kommt therapeutisch eine Vielzahl von Medikamenten und therapeutischen Ansätzen sowohl systemisch als auch lokal zur Anwendung.

[0014] Indiziert sind meist sogenannte Hustenmittel, die hauptsächlich hustenstillend (antitussiv), expektoraionsfördernd (sekretolytisch) und bronchospasmolytisch wirken.

[0015] Oft kann auf die zentrale Dämpfung eines quälenden Hustens durch Codein-Präparate oder deren Abkömmlinge nicht verzichtet werden (Kuschinsky et al.: Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, Stuttgart/New York, 2002). Sekretolytisch wirkende Substanzen sind ebenfalls meist unverzichtbar, bronchospasmolytisch wirkende Präparate oftmals und insbesondere bei Kindern und altern Patienten angezeigt (Lemmer/Brune: Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Springer, Berlin, 13. Auflage, 2007).

[0016] Antiseptika, Antiallergica, ätherische Öle und Vasokonstringentien (häufig in Form von Kapseln, Tropfen und Nasentropfen, aber auch als Inhalation) kommen vornehmlich bei Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes zur Anwendung.

[0017] In Ermangelung therapeutisch wirksamerer und einfacher handhabbarer Alternativen haben nach wie vor auch alte Hausmittel wie die Inhalation von Emser Salz und Kamilledämpfen ebenso ihre therapeutische Berechtigung wie Einreibungen der Brust mit ätherische Öle enthaltenden Substanzen sowie Hals-, Brust und Wadenwickel, wobei die Wickel wiederum sowohl kühl, kalt oder warm wie auch feucht oder trocken indiziert sein können (Hamm: Allgemeinmedizin, Thieme, Stuttgart/New York, 5. Auflage, 1992).

[0018] Schließlich erfordert die fieberhafte Variante des grippalen Infekts, zumindest solange Fieber besteht, Bettruhe.

[0019] Arbeitsunfähigkeit mit den zuvor ausgeführten volkswirtschaftlichen Folgen besteht im Allgemeinen für eine Woche.

[0020] Somit wurde bisher die Vielfalt der Symptome eines grippalen Infekts mit einer Vielzahl von Medikamenten und sonstigen therapeutischen Maßnahmen behandelt.

B. Kurze Darstellung der Erfindung

[0021] Durch Zufall wurde nun eine bisher unbekannte Indikation des chemischen Wirkstoffes Diclofenac entdeckt, und zwar die zur Behandlung grippaler Infekte. Jahre später wurden die Daten von über 750 Patienten hinsichtlich dieser Anwendungsmöglichkeit von Diclofenac retrospektiv untersucht.

[0022] Dabei wurde zum einen das Datenmaterial von 687 Patienten/Probanden, die in einem Zeitraum von mehr als 10 Jahren entweder auf herkömmliche Art oder mit der Erfindung (therapeutisch oder prophylaktisch) behandelt worden waren, ausgewertet.

[0023] Zum anderen wurden zusätzlich 80 Einzelfälle umfassend analysiert und dokumentiert; 8 von ihnen werden exemplarisch zur Verdeutlichung und Veranschaulichung der Erfindung als Einzelfallbeschreibungen (unter C.2. Kasuistiken) dargestellt.

[0024] Es zeigte sich, dass die vorliegende Entdeckung ermöglicht, alle Symptome eines grippalen Infektes mit nur einem einzigen Medikament zu behandeln, und zwar statistisch signifikant mit Erfolg.

[0025] Weiterhin wurde entdeckt und ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung, dass Diclofenac nicht nur zur Therapie grippaler Infekte, sondern auch zu deren Prophylaxe geeignet ist. Insofern, als durch die vorbeugende bzw. bei den ersten Krankheitssymptomen erfolgende Verabreichung von Diclofenac der Ausbruch einer Erkältungskrankheit weitgehend verhindert werden kann resp. die Krankheitssymptome nur in abgemildeter Form auftreten.

[0026] Auch zeigt die Untersuchung, dass es bezüglich der Erfindung und ihrer vorbeschriebenen Wirkungen unerheblich ist, ob die Symptome eines grippalen Infektes mono-, oligo- oder polysymptomatisch auftreten.

[0027] Bezüglich der Dosierung stellte sich heraus, dass die für Erwachsene zu empfehlende und auch weit überwiegend verabreichte Diclofenac-Dosis bei 150 mg täglich liegt. Für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren besteht die allgemeine Kontraindikation des Wirkstoffes.

[0028] Offensichtlich wurde, dass Diclofenac bei den ersten Anzeichen eines grippalen Infektes und spätestens innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Auftreten entsprechender erster Symptome eingenommen werden sollte, um optimal zu wirken. D. h., um entweder den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu erreichen, dass sich möglichst wenig Krankheitssymptome mit möglichst geringer Ausprägung entwickeln.

[0029] Aus den zuvor benannten Einzelfallbeobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass auch dann, wenn bereits kurze Zeit nach Einnahme der Erfindung keine Krankheitssymptome mehr vorhanden sind, Diclofenac etwa zwei bis drei Tage weiter eingenommen werden sollte, um ein Rezidiv zu verhindern.

[0030] Die statistischen Auswertungen zeigen außerdem, dass selbst bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild die einschlägigen Symptome eines grippalen Infektes durch Verabreichung von Diclofenac stark gemildert werden können und dass Diclofenac auch in diesem Fall der herkömmlichen „polypragmatischen“ Behandlung eindeutig überlegen ist.

[0031] Diclofenac wurde den Patienten weit überwiegend oral (als Tabletten, Dragees oder Kapseln), aber auch parenteral (durch i. m. Injektionen) und in dokumentierten Einzelfällen teils oral, teils parenteral und auch in Form von Suppositorien sowie als Salbe/Gel appliziert.

[0032] In Selbstversuchen des Erfinders erfolgte lokale Applikation der Erfindung in Form von Augentropfen.

[0033] Oral verabreicht wurden ebenso schnell wirkende wie retardierte Formen.

[0034] Dabei zeigte sich, dass zwecks Wirkungsoptimierung – zusätzlich zur möglichst frühzeitigen Verabreichung der Erfindung zu Beginn der Erkrankung – schnell wirkende orale Darreichungsformen verabreicht werden sollten. Später indes (weil seltener einzunehmen und deshalb besser handhabbar) können eher retardierte Formen indiziert sein; dies ergibt sich aus Einzelfallbeobachtungen, war indes nicht Gegenstand weiterer Untersuchungen und Auswertungen.

[0035] Ob die zusätzliche Applikation Diclofenac-haltiger Salben, Gels oder Emulsionen, beispielsweise bei starken Weichteilschmerzen, sinnvoll ist, bedürfte ebenfalls eingehender Untersuchung und statistischer Prüfung. Einzelfallbeobachtungen jedenfalls zeigen eine durchaus positive Beeinflussung des Krankheitsgeschehens (subjektiv empfundene Schmerzminderung) bei lokaler Anwendung von Diclofenac.

[0036] Der Vorteil einer parenteralen Applikation der Erfindung liegt in einem schnelleren Wirkungseintritt bei sonst gleichem Effekt. Indes überwiegen die Nachteile parenteraler intramuskulärer Verabreichung (insbesondere schmerzhaftere Applikation, erhöhte Gefahr von Komplikationen, geringere Compliance der Patienten), so dass der Wirkstoff sinnvoller Weise oral verabreicht werden sollte.

[0037] Die Verabreichung von Suppositorien (s. hierzu C.2. Kasuistiken) konnte – wegen des umständlichen Procedere und der dadurch bedingt fehlenden Akzeptanz dieser Applikationsform – im Allgemeinen nur in solchen Fällen erfolgen, wo dies (beispielsweise aufgrund von Vorerkrankungen wie einer chronische Gastritis) in besonderem Maße angezeigt erschien.

[0038] Dadurch kann letztlich keine allgemein gültige Aussage darüber getroffen werden, ob diese Verabreichungsform generell als sinnvoll zu empfehlen ist. Wahrscheinlich dürfte sie aufgrund der umständlichen Applikation jedoch ohnehin auf Einzelfälle beschränkt bleiben (z. B. Patienten mit besonders empfindlichem Magen).

[0039] Eine von der oralen Darreichung differierende Wirkung war jedenfalls nicht nachweisbar. Der Wirkungseintritt war (wie nicht anders zu erwarten) schneller als bei oraler, aber langsamer als bei intramuskulärer Verabreichung und durchschnittlich nach knapp zwei Stunden zu verzeichnen.

[0040] Die Untersuchungsergebnisse, welche die Applizierung von Suppositorien betreffen, veranschaulichen somit, dass die Erfindung auch bei dieser Art der Applikation sehr ähnlich wie bei anderen Verabreichungsformen wirkt.

[0041] Gleichwohl ist das zur Verfügung stehende Zahlenmaterial nicht umfangreich genug, als dass mit hinreichender Sicherheit statistische Auswertungen vorgenommen werden könnten. Weitere Untersuchungen sollten folgen, sofern und soweit sie möglich und für die praktische Anwendung von Bedeutung sind.

[0042] Insgesamt zeigte die Erfindung bei nahezu allen Krankheitssymptomen eine überraschend gute sowie den herkömmlich bei grippalen Infekten angewendeten Mitteln deutlich überlegene Wirkung.

[0043] Besonders positiv wurden durch Diclofenac unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in den Körperweichteilen (Glieder und Rücken) beeinflusst.

[0044] Ebenso traten hypotone Kreislaufregulationsstörungen bei mit Diclofenac behandelten Patienten seltener bzw. weniger ausgeprägt auf als bei herkömmlicher Behandlung.

[0045] Auch Fieber und damit verbundene Symptome wie Schweißausbrüche, Frösteln und Schüttelfrost waren bei den mit Diclofenac behandelten Patienten seltener bzw. weniger stark ausgeprägt als bei den nicht mit Diclofenac behandelten Kranken.

[0046] Bettruhe war bei den mit der Erfindung therapierten Patienten seltener erforderlich als bei den herkömmlich behandelten.

[0047] Sofern Bettruhe indiziert war, dauerte diese (allerdings statistisch nicht signifikant) bei den mit Diclofenac Behandelten indes etwas länger.

[0048] (Subjektiv empfundenes) schweres Krankheitsgefühl war bei den mit der Erfindung behandelten Patienten deutlich seltener zu verzeichnen als bei herkömmlicher Therapie.

[0049] Frühzeitig verabreicht, entwickelte sich bei mit Diclofenac therapierten Patienten nur selten eine Rhinitis. Selbst wenn diese schon ausgeprägt vorhanden war, ließ sie sich mit der Erfindung besser behandeln als mit gefäßaktiven Rhinologika.

[0050] Durch Erkältungskrankheit hervorgerufene Konjunktivitiden sprachen allerdings auf die (systemische, nicht lokale) Verabreichung von Diclofenac nicht besser an als auf die Verabreichung herkömmlicher Augentropfen.

[0051] Allerdings wurde nicht (z. B. durch Abstrich) geklärt, ob bei vielen Patienten nicht zufälligerweise bakterielle Superinfektionen eingetreten waren, die auf die Applikation Antibiotika-haltiger Augentropfen – die wegen der Vielzahl besonders schwerer Krankheitsbilder generell verabreicht wurden – besonders gut ansprachen.

[0052] In mehrfachen Selbstversuchen des Erfinders jedenfalls konnte bei Konjunktividen im Rahmen eines grippalen Infektes die hervorragende Wirkung einer lokalen Applikation der Erfindung in Form von Augentropfen festgestellt werden.

[0053] Sowohl sich gerade entwickelnde als auch bereits bestehende Entzündungen des Hals-Rachen-Raumes und der Bronchien wie Pharyngitis, Laryngitis (Heiserkeit) sowie Tracheitis und Bronchitis wurden durch Diclofenac positiv beeinflusst.

[0054] Erstaunlich gut war die antitussive Wirkung der Erfindung.

[0055] Mit Diclofenac therapierte Patienten mussten nicht zusätzlich mit Bronchospasmolytika behandelt werden.

[0056] Komplikationen wie Bronchopneumonie und Otitis media traten weder bei den mit der Erfindung noch bei den herkömmlich Behandelten auf.

[0057] Ebenso bei den mit Diclofenac wie bei den nicht mit Diclofenac behandelten Patienten waren jeweils zwei Fälle einer Sinusitis maxillaris zu verzeichnen, die dann antibiotisch therapiert werden mussten.

[0058] Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei den mit der Entdeckung Behandelten ca. vier Tage, bei den herkömmlich Behandelten indes ca. sieben Tage.

[0059] Bei möglichst früh (d. h. innerhalb von höchstens sechs bis acht Stunden nach Auftreten erster Krankheitssymptome) beginnender Therapie verkürzte sich die Krankheitsdauer bei einer herkömmlicher Behandlung auf rund 6, 7 Tage, bei Therapie mit Diclofenac auf gerundet 3,2 Tage, also auf weniger als die Hälfte der herkömmlichen Behandlungsdauer.

[0060] Weder bei den Diabetikern, die mit Diclofenac therapiert wurden, noch bei denjenigen, die herkömmlich behandelt wurden, kam es zu gravierenden Beeinflussungen des Blutzuckerspiegels oder gar zu Stoffwechsellagestörungen.

[0061] Nicht mit Diclofenac behandelt wurden solche Patienten, für welche die allgemein bekannten (absoluten) Kontraindikationen des Wirkstoffes gelten (z. B. Magen-Darm-Geschwüre, aktive Blutungen, Blutbildungs- oder Blutgerinnungsstörungen, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber anderen Entzündungs-, Schmerz- und Rheumamitteln sowie bekannte Überempfindlichkeit gegen die Wirksubstanz Diclofenac selbst).

[0062] Auch Schwangere, Stillende und Patienten mit Leberfunktionsstörungen, vorbestehenden Nierenschäden, manifester arterieller Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden nicht mit der Erfindung behandelt.

[0063] Nebenwirkungen der Diclofenac-Verabreichung waren vor allem und fast ausschließlich Magen-Darm-Beschwerden (Durchfälle, Blähungen, Bauchkrämpfe).

[0064] Dem konnte durch Gabe von Butyl-scopolaminiumbromid (Buscopan) abgeholfen werden.

[0065] Bei gastrointestinal empfindlichen Patienten ist deshalb die prophylaktische Gabe eines entsprechenden Spasmolytikums zu erwägen.

[0066] Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten waren nach Diclofenac-Verabreichung nicht zu verzeichnen.

[0067] Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass die medizinische, soziale und ökonomische Bedeutung (Krankheitsdauer!) der Erfindung hinsichtlich Therapie und Prophylaxe der "Volkskrankheit" grippaler Infekt kaum zu überschätzen ist.

C. Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0068] Der überraschenden Entdeckung der vorbeschriebenen Wirkung von Diclofenac folgten zunächst ausführliche Selbstversuche, dann die begrenzte Anwendung bei ausgewählten Patienten – nach deren adäquater Aufklärung und mit ihrem expliziten Einverständnis. Später wurde die Erfindung einer größeren Zahl von Patienten verabreicht, selbstverständlich ebenso nach angemessener Aufklärung und mit ihrer ausdrücklichen Zustimmung.

[0069] Nicht mit Diclofenac behandelt wurden – den absoluten Kontraindikationen des Wirkstoffes entsprechend – Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren sowie Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren, gastrointestinalen oder sonstigen Blutungen, mit Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen sowie mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirksubstanz Diclofenac selbst oder gegenüber anderen Entzündungs-, Schmerz- und Rheumanalgetika, insbesondere Acetylsalicylsäure.

[0070] Weiterhin wurde Diclofenac nicht an Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen, vorbestehenden Nierenschäden, manifestem Bluthochdruck und Herzinsuffizienz sowie an Schwangere und Stillende verabreicht.

[0071] Insgesamt wurden in einem Zeitraum von über 10 Jahren 767 Patienten resp. Probanden, die einen grippalen Infekt hatten oder denen ein solcher drohte, therapeutisch bzw. prophylaktisch nach dem Zufallsprinzip entweder mit Diclofenac oder nach dem üblichen Regime, d. h. symptombezogen, behandelt.

[0072] Bei der symptombezogenen Therapie kamen folgende Medikamente resp. Wirkstoffe in der vom Hersteller jeweils empfohlenen Dosierung zur Anwendung:

Antitussiva: Dihydrocodeinpräparate (Tropfen oder Tabletten)

Expectorantien/Sekretolytika: Acetylcystein- und Ambroxolpräparate (Tropfen oder Tabletten)

Broncho(spasmo)lytika: Ipratropiumbromid- und Salbutamolpräparate (jeweils zur Inhalation)

gefäßaktive Rhinologica: Xylometazolinpräparate (Nasentropfen oder Nasenspray)

Analgetika, Antipyretika und Antiphlogistica: Paracetamol und Acetylsalicylsäure (Tabletten); Verabreichung auch bei oft mit Fieber verbundenen Krankheitssymptomen wie Frösteln und Schüttelfrost

Ophthalmika: Kanamycin; Dexamethason in Kombination mit Gentamicin (Augentropfen und Augensalbe)

Anmerkung: Verabreichung Antibiotika-haltiger Augentropfen, weil bei einer großen Anzahl schwerer Konjunktividen eine bakterielle Superinfektion nicht ausgeschlossen werden konnte.

Mund- und Rachen therapeutika: Hexetidin (Lösung oder Spray)

Sogenannte Grippemittel und Mittel gegen Erkältungskrankheiten: Homöopathika (Tabletten, Injektionen, z. B. Gripp-Heel).

[0073] Letztere Substanzen (sogenannte Grippemittel) wurden dann zusätzlich verabreicht, wenn Patienten besonders stark über unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl oder Muskelschmerzen klagten.

[0074] Es wird darauf hingewiesen, dass im Folgenden aus Gründen einer besseren Darstellbarkeit nur noch der jeweilige Substanzklassenbegriff gebraucht wird (also beispielsweise Antitussiva statt Dihydrocodeinpräparate oder Expectorantien/Sekretolytika statt Acetylcystein- oder Ambroxolpräparate).

[0075] Schließlich wurden die nicht mit der Erfindung behandelten Patienten, sofern indiziert, auch dazu angehalten, zusätzlich zu den jeweils verabreichten Medikamenten alte Hausmittel anzuwenden wie Brust- und Wadenwickel, Einreibung der Brust mit Substanzen, die ätherische öle enthalten, oder Inhalationen mit Kamilleddampf.

[0076] Den mit der Erfindung behandelten Patienten wurden einzig und allein der Wirkstoff Diclofenac verabreicht, und zwar im Allgemeinen in einer Dosierung von 150 mg pro die.

[0077] Sofern nicht anders erwähnt, erfolgte die Verabreichung der Erfindung per os.

[0078] Bei entsprechender Fragestellung wurden die Patienten im Vorfeld informiert und darum gebeten, bei den ersten Anzeichen eines grippalen Infekts und möglichst innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Auftreten entsprechender Symptome 50 mg eines schnell wirkenden Diclofenac-Präparates einzunehmen.

[0079] Sämtliche Patienten wurden gebeten, Bettruhe einzuhalten, sofern dies subjektiv ratsam erschien.

C.1. Ergebnisse und statistische Auswertung

[0080] Sämtliche Patienten waren zwischen 16 und 87 Jahren alt.

[0081] Eine Blockbildung resp. Schichtung (Stratifikation), beispielsweise nach Alter oder Geschlecht, fand nicht statt, weil sämtliche Patienten zufällig entweder mit der Erfindung oder nach herkömmlich therapeutischem Regime behandelt wurden.

[0082] Auch eine Selektierung ist auszuschließen, weil die Patienten einer "normalen" Allgemeinarztpraxis (in welcher die Behandlungen durchgeführt wurden) die Grundgesamtheit der an einem grippalen Infekt lokal Erkrankten repräsentieren.

[0083] Typisch war die Vielfalt, mit der die einzelnen Symptome sich zu durchaus nicht seltenen monosymptomatischen wie auch zu oligo- und polysymptomatischen Krankheitsbildern zusammensetzten.

[0084] Die nachbeschriebenen Wirkungen der Erfindung blieben davon unberührt.

[0085] Rein monosymptomatische Krankheitsbilder ergaben sich bei etwa drei bis fünf Prozent der Patienten (relative Häufigkeit monosymptomatischer Krankheitsbilder zwischen 2,9 und 5,3%).

[0086] Die statistische Auswertung erfolgte zum einen mit Hilfe des Student-t-Tests für unverbundene Stichproben.

[0087] Die Nullhypothese wurde dabei so formuliert, dass sie aufgrund der vorhandenen Daten wahrscheinlich abzulehnen, die Alternativhypothese wurde so gefasst, dass sie voraussichtlich anzunehmen war.

[0088] Die Nullhypothese $H(0)$ lautet demnach: Die neue Therapie (mit Diclofenac) ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

[0089] Mithin war die Alternativhypothese $H(A)$ wie folgt zu formulieren: Die neue Therapie (mit Diclofenac) ist der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

[0090] Diese Aussagen wurden jeweils für die Irrtumswahrscheinlichkeiten (Signifikanzniveaus) $\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$ sowie $\alpha = 0,001$ geprüft, so dass entsprechenden Testergebnisse als schwach signifikant ($\alpha = 0,05$), signifikant ($\alpha = 0,01$) oder hochsignifikant ($\alpha = 0,001$) bezeichnet werden.

[0091] Bezüglich nur qualitativ bekannter Werte (z. B. Symptom vorhanden oder nicht vorhanden oder Besserung vs. keine Besserung) kam der Vierfeldertest (2-Stichproben-Test, χ^2 -Häufigkeitstest für Vierfeldertafeln) als statistisches Testverfahren zur Anwendung, wobei ebenfalls auf dem $\alpha = 0,05$ -, $\alpha = 0,01$ - und $\alpha = 0,001$ -Signifikanzniveau geprüft wurde.

C.1.1. Therapeutische Anwendung von Diclofenac

a) Krankheitsdauer

[0092] Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei herkömmlicher Behandlung 7,05 Tage, bei Behandlung mit Diclofenac indes nur 4,05 Tage. Das Ergebnis ist statistisch hochsignifikant (s. Auswertung A1).

[0093] Wurden die Patienten angehalten, bereits bei den ersten Krankheitssymptomen mit einer herkömmlichen symptomatischen Therapie bzw. mit der Einnahme von Diclofenac zu beginnen, so verkürzte sich die durchschnittliche Krankheitsdauer auf 6,66 Tage in der Kontroll- und auf 3,24 Tage in der Experimentalgruppe.

[0094] Auch dieses Ergebnis ist statistisch hochsignifikant (s. Auswertung A2) und zeigt, dass durch entsprechende Applikation des Wirkstoffes Diclofenac die Krankheitsdauer im Verhältnis zur herkömmlichen Behandlung auf weniger als die Hälfte reduziert werden kann.

[0095] In einem weiteren Vergleich (s. Auswertung A3) wurden die Patienten der Versuchsgruppe angewiesen, so früh wie möglich nach Auftreten erster Krankheitssymptome, auf jeden Fall aber innerhalb von sechs bis acht Stunden, mit der Einnahme von Diclofenac zu beginnen, währenddessen die Patienten der Kontrollgruppe erst dann Diclofenac einnehmen sollten, wenn Krankheitssymptome schon vorhanden und ausgeprägt waren.

[0096] Es ließ sich (übereinstimmend mit dem vorbenannten Vergleich A2) bestätigen, daß die ohnehin durch Behandlung mit Diclofenac gegenüber herkömmlicher Therapie wesentlich (von ca. 7 auf ca. 4 Tage) verkürzte Krankheitsdauer durch möglichst frühzeitiger Behandlung mit der Erfindung nochmals um etwa 20 bis 25% (im vorliegenden Fall von 4,08 auf 3,11 Tage) verkürzen werden kann.

[0097] Auch hier konnte der statistische Beweis auf dem @ = 0,001-Niveau, also hochsignifikant, erbracht werden (s. Auswertung A3).

b) Fieber

[0098] Fieber war bei den mit Diclofenac behandelten Patienten im Verhältnis zu denen mit herkömmlicher Behandlung schwächer ausgeprägt oder überhaupt nicht vorhanden (statistisch signifikant auf @ = 0,01-Niveau, s. Auswertung B1).

[0099] Sofern die Patienten bereits bei den ersten Krankheitssymptomen, spätestens jedoch innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden nach deren Auftreten, herkömmlich bzw. mit Diclofenac behandelt wurden, war das zuvor beschriebene Ergebnis noch eindeutiger und statistisch hochsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit @ = 0,001, s. Auswertung B2).

[0100] Als schwache Ausprägung wurden in diesem Zusammenhang subfebrile Temperaturen gewertet (Körperkerntemperatur 37,1 bis 37,9°C). Als ausgeprägtes Symptom galten Körperkerntemperaturen gleich oder größer 38,0°C.

c) Allgemeinsymptome wie Frösteln, Schüttelfrost, Schweißausbrüche

[0101] Auch bei oft mit Fieber einhergehenden Allgemeinsymptomen wie Frösteln, Schüttelfrost und Schweißausbrüchen zeigte sich die Erfindung herkömmlicher Behandlung überlegen (s. Auswertung C1): Mit Diclofenac behandelte Patienten zeigten seltener Symptome resp. die Symptome waren weniger stark ausgeprägt (Signifikanzniveau @ = 0,01).

[0102] Das Ergebnis war besonders eindrucksvoll und statistisch hochsignifikant (@ = 0,001), wenn die Medikamenteneinnahme möglichst frühzeitig (innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Ausbruch der Krankheitssymptome) erfolgte (Auswertung C2).

d) Allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in Körperweichteilen

[0103] Diese Allgemeinsymptome eines grippalen Infekts ließen sich besonders gut mit Diclofenac behandeln.

[0104] Die Überlegenheit einer Therapie mit Diclofenac über herkömmliche Behandlungsmethoden ist statistisch hochsignifikant, und zwar unabhängig davon, ob die Therapie möglichst früh oder erst bei ausgeprägter Krankheitssymptomatik begonnen wurde (s. Auswertungen D1 und D2).

e) Kreislaufdysregulationsstörungen

[0105] Kreislaufdysregulationen im Zusammenhang mit und als Begleitsymptom von grippalen Infekten waren bei Behandlung mit der Erfindung schwach signifikant seltener resp. schwach signifikant geringer ausgeprägt als bei herkömmlicher Behandlung einer Erkältungskrankheit (Signifikanzniveau @ = 0,05).

[0106] Bei frühzeitiger Behandlung mit der Erfindung waren Kreislaufdysregulationsstörungen im Verhältnis zur herkömmlichen Therapie signifikant seltener bzw. signifikant geringer ausgeprägt (Irrtumswahrscheinlichkeit @ = 0,01, s. Auswertung E1 und Auswertung E2).

f) Husten

[0107] Die antitussive Wirkung von Diclofenac war erstaunlich gut sowie der herkömmlicher Behandlung eindeutig überlegen, und zwar sowohl in der Behandlung des sich erst entwickelnden als auch in der Therapie des bereits ausgebildeten Krankheitssymptoms „Husten“ (jeweils auf dem @ = 0,001-Signifikanzniveau, s. hierzu Auswertungen F1 und F2).

g) Bronchitis/Tracheitis

[0108] Auch eine Bronchitis (Tracheitis) in Zusammenhang mit einem grippalen Infekt lässt sich erfolgreicher mit der Erfindung als auf herkömmliche Art behandeln (auf dem $\alpha = 0,05$ -Niveau signifikant bei bereits ausgeprägter Symptomatik und auf dem $\alpha = 0,01$ -Niveau signifikant bei möglichst frühzeitigem Behandlungsbeginn, s. Auswertung G1 und Auswertung G2).

h) Pharyngitis/Laryngitis

[0109] Ebenfalls sprechen Pharyngitiden/Laryngitiden in Folge von Erkältungsinfekten statistisch signifikant besser auf Diclofenac an als auf eine herkömmliche Behandlung (Auswertung H1 und Auswertung H2).

i) Rhinitis

[0110] Bei frühzeitig mit Diclofenac behandelten Patienten entwickelte sich nur selten eine Rhinitis (hochsignifikante Überlegenheit der Behandlungsmethode gegenüber herkömmlicher Therapie – s. Auswertung I2).

[0111] Selbst wenn die Rhinitis-Symptomatik schon ausgeprägt vorhanden war, ließ sie sich mit Diclofenac signifikant besser behandeln als herkömmlich (Auswertung I1).

j) Konjunktivitis

[0112] Durch grippale Infekte hervorgerufene Konjunktividen sprachen auf die systemische Verabreichung von Diclofenac nicht besser an als auf die Verabreichung von (antibiotikahaltigen) Augentropfen (s. Auswertung J1 und J2).

[0113] Es wurde allerdings nicht überprüft (z. B. durch Abstrich), ob und wie oft eine bakterielle Superinfektion vorlag, die bekanntermaßen besonders gut auf Antibiotika anspricht.

[0114] Deshalb wäre sinnvoll, in klinischen Studien die lokale Applikation der Erfindung und ihre Wirkung im Verhältnis zur Anwendung herkömmlich eingesetzter, nicht Antibiotikahaltiger Augentropfen zu überprüfen.

k) Subjektiv empfundenes schweres Krankheitsgefühl

[0115] Nach jeweils eigener Einschätzung trat bei den mit Diclofenac behandelten Patienten ein schweres Krankheitsgefühl deutlich seltener auf als bei den herkömmlich behandelten.

[0116] Dieser Effekt verstärkte sich noch, wenn die Therapie bei beiden Patientengruppen möglichst frühzeitig begonnen wurde.

[0117] Die Ergebnisse sind jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,001$ hochsignifikant (s. Auswertung K1 und Auswertung K2).

l) Bettruhe

[0118] Bettruhe war bei mit Diclofenac behandelten Patienten signifikant seltener erforderlich als bei herkömmlicher Behandlung (s. Auswertung L1 und Auswertung L2).

[0119] Bei den Patienten indes, bei denen Bettruhe erforderlich war, dauerte diese im Durchschnitt bei den mit der Erfindung behandelten Patienten im Durchschnitt etwas länger als bei den herkömmlich behandelten (3,60 vs. 2,96 und 3,38 vs. 2,91 Tage; siehe Auswertung L3 und Auswertung L4).

[0120] Diese Ergebnis (verkürzte Dauer erforderlicher Bettruhe bei herkömmlicher Behandlung) ist gleichwohl statistisch nicht signifikant (Auswertungen L3 und L4).

m) Komplikationen

[0121] Sowohl bei den mit Diclofenac als auch bei den herkömmlich therapierten Probanden trat als einzige Komplikation je zweimal eine Sinusitis maxillaris auf. Diese war antibiotisch problemlos beherrschbar.

C.1.2. Anwendung von Diclofenac als Prophylaktikum

[0122] Ebenfalls wurde entdeckt und ist Gegenstand vorliegender Erfindung, dass Diclofenac mit großem Erfolg auch zur Prophylaxe grippaler Infekte eingesetzt werden kann.

[0123] Während einer „Grippe“-Epidemie (epidemische Verbreitung grippaler Infekte) wurden jeweils 60 gesunde Probanden einer Experimental- bzw. einer Kontrollgruppe zugeteilt, während einer späteren Epidemie wurden 65 gesunde Probanden einer Experimentalgruppe und 60 ebenfalls gesunde Probanden einer Kontrollgruppe zugewiesen.

[0124] Die Probanden der beiden Experimentalgruppen wurden jeweils prophylaktisch behandelt, und zwar zwei Wochen lang mit 150 mg Diclofenac pro die per os. Die Teilnehmer der beiden Kontrollgruppen erhielten keine Medikamente.

[0125] Während der ersten Epidemie wurde die Erfindung prophylaktisch in Gestalt eines schnell freisetzen- den Präparates, während der zweiten Epidemie prophylaktisch in retardierter Form verabreicht.

[0126] Ansonsten galten die allgemeinen Ein- und Ausschluss- sowie Auswertungskriterien, wie diese zuvor unter C. (Ausführliche Deskription der Erfindung) und C.1. (Ergebnisse und statistische Auswertung) beschrieben sind.

[0127] Statistisch hochsignifikant ließ sich nachweisen (Auswertung P1 und Auswertung P2), dass bei den mit der Erfindung behandelten Probanden eine Erkältungskrankheit entschieden seltener auftrat als bei den unbehandelten.

[0128] Mithin kann die Erfindung auch prophylaktisch und zur Senkung des Risikos, an einem grippalen Infekt zu erkranken, eingesetzt werden.

C.1.3. Orale vs. parenterale Applikation der Erfindung

[0129] Von Interesse sind weiterhin Unterschiede hinsichtlich Wirkung und Wirkungseintritt bei oraler versus parenteraler Applikation der Erfindung resp. bei Darreichung als Tabletten oder Kapseln bzw. in Form von i. m. Injektionen.

[0130] Zu diesem Zweck wurden die Patienten, die parenteral (durch i. m. Injektionen) mit der Erfindung behandelt wurden, mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, welchen Diclofenac oral verabreicht wurde, und zwar in Form von solchen Tabletten/Kapseln/Dragees, die den Wirkstoff schnell freisetzen.

[0131] Die Erfindung wurde in beiden Gruppen äquidosal (3 × 50 mg täglich) verabreicht.

[0132] Die Probanden beider Gruppen wurden gebeten, sich der Behandlung möglichst bald nach Auftreten erster Krankheitssymptome zu unterziehen.

[0133] Bei i. m. Applikation dauerte es durchschnittlich etwa 1,5 Stunden bis zum Wirkungseintritt, bei oraler Verabreichung von Diclofenac mit ca. 3,1 Stunden ungefähr doppelt so lang (s. Auswertung Q1).

[0134] Hinsichtlich der Wirkung selbst ließ sich keine geringere Ausprägung der Krankheitssymptome bei parenteraler Verabreichung feststellen (s. Auswertung Q2).

[0135] Da die allgemeinen Nebenwirkungen und Risiken intramuskulärer Injektionen gelten (insbesondere vergleichsweise schmerzhafte Verabreichung und erhöhte Komplikationsgefahr) und weil daraus auch eine geringere Compliance der Patienten resultiert, sollte die parenterale Verabreichung der Erfindung Einzelfällen vorbehalten bleiben. Eine entsprechende Indikation kann beispielsweise dann vorliegen, wenn Patienten aufgrund ihrer Krankheitssymptome (z. B. ausgeprägte Weichteilschmerzen) auf möglichst schnelle Symptomfreiheit drängen.

C.2. Kasuistiken

[0136] Die vorbeschriebenen Ergebnisse und deren statistische Auswertung sind so eindeutig und signifikant, dass sich zusätzliche Belege für Wirkung und Bedeutung der Erfindung fast erübrigen.

[0137] Gleichwohl sollen die folgenden Kasuistiken (beispielhaft für alle Einzelfallbeobachtungen) angeführt werden. Deshalb, weil sie die Untersuchungsergebnisse veranschaulichen und dadurch deren praktische Bedeutung noch deutlicher zum Ausdruck bringen. Und auch deshalb, weil sie wichtige Befunde dokumentieren, die nur an einzelnen Patienten erhoben werden konnten.

[0138] Deren Zahl so klein war, dass eine statistisch signifikante Auswertung nicht möglich ist.

[0139] Und deren Zahl aus den unterschiedlichsten Gründen gering blieb, beispielsweise, weil den meisten Patienten Sinn und Zweck ungeliebter Applikationsformen (z. B. Verabreichung der Erfindung in Form von Suppositorien) nicht zu vermitteln war.

[0140] Demgemäss wurden insgesamt 80 Einzelfälle eines grippalen Infekts analysiert und dokumentiert (einschließlich der vom Erfinder durchgeführten Selbstversuche).

[0141] 8 davon werden im Folgenden als Kasuistiken vorgestellt.

Fall 1:

Patient männlich, 43 Jahre alt. Keine chronischen Krankheiten, keine Dauermedikation.

[0142] Tag 1 der Erkrankung: Plötzliches nächtliches Auftreten von Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, verstopfter Nase und allgemeinem Krankheitsgefühl. Subfebrile Temperatur (37,8°C).

Am kommenden Morgen, ca. 5 Stunden nach Wahrnehmung der ersten Symptome, einmalige Einnahme von 50 mg Diclofenac per os.

Ca. zweieinhalb Stunden später Symptomfreiheit außer noch leichtem Kribbeln in der Nase. Normale Körpertemperatur.

Keine weitere Medikamenteneinnahme.

[0143] Tag 2: Morgens erneutes und verstärktes Auftreten der Krankheitssymptome des ersten Tages.

Starke Schluckbeschwerden, ausgeprägte Rhinitis, Druckgefühl im Bereich der Kieferhöhlen beidseits. Fieber 38,6°C, starkes Frösteln, Schüttelfrost.

Erneute Einnahme von Diclofenac, jetzt in einer Dosierung von dreimal täglich 50 mg per os.

[0144] Tag 3: Schluckbeschwerden geringer, ebenfalls Druckgefühl im Bereich der Nasennebenhöhlen weniger stark ausgeprägt. Kein Fieber mehr, keine Allgemeinsymptome wie Frösteln und Schüttelfrost.

Einnahme von Diclofenac dreimal täglich 50 mg per os.

[0145] Tag 4: Noch leichtes Druckgefühl im Bereich der Sinus maxillares beiderseits. Sonst beschwerdefrei.

Einnahme von Diclofenac wie für Tag 2 und 3 vorgeschrieben.

[0146] Tag 5: Patient beschwerdefrei. Keine weitere Einnahme von Diclofenac,

Kurze Epikrise: Sofortiges Ansprechen des Patienten auf die Erfindung, Beschwerdefreiheit schon nach wenigen Stunden.

Vermutung, dass die Erfindung zu früh abgesetzt wurde und es deshalb zu einem Rezidiv des grippalen Infekts kam.

Schlussfolgerung: Auch bei Beschwerdefreiheit nach nur einmaliger Gabe der Erfindung sollte Diclofenac für einige Zeit weiterhin eingenommen werden, um ein Rezidiv zu vermeiden.

Fall 2:

[0147] Patient männlich, 46 Jahre alt. Grenzwertige arterielle Hypertonie, bisher nicht medikamentös behandelt (und deshalb – obwohl Hypertonus Ausschlusskriterium für Therapie mit Diclofenac, s. Kontraindikationen C. – dennoch mit der Erfindung behandelt).

[0148] Keine sonstigen Grunderkrankungen, keine Dauermedikation.

[0149] Tag 1 der Erkrankung: Morgens innerhalb weniger Stunden und aus Wohlbefinden heraus Ausbildung eines starken, trockenen Hustens. Subfebrile Temperatur (37,9°C). Frösteln. Stark ausgeprägtes allgemeines Krankheitsgefühl. Schluckbeschwerden.

Einnahme von 50 mg Diclofenac per os. Subjektiv empfundene Besserung des Zustandes nach etwa 3 Stunden. Weiter Einnahme von 50 mg oral sechs Stunden nach der ersten Verabreichung. Am Abend des ersten Tages beschwerdefrei.

[0150] Die Erfindung wird dennoch weiterhin in einer Dosierung von dreimal täglich 50 mg eingenommen.

[0151] Tag 2: Patient weiterhin beschwerdefrei Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

[0152] Tag 3: Keine Beschwerden. Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

[0153] Tag 4: Keine Beschwerden. Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

[0154] Tag 5: Patient weiterhin beschwerdefrei. Absetzen von Diclofenac.

Der Patient bleibt beschwerdefrei, es kommt nicht zu einem Rezidiv.

Kurze Epikrise: Patient spricht innerhalb nur weniger Stunden auf die Erfindung an und ist noch am Abend des ersten Krankheitstages beschwerdefrei. Erfindung wird dennoch weiter appliziert, es kommt zu keinem Rezidiv des grippalen Infekts.

Schlussfolgerung: Die zuvor geäußerte Vermutung, dass ein Rezidiv durch die weitere Gabe von Diclofenac verhindert werden kann, hat sich hier als richtig herausgestellt.

Wertung und Konsequenzen:

[0155] Manche Patienten sind schon nach ein- oder zweimaliger Einnahme der Erfindung beschwerdefrei.

[0156] Der zuvor gefolgerte Schluss, dass für diese Fälle ein Rezidiv durch die weitere Gabe von Diclofenac verhindert werden kann, hat sich in einer ganzen Reihe von Einzelfallbeobachtungen bestätigt.

[0157] Deshalb sollte auch dann, wenn bereits kurze Zeit nach Einnahme der Erfindung keine Beschwerden mehr vorhanden sind, die Erfindung – diesen Einzelfallbeobachtungen entsprechend – etwa zwei bis drei Tage weiterhin eingenommen werden.

Fall 3:

[0158] Patient weiblich, 33 Jahre alt. Chronisch rezidivierende Gastritis, im akuten Stadium jeweils mit Protonenpumpenhemmern behandelt. Keine sonstigen chronischen oder akuten Erkrankungen.

[0159] Tag 1 der Erkrankung: Während einer „Grippe“-Epidemie aus voller Gesundheit heraus plötzlich besonders stark ausgeprägtes allgemeines Krankheits- und schweres Erschöpfungsgefühl. Keine sonstigen Symptome eines sog. Erkältungsinfekts.

Patientin begibt sich sofort in ärztliche Behandlung. Verdachtsdiagnose: grippaler Infekt.

Wegen der chronisch rezidivierenden Gastritis Verabreichung von 50 mg Diclofenac als Suppositorium. Nach ca. zwei Stunden deutliche Besserung des Beschwerdebildes.

Nach ca. sechs Stunden Verabreichung weiterer 50 mg Diclofenac als Suppositorium.

Am Abend desselben Tages (ca. zwölf Stunden nach Auftreten erster Symptome und etwa neun Stunden nach Erstverabreichung von Diclofenac) keine Beschwerden mehr.

Die Erfindung wird weiterhin dreimal pro Tag als Suppositorium in einer Einzeldosis von jeweils 50 mg verabreicht (150 mg pro Tag).

[0160] Tage 2–4 der Erkrankung: Patientin beschwerdefrei. Therapeutisches Regime wie vorbeschrieben. Nach 4 Tagen Absetzen der Medikation.

Kurze Epikrise: Monosymptomatisches Auftreten eines grippalen Infekts lediglich in Form allgemeinen Krankheitsgefühls. Peranale Verabreichung der Erfindung wegen vorbestehender chronischer Gastritis. Beschwerdefreiheit innerhalb eines halben Tages.

Schlussfolgerung: Etwas schnellerer Wirkungseintritt bei perianaler als bei oraler Verabreichung (nach ca. zwei vs. durchschnittlich etwa drei Stunden bei Patienten, denen Diclofenac oral appliziert wurde – s. Auswertung Q1). Auch bei monosymptomatischem Krankheitsbild eines grippalen Infektes und bei Applikation als Suppositorium hervorragende therapeutische Wirkung der Erfindung.

Fall 4:

Patient weiblich, 56 Jahre alt. Anamnestisch Diabetes mellitus, chron. rezid. Gastritis. Medikamentös mit oralen Antidiabetica behandelt.

[0161] Tag 1 der Behandlung: Starker Husten seit mehreren Tagen. Keine sonstigen Symptome. Grippale Infekte mit sehr unterschiedlicher Symptomatik und unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen zu dieser Zeit epidemisch verbreitet.

Nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (anamnestisch, körperliche Untersuchung, Röntgenaufnahme) Behandlung als grippaler Infekt und mit der Erfindung. Applikation der Erfindung in Form von Suppositorien und in der üblichen Dosis von 150 mg täglich. Wirkungseintritt ca. zwei Stunden nach Verabreichung des ersten Suppositoriums.

[0162] Tag 2 der Behandlung: Husten wesentlich gebessert, keine sonstigen Krankheitssymptome.

[0163] Tag 3 der Behandlung: Kaum noch Husten. Sonst o. p. B.

[0164] Tag 4 der Behandlung: Gegen Abend des vierten Tages Patientin beschwerdefrei. Absetzen der Medikation.

Kurze Epikrise: Monosymptomatisches Auftreten eines grippalen Infektes lediglich in Form von Husten. Wegen entsprechender Gastritis-Anamnese der Patientin Applikation der Erfindung als Suppositorien. Trotz bereits voll ausgeprägten Krankheitsbildes rasche Besserung des Befundes. Keine Nebenwirkungen der Erfindung. Schlussfolgerung: Wirkung von Suppositorien der einer oralen Anwendung von Diclofenac (wie diese zuvor beschrieben) vergleichbar.

Wertung und Konsequenzen:

[0165] Der Wirkungseintritt erfolgt bei der Verabreichung von Suppositorien wohl etwas schneller als bei oraler Applikation.

[0166] Die Wirkung der Erfindung selbst scheint bei beiden Applikationsformen vergleichbar.

[0167] Auch bei monosymptomatischem Krankheitsbild wirkt die Erfindung ausgesprochen gut.

Fall 5:

Patient weiblich, 38 Jahre alt. Keine chronische Krankheiten, keine Einnahme von Medikamenten.

[0168] Tag 1 der Erkrankung: Schweres, sich innerhalb nur weniger Stunden entwickelndes allgemeines Krankheitsgefühl. Starke Weichteilschmerzen, insbesondere in den Beinen. Gering ausgeprägter Husten, leichte Schluckbeschwerden. Perorale Einnahme von 3 × 50 mg Diclofenac pro Tag.

[0169] Tag 2; Gegen Abend des 2. Tages kein Husten und keine Schluckbeschwerden mehr. Allgemeines Krankheitsgefühl zwar gebessert, jedoch noch ausgeprägt vorhanden. Weichteilschmerzen in den Beinen werden als "schier unerträglich" beschrieben. Patient wird gebeten, besonders schmerzende Weichteile mehrmals täglich mit einem Diclofenac-Gel einzureiben.

[0170] Tag 3: Patient berichtet, bereits nach erster lokaler Applikation der Erfindung Weichteilschmerzen als viel geringer empfunden zu haben. Allgemeines Krankheitsgefühl wesentlich gebessert. Weiterhin orale und lokale Applikation von Diclofenac.

[0171] Tag 4: Systemische und lokale Behandlung kann aufgrund Beschwerdefreiheit am Abend des vierten Krankheits- und Behandlungstages abgesetzt werden. Kurze Epikrise: Relativ symptomarmes Krankheitsbild mit jedoch stark ausgeprägtem Krankheitsgefühl und schweren Weichteilschmerzen, wie diese im Zusammenhang mit grippalen Infekten häufig anzutreffen sind. Verabreichung der Erfindung systemisch und topisch mit gutem Erfolg. Schlussfolgerung: Bei entsprechender Symptomatik kann zusätzlich zur systemischen durchaus auch die lokale Applikation von Diclofenac in der Behandlung eines grippalen Infektes angezeigt sein. Bei ausgepräg-

ten Weichteilschmerzen ist Einzelfallbeobachtungen zufolge die lokale Applikation Diclofenac-haltiger Salben/Gels anzuraten.

Fall 6 (Selbstversuch des Erfinders):

Patient männlich, keine Vorerkrankungen

[0172] Tag 1 der Erkrankung: Aus voller Gesundheit und innerhalb weniger Stunden Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Heiserkeit. Stark ausgeprägte Konjunktivitis beide Augen, links stärker als rechts. Allgemeines Krankheitsgefühl.

Peroral Einnahme von 3 × 50 mg Diclofenac täglich, beginnend ca. 2 Stunden nach Auftreten vorbeschriebener Symptome.

[0173] Tag 2: Grippaler Infekt insgesamt gebessert, Konjunktivitis jedoch noch stärker ausgeprägt als am Tag zuvor.

Applikation Diclofenac-haltiger Augentropfen, dreimal täglich jeweils ein Tropfen in jedes Auge.

[0174] Tag 3: Konjunktivitis beidseits gebessert, sonst beschwerdefrei.

[0175] Tag 4: Am Abend des vierten Krankheitstages völlig beschwerdefrei. Absetzen der oralen Medikation.

[0176] Tag 5: Weiterhin beschwerdefrei. Am Abend des fünften Tages auch Absetzen der lokalen Applikation. Kurze Epikrise: Grippaler Infekt mit stark ausgeprägter Konjunktivitis. (Weil Anwendung Diclofenac-haltiger Augentropfen in der allgemeinärztlichen Praxis unüblich und aufgrund dadurch fehlender Erfahrungen pro salute aegroti nur im Selbstversuch) zusätzlich zur systemischen auch lokale Verabreichung von Diclofenac in Form Diclofenac-haltiger Augentropfen. Daraufhin prompte Besserung.

Schlussfolgerungen: Bei lokaler Anwendung der Erfindung sehr guter Heilungserfolg auch am Auge.

Wertung und Konsequenzen:

[0177] Eine Reihe von Einzelfallbeobachtungen zeigt, dass in der Behandlung grippaler Infekte zusätzlich zur systemischen eine topische Anwendung der Erfindung indiziert sein kann. Sehr gute Heilungserfolge durch die zusätzliche lokale Anwendung waren bei ausgeprägten Weichteilschmerzen und Bindehautentzündungen zu beobachten.

Fall 7 (Selbstversuch des Erfinders und seines Ehepartners):

Patient männlich und Patient weiblich. Keine Vorerkrankungen.

[0178] Tag 1 der Erkrankung: Die Probanden erkranken fast gleichzeitig mit den Symptomen eines grippalen Infektes.

Beide klagen insbesondere über Husten und schweres allgemeines Krankheitsgefühl, der weibliche Proband zusätzlich über Heiserkeit und Schluckbeschwerden,

Beide Patienten erhalten täglich 200 mg der Erfindung per os, die Patientin in Form eines schnell wirkenden Präparates (viermal täglich 50 mg), der Patient in Form eines Retardpräparates (zweimal täglich 100 mg).

Die erste Einnahme der Erfindung erfolgt unmittelbar nach Auftreten der Krankheitssymptome.

Bei der Patientin zeigt sich eine Besserung der Beschwerden nach etwa zwei, beim Patienten nach etwa dreieinhalb Stunden.

Die Patientin hat am Abend des ersten Krankheits- und Behandlungstages außer einem geringem allgemeinem Krankheitsgefühl und leichtem Husten kaum noch Beschwerden. Beim Patienten sind die Krankheitssymptome insgesamt noch wesentlich stärker ausgeprägt.

[0179] Tag 2: Beide Patienten gegen Abend des zweiten Tages fast beschwerdefrei. Therapeutisches Regime unverändert.

[0180] Tag 3: Beide Probanden beschwerdefrei. Therapie unverändert

[0181] Tag 4: Weiterhin Beschwerdefreiheit. Absetzen der Therapie.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Kurze Epikrise: Wirkungseintritt und Minderung der Beschwerden bei schnell freisetzendem Präparat früher als bei retardiertem. Im weiteren Verlauf der Erkrankung Wirkung der Erfindung unabhängig von der Darreichungsform.

Schlussfolgerung: Zu Beginn der Behandlung eines grippalen Infekts mit oralen Formen der Erfindung sollten eher schnell freisetzende Präparate verabreicht werden, später können (aus Gründen der Compliance – seltenere Einnahme erforderlich) retardierte Formen indiziert sein.

Wertung und Konsequenzen:

[0182] Die Wirkung der Erfindung stimmt überein bei verschiedenen Darreichungsformen (z. B. oral, anal, parenteral, systemisch oder topisch) und bei unterschiedlichen Verabreichungsformen (beispielsweise als Suppositorien, Injektionen, Tropfen, Salbe/Gel, Tabletten/Kapseln/Dragees, gleich ob schnell freisetzend oder retardiert wirkend).

[0183] Der Wirkungseintritt ist abhängig von Darreichungs- und Verabreichungsform unterschiedlich; deshalb sollten die Möglichkeiten unterschiedlicher Darreichung und Verabreichung ins therapeutische Regime einbezogen werden.

Fall 8:

Patient männlich, 57 Jahre alt. Bekanntes chronisches Wirbelsäulensyndrom. Sonst o. p. B.

[0184] Tag 1 der Erkrankung: Innerhalb weniger Stunden voll ausgeprägtes Krankheitsbild eines grippalen Infektes mit subfebriler Temperatur (37,8°C), Frösteln und Schweißausbrüchen, mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Husten, Schluckbeschwerden und Rhinitis.

Ca. drei Stunden nach erster Einnahme von 50 mg Diclofenac per os Besserung des Krankheitsbildes, jedoch bereits etwa zweieinhalb Stunden nach Verabreichung von Diclofenac krampfartige Unterbauchschmerzen und Durchfall als Nebenwirkung der Erfindung.

Verabreichung von Butylscopolamin (Buscopan), 3 × 10 mg pro Tag. Nebenwirkungen daraufhin geringer. Behandlung mit Diclofenac in der üblichen Dosierung (3 × 50 mg pro die) wird fortgesetzt.

[0185] Tag 2 der Erkrankung: Wegen der beschriebenen Nebenwirkung werden die Erfindung und Butylscopolamin wie vorbeschrieben verabreicht.

Subjektiv werden keine Nebenwirkungen mehr empfunden.

Grippaler Infekt: Beschwerden gebessert.

[0186] Tag 3 der Erkrankung: Weiterhin keine Nebenwirkungen mehr. Absetzen von Butylscopolamin.

Patient auch nach Absetzen des Butylscopolamins bezüglich vorbeschriebener Nebenwirkungen beschwerdefrei.

Diclofenac wird weiterhin in benannter Dosis verabreicht.

Grippaler Infekt: Beschwerden weiter gebessert, normale Körpertemperatur, kaum noch allgemeines Krankheitsgefühl und Husten, Schluckbeschwerden und Rhinitis nur noch gering ausgeprägt.

[0187] Tag 4 der Erkrankung Gegen Abend des vierten Tages ist der Patient beschwerdefrei.

Auch Diclofenac kann nun abgesetzt werden.

Kurze Epikrise: Bekannte gute Wirkung von Diclofenac auch bei vollausgeprägtem Krankheitsbild. Nebenwirkungen der Erfindung (Unter-)Bauchbeschwerden und Durchfall. Dem kann durch die Gabe von Butylscopolamin abgeholfen werden

Schlussfolgerung: Bei diesbezüglich empfindlichen Patienten sollte ggf. auch die prophylaktische Gabe von Butylscopolamin erwogen werden.

Wertung und Konsequenzen:

[0188] Sowohl in den durchgeführten Studien als auch bei der Beobachtung von Einzelfällen waren – übereinstimmend mit vorbeschriebener Kasuistik – Nebenwirkungen der Erfindung selten.

[0189] Meist traten diese als Magen-Darm-Beschwerden auf.

[0190] Zur Validierung dieser Beobachtung sind indes breit angelegte Studien mit entsprechend hohen Probanden-Zahlen erforderlich, ggf. auch zur Beantwortung der Frage, ob bei diesbezüglich empfindlichen Patienten Mittel zur Verhinderung von Nebenwirkungen bereits prophylaktisch verabreicht werden sollten.

D. Statistiken und statistische Auswertungen

D.1. Übersicht

Auswertung A1: Durchschnittliche Krankheitsdauer

Auswertung A2:

Durchschnittliche Krankheitsdauer bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung A3:

Durchschnittliche Krankheitsdauer bei möglichst frühzeitiger Verabreichung von Diclofenac vs. Verabreichung erst bei bereits ausgeprägten Krankheitssymptomen

Auswertung B1: Fieber

Auswertung B2:

Fieber bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung C1: Allgemeinsymptome (1)

Auswertung C2:

Allgemeinsymptome (1) bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung D1: Allgemeinsymptome (2)

Auswertung D2:

Allgemeinsymptome (2) bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung E1: Kreislaufdysregulation

Auswertung E2:

Kreislaufdysregulation bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung F1: Husten

Auswertung F2:

Husten bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung G1: Tracheitis/Bronchitis

Auswertung G2:

Tracheitis/Bronchitis bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung H1: Pharyngitis/Laryngitis

Auswertung H2:

Pharyngitis/Laryngitis bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung I1: Rhinitis

Auswertung I2:

Rhinitis bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung J1: Konjunktivitis

Auswertung J2:

Konjunktivitis bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung K1: Schweres Krankheitsgefühl

Auswertung K2:

Schweres Krankheitsgefühl bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung L1: Bettruhe

Auswertung L2:

Bettruhe bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung L3: Durchschnittliche Dauer der Bettruhe

Auswertung L4: Durchschnittliche Dauer der Bettruhe bei möglichst frühzeitiger Therapie

Auswertung P1: Prophylaxe mit Diclofenac (1)

Auswertung P2: Prophylaxe mit Diclofenac (2)

Auswertung Q1: Wirkungseintritt bei oraler vs. parenteraler Applikation von Diclofenac

Auswertung Q2: Subjektiv empfundenes Krankheitsgefühl bei möglichst frühzeitiger oraler vs. parenteraler Applikation von Diclofenac

D.2. Tabellen und Auswertungen

Auswertung A1:

Durchschnittliche Krankheitsdauer

[0191]

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Herkömmlich behandelte Patienten
(Kontrollgruppe)

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	7	7,0476	0,0023
2	7	7,0476	0,0023
3	8	7,0476	0,9070
4	5	7,0476	4,1927
5	4	7,0476	9,2880
6	8	7,0476	0,9070
7	7	7,0476	0,0023
8	7	7,0476	0,0023
9	7	7,0476	0,0023
10	7	7,0476	0,0023
11	8	7,0476	0,9070
12	5	7,0476	4,1927
13	8	7,0476	0,9070
14	4	7,0476	9,2880
15	7	7,0476	0,0023
16	7	7,0476	0,0023
17	8	7,0476	0,9070
18	8	7,0476	0,9070
19	6	7,0476	1,0975
20	9	7,0476	3,8118
21	5	7,0476	4,1927
22	7	7,0476	0,0023
23	7	7,0476	0,0023
24	9	7,0476	3,8118
25	6	7,0476	1,0975
26	6	7,0476	1,0975
27	5	7,0476	4,1927
28	7	7,0476	0,0023
29	8	7,0476	0,9070
30	7	7,0476	0,0023
31	7	7,0476	0,0023
32	7	7,0476	0,0023
33	8	7,0476	0,9070
34	8	7,0476	0,9070
35	7	7,0476	0,0023
36	7	7,0476	0,0023
37	6	7,0476	1,0975
38	7	7,0476	0,0023
39	5	7,0476	4,1927
40	8	7,0476	0,9070
41	5	7,0476	4,1927

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

42	6	7,0476	1,0975
43	6	7,0476	1,0975
44	7	7,0476	0,0023
45	7	7,0476	0,0023
46	9	7,0476	3,8118
47	7	7,0476	0,0023
48	8	7,0476	0,9070
49	7	7,0476	0,0023
50	8	7,0476	0,9070
51	9	7,0476	3,8118
52	8	7,0476	0,9070
53	7	7,0476	0,0023
54	8	7,0476	0,9070
55	9	7,0476	3,8118
56	7	7,0476	0,0023
57	7	7,0476	0,0023
58	6	7,0476	1,0975
59	7	7,0476	0,0023
60	9	7,0476	3,8118
61	8	7,0476	0,9070
62	7	7,0476	0,0023
63	8	7,0476	0,9070
	444		88,8571

Mit Diclofenac behandelte Patienten
(Experimentalgruppe)

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	4	4,0462	0,0021
2	5	4,0462	0,9098
3	3	4,0462	1,0944
4	4	4,0462	0,0021
5	4	4,0462	0,0021
6	3	4,0462	1,0944
7	4	4,0462	0,0021
8	4	4,0462	0,0021
9	5	4,0462	0,9098
10	3	4,0462	1,0944
11	3	4,0462	1,0944
12	4	4,0462	0,0021
13	4	4,0462	0,0021
14	6	4,0462	3,8175
15	4	4,0462	0,0021
16	4	4,0462	0,0021
17	5	4,0462	0,9098

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

18	4	4,0462	0,0021
19	3	4,0462	1,0944
20	4	4,0462	0,0021
21	3	4,0462	1,0944
22	4	4,0462	0,0021
23	3	4,0462	1,0944
24	4	4,0462	0,0021
25	4	4,0462	0,0021
26	4	4,0462	0,0021
27	5	4,0462	0,9098
28	4	4,0462	0,0021
28	5	4,0462	0,9098
30	4	4,0462	0,0021
31	3	4,0462	1,0944
32	6	4,0462	3,8175
33	4	4,0462	0,0021
34	4	4,0462	0,0021
35	6	4,0462	3,8175
36	3	4,0462	1,0944
37	4	4,0462	0,0021
38	3	4,0462	1,0944
39	4	4,0462	0,0021
40	7	4,0462	8,7252
41	4	4,0462	0,0021
42	4	4,0462	0,0021
43	5	4,0462	0,9098
44	3	4,0462	1,0944
45	4	4,0462	0,0021
46	4	4,0462	0,0021
47	3	4,0462	1,0944
48	5	4,0462	0,9098
49	4	4,0462	0,0021
50	4	4,0462	0,0021
51	6	4,0462	3,8175
52	4	4,0462	0,0021
53	3	4,0462	1,0944
54	4	4,0462	0,0021
55	3	4,0462	1,0944
56	4	4,0462	0,0021
57	4	4,0462	0,0021
58	3	4,0462	1,0944
59	4	4,0462	0,0021
60	4	4,0462	0,0021
61	3	4,0462	1,0944

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

62	5	4,0462	0,9098
63	4	4,0462	0,0021
64	4	4,0462	0,0021
65	4	4,0462	0,0021
	263		48,8615

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K)$ =	7,0476
Mittelwert Experimentalgruppe $y(E)$ =	4,0462
durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E)$ =	3,0015
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s. Tab.) =	88,8571
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s. Tab.) =	48,8615

$$\text{Varianz } s^2 = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} = \frac{137,7187}{126} = 1,09300541$$

$$\text{Standardabweichung } s = \text{Wurzel aus Varianz } s^2 = 1,0455$$

Mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ =
 Standardabweichung $s \times$
 Wurzel aus
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe/
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe \times Studienteilnehmer Experimentalgruppe

$$\text{mittlerer Fehler der Differenz } s(d) = 0,1848$$

$$\text{Testgröße } t = d:s(d) = 16,2417$$

[0192] Die Nullhypothese $H(0)$ lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer nicht, ist also der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

[0193] Die Alternativhypothese $H(A)$ lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer, ist also der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

[0194] Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese $H(A)$ angenommen.
 (Nk: Teilnehmer Kontrollgruppe; Na: Teilnehmer Experimentalgruppe)
 $t = 16,2417 >$ als Tabellenwert für 126 Freiheitsgrade auf 0.001-Signifikanzniveau.

[0195] Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit eine Verkürzung der Krankheitsdauer durch Diclofenac.

Auswertung A2:

Durchschnittliche Krankheitsdauer bei möglichst frühzeitiger Verabreichung der herkömmlichen Medikation in der Kontrollgruppe bzw. von Diclofenac in der Experimentalgruppe

[0196]

Herkömmlich behandelte Patienten (Kontrollgruppe)

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	6	6,6613	0,4373
2	7	6,6613	0,1147
3	7	6,6613	0,1147

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

4	5	6,6613	2,7599
5	4	6,6613	7,0825
6	7	6,6613	0,1147
7	7	6,6613	0,1147
8	6	6,6613	0,4373
9	7	6,6613	0,1147
10	7	6,6613	0,1147
11	8	6,6613	1,7921
12	5	6,6613	2,7599
13	7	6,6613	0,1147
14	4	6,6613	7,0825
15	7	6,6613	0,1147
16	7	6,6613	0,1147
17	7	6,6613	0,1147
18	8	6,6613	1,7921
19	5	6,6613	2,7599
20	8	6,6613	1,7921
21	5	6,6613	2,7599
22	5	6,6613	2,7599
23	7	6,6613	0,1147
24	8	6,6613	1,7921
25	6	6,6613	0,4373
26	6	6,6613	0,4373
27	5	6,6613	2,7599
28	7	6,6613	0,1147
29	8	6,6613	1,7921
30	6	6,6613	0,4373
31	7	6,6613	0,1147
32	6	6,6613	0,4373
33	8	6,6613	1,7921
34	8	6,6613	1,7921
35	6	6,6613	0,4373
36	7	6,6613	0,1147
37	6	6,6613	0,4373
38	7	6,6613	0,1147
39	5	6,6613	2,7599
40	7	6,6613	0,1147
41	5	6,6613	2,7599
42	6	6,6613	0,4373
43	6	6,6613	0,4373
44	6	6,6613	0,4373
45	7	6,6613	0,1147
46	7	6,6613	0,1147
47	6	6,6613	0,4373

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

48	8	6,6613	1,7921
49	7	6,6613	0,1147
50	8	6,6613	1,7921
51	7	6,6613	0,1147
52	8	6,6613	1,7921
53	7	6,6613	0,1147
54	8	6,6613	1,7921
55	8	6,6613	1,7921
56	7	6,6613	0,1147
57	7	6,6613	0,1147
58	6	6,6613	0,4373
59	7	6,6613	0,1147
60	9	6,6613	5,4696
61	7	6,6613	0,1147
62	7	6,6613	0,1147
	413		71,8871

Mit Diclofenac behandelte Patienten
(Experimentalgruppe)

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	4	3,2419	0,5747
2	4	3,2419	0,5747
3	3	3,2419	0,0585
4	4	3,2419	0,5747
5	3	3,2419	0,0585
6	3	3,2419	0,0585
7	3	3,2419	0,0585
8	2	3,2419	1,5424
9	4	3,2419	0,5747
10	3	3,2419	0,0585
11	3	3,2419	0,0585
12	2	3,2419	1,5424
13	4	3,2419	0,5747
14	3	3,2419	0,0585
15	3	3,2419	0,0585
16	4	3,2419	0,5747
17	3	3,2419	0,0585
18	3	3,2419	0,0585
19	3	3,2419	0,0585
20	2	3,2419	1,5424
21	3	3,2419	0,0585
22	3	3,2419	0,0585
23	3	3,2419	0,0585
24	3	3,2419	0,0585

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

25	4	3,2419	0,5747
26	3	3,2419	0,0585
27	4	3,2419	0,5747
28	4	3,2419	0,5747
28	2	3,2419	1,5424
30	4	3,2419	0,5747
31	3	3,2419	0,0585
32	4	3,2419	0,5747
33	4	3,2419	0,5747
34	4	3,2419	0,5747
35	3	3,2419	0,0585
36	3	3,2419	0,0585
37	4	3,2419	0,5747
38	3	3,2419	0,0585
39	2	3,2419	1,5424
40	3	3,2419	0,0585
41	4	3,2419	0,5747
42	3	3,2419	0,0585
43	4	3,2419	0,5747
44	3	3,2419	0,0585
45	3	3,2419	0,0585
46	2	3,2419	1,5424
47	3	3,2419	0,0585
48	3	3,2419	0,0585
49	4	3,2419	0,5747
50	4	3,2419	0,5747
51	3	3,2419	0,0585
52	3	3,2419	0,0585
53	3	3,2419	0,0585
54	2	3,2419	1,5424
55	3	3,2419	0,0585
56	4	3,2419	0,5747
57	4	3,2419	0,5747
58	3	3,2419	0,0585
59	4	3,2419	0,5747
60	4	3,2419	0,5747
61	3	3,2419	0,0585
62	3	3,2419	0,0585
	201		25,3710

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K)$ =	6,6613
Mittelwert Experimentalgruppe $y(E)$ =	3,2419
durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E)$ =	3,4194
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s. Tab.) =	71,8871
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s. Tab) =	25,3710

$$\text{Varianz } s^2 = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} = \frac{97,2581}{122} = 0,79719725$$

$$\text{Standardabweichung } s = \text{Wurzel aus Varianz } s^2 = 0,8929$$

$$\begin{aligned} \text{Mittlerer Fehler der Differenz } s(d) &= \\ \text{Standardabweichung } s \times \\ \text{Wurzel aus} \\ \text{Studienteilnehmer Kontrollgruppe} + \text{Studienteilnehmer Experimentalgruppe} / \\ \text{Studienteilnehmer Kontrollgruppe} \times \text{Studienteilnehmer Experimentalgruppe} \end{aligned}$$

$$\text{mittlerer Fehler der Differenz } s(d) = 0,1604$$

$$\text{Testgröße } t = d:s(d) = 21,3177$$

[0197] Die Nullhypothese $H(0)$ lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer nicht, ist also der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

[0198] Die Alternativhypothese $H(A)$ lautet: Die neue Therapie (mit Diclofenac) verkürzt die Krankheitsdauer, ist also der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

[0199] Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese $H(A)$ angenommen.
(N_k : Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e : Teilnehmer Experimentalgruppe)
 $t = 21,3177 >$ als Tabellenwert für 122 Freiheitsgrade auf 0.001-Signifikanzniveau.

[0200] Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit eine Verkürzung der Krankheitsdauer durch Diclofenac.

Auswertung A3:

Durchschnittliche Krankheitsdauer bei mit Diclofenac behandelten Patienten und möglichst frühzeitiger Verabreichung von Diclofenac (Experimentalgruppe) bzw. Verabreichung von Diclofenac erst dann, wenn Krankheitssymptome schon vorhanden und ausgeprägt waren (Kontrollgruppe)

[0201]

Kontrollgruppe

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	3	4,0816	1,1699
2	3	4,0816	1,1699
3	3	4,0816	1,1699
4	5	4,0816	0,8434
5	4	4,0816	0,0067
6	4	4,0816	0,0067
7	5	4,0816	0,8434
8	4	4,0816	0,0067

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

9	5	4,0816	0,8434
10	4	4,0816	0,0067
11	3	4,0816	1,1699
12	3	4,0816	1,1699
13	4	4,0816	0,0067
14	6	4,0816	3,6801
15	4	4,0816	0,0067
16	4	4,0816	0,0067
17	5	4,0816	0,8434
18	4	4,0816	0,0067
19	3	4,0816	1,1699
20	4	4,0816	0,0067
21	3	4,0816	1,1699
22	4	4,0816	0,0067
23	3	4,0816	1,1699
24	5	4,0816	0,8434
25	4	4,0816	0,0067
26	4	4,0816	0,0067
27	4	4,0816	0,0067
28	4	4,0816	0,0067
28	5	4,0816	0,8434
30	4	4,0816	0,0067
31	3	4,0816	1,1699
32	6	4,0816	3,6801
33	3	4,0816	1,1699
34	4	4,0816	0,0067
35	6	4,0816	3,6801
36	3	4,0816	1,1699
37	5	4,0816	0,8434
38	3	4,0816	1,1699
39	4	4,0816	0,0067
40	5	4,0816	0,8434
41	3	4,0816	1,1699
42	4	4,0816	0,0067
43	5	4,0816	0,8434
44	3	4,0816	1,1699
45	7	4,0816	8,5169
46	4	4,0816	0,0067
47	3	4,0816	1,1699
48	5	4,0816	0,8434
49	4	4,0816	0,0067
	200		45,6735

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Experimentalgruppe

Patient Nr.	Krankheitsdauer (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweich ungsquadrat
1	4	3,1064	0,7986
2	3	3,1064	0,0113
3	3	3,1064	0,0113
4	4	3,1064	0,7986
4	3	3,1064	0,0113
6	3	3,1064	0,0113
7	3	3,1064	0,0113
8	2	3,1064	1,2241
9	4	3,1064	0,7986
10	3	3,1064	0,0113
11	3	3,1064	0,0113
12	2	3,1064	1,2241
13	4	3,1064	0,7986
14	2	3,1064	1,2241
15	3	3,1064	0,0113
16	4	3,1064	0,7986
17	3	3,1064	0,0113
18	3	3,1064	0,0113
19	3	3,1064	0,0113
20	2	3,1064	1,2241
21	3	3,1064	0,0113
22	3	3,1064	0,0113
23	3	3,1064	0,0113
24	3	3,1064	0,0113
25	4	3,1064	0,7986
26	3	3,1064	0,0113
27	3	3,1064	0,0113
28	4	3,1064	0,7986
29	2	3,1064	1,2241
30	4	3,1064	0,7986
31	3	3,1064	0,0113
32	3	3,1064	0,0113
33	3	3,1064	0,0113
34	4	3,1064	0,7986
35	3	3,1064	0,0113
36	3	3,1064	0,0113
37	4	3,1064	0,7986
38	3	3,1064	0,0113
39	2	3,1064	1,2241
40	3	3,1064	0,0113
41	4	3,1064	0,7986
42	3	3,1064	0,0113

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

43	4	3,1064	0,7986
44	3	3,1064	0,0113
45	3	3,1064	0,0113
46	2	3,1064	1,2241
47	3	3,1064	0,0113
	146		18,4681

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe $x(K)$ =	4,0816
Mittelwert Experimentalgruppe $y(E)$ =	3,1064
durchschnittliche Differenz $d = x(K) - y(E)$ =	0,9752
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s. Tab.) =	45,6735
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s. Tab.) =	18,4681

$$\text{Varianz } s^2 = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} = \frac{64,1416}{94} = 0,68235696$$

$$\text{Standardabweichung } s = \text{Wurzel aus Varianz } s^2 = 0,8261$$

mittlerer Fehler der Differenz $s(d)$ =
 Standardabweichung $s \times$
 Wurzel aus
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe/
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe \times Studienteilnehmer Experimentalgruppe

$$\text{mittlerer Fehler der Differenz } s(d) = 0,1687$$

$$\text{Testgröße } t = d:s(d) = 5,7810$$

[0202] Die Nullhypothese $H(0)$ lautet: Eine möglichst frühzeitige Verabreichung von Diclofenac verkürzt die Krankheitsdauer nicht.

[0203] Die Alternativhypothese $H(A)$ lautet: Die Krankheitsdauer wird durch eine möglichst frühzeitige Verabreichung von Diclofenac verkürzt.

[0204] Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese $H(A)$ angenommen.
 (N_k: Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e: Teilnehmer Experimentalgruppe)
 $t = 5,7810 >$ als Tabellenwert für 94 Freiheitsgrade auf 0.001-Signifikanzniveau.

[0205] Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit eine Verkürzung der Krankheitsdauer durch möglichst frühzeitige Verabreichung von Diclofenac.

Auswertung B 1:

**Krankheitssymptom
Fieber**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 43	b = 20	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 8	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 100	b+d= 28	N1+N2=N= a+b+c+d= 128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

=
$$\frac{81102848}{11466000}$$

= **7,07333403**

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.
Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, ist also der alten Therapie überlegen.
Wenn $\chi^2 \geq \chi^2_{1-\alpha}$ mit $\alpha = 0,01$ (Signifikanzniveau) und $f = 1$ (Freiheitsgrad), wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist.
Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

Auswertung B 2:

Krankheitssymptom Fieber bei möglichst frühzeitiger Verabreichung sowohl der herkömmlichen Medikation als auch von Diclofenac

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 43	b = 19	N1=a+b= 62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 58	d = 4	N2=c+d= 62
Spaltensumme	a+c= 101	b+d= 23	N1+N2=N= a+b+c+d 124

$$\text{Prüfmaß: } X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{107247600}{8929612}$$

$$= 12,0103315$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, ist also der alten Therapie überlegen.

Wenn $\chi^2 = \text{oder} > \chi^2_{(1-\alpha, f=1)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **hochsignifikant** zu bezeichnen.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Auswertung C 1:

Allgemeinsymptome wie Frösteln, Schüttelfrost, Schweißausbrüche

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden		Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
	a =	b =	c =	d =	
herkömmlich behandelte Patienten	23	40			N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	40	25			N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 63	b+d= 65			N1+N2=N= a+b+c+d= 128

Prüfmaß: $\chi^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$
 $= \frac{134480000}{16769025}$
 $= 8,01954795$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{\alpha, f=1}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

Auswertung C 2:

Allgemeinsymptome wie Frösteln, Schüttelfrost, Schweißausbrüche bei möglichst frühzeitiger Verabreichung sowohl der herkömmlichen Medikation als auch von Diclofenac

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom/-e ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 32	b = 30	N1=a+b= 62	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 53	d = 9	N2=c+d= 62	62
Spaltensumme	a+c= 85	b+d= 39	N1+N2=N= a+b+c+d	124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{210205296}{12742860}$$

$$= 16,4959276$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{(1-\alpha, f=1)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **hochsignifikant** zu bezeichnen.

Auswertung D 1:

Allgemeinsymptome wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in Körperweichteilen

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden		Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
	a =	b =	c =	d =	
herkömmlich behandelte Patienten	5	58			$N1=a+b=63$
mit Diclofenac behandelte Patienten	50	15			$N2=c+d=65$
Spaltensumme	a+c= 55	b+d= 73			$N1+N2=N=a+b+c+d=128$

$$\begin{aligned} \text{Prüfmaß: } \chi^2 &= \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)} \\ &= \frac{1021520000}{16441425} \\ &= \mathbf{62,1308676} \end{aligned}$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{(1-\alpha; f=1)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **hochsignifikant** zu bezeichnen.

Auswertung D 2:

Allgemeinsymptome wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Schmerzen in Körperweichteilen bei möglichst frühzeitiger Verabreichung sowohl der herkömmlichen Medikation als auch von Diclofenac

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden		Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt		Zeilensumme
	a =	b =	c =	d =	
herkömmlich behandelte Patienten	5	57			62
mit Diclofenac behandelte Patienten			52	10	62
Spaltensumme	a+c=	b+d=	57	67	124
					$N1=a+b=$ $N2=c+d=$ $N1+N2=N=a+b+c+d$

$$\begin{aligned}
 \text{Prüfmaß: } \chi^2 &= \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)} \\
 &= \frac{1052933104}{14680236} \\
 &= \mathbf{71,7245352}
 \end{aligned}$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $\chi^2 =$ oder $> \chi^2$ ($\alpha, f=1$) mit α = Signifikanzniveau und f = Freiheitsgrad, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **hochsignifikant** zu bezeichnen.

Auswertung E 1:

**Kreislaufdysregulationsstörungen
als Nebenwirkung eines grippalen Infekts**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom/-e ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e nur schwach stark ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 47	b = 16	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 58	d = 7	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 105	b+d= 23	N1+N2=N= a+b+c+d= 128

Prüfmaß: $\chi^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$
 $= \frac{45926528}{9889425}$
 $= 4,64400387$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Behandlung nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen

Wenn $X^2 = \text{oder} > X^2_{\alpha; f-1}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,05$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist.
Das Prüfergebnis ist somit als schwach signifikant zu bezeichnen.

Auswertung E 2:

Kreislaufdysregulationsstörungen als Nebenwirkung eines grippalen Infekts bei möglichst frühzeitiger Applikation von herkömmlicher Medikation oder von Diclofenac

Vierfeldertafel

	Krankheitssymptom/-e ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom/-e nur schwach ausgeprägt	Krankheitssymptom/-e stark ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 46	b = 16	N1=a+b= 62	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 5	N2=c+d= 62	62
Spaltensumme	a+c= 103	b+d= 21	N1+N2=N= a+b+c+d= 124	124

Prüfmaß: $\chi^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$
 $= \frac{57675376}{8314572}$
 $= 6,93666204$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Behandlung nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{\alpha}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Auswertung F 1:

**Krankheitssymptom
Husten**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom stark ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a =	29	b =	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c =	49	d =	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c =	78	b+d =	N1+N2=N= a+b+c+d 128

Prüfmaß: $\chi^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$
 $= \frac{184934912}{15970500}$
 $= 11,5797822$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder} > X^2_{\alpha}$ mit $\alpha = 0,05$ mit $f = 1$ mit $n = 100$ wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Auswertung F 2:

**Krankheitssymptom
Husten bei möglichst
frühzeitiger Therapie**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom stark ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 28	b = 34	$N1 = a + b = 62$	62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 50	d = 12	$N2 = c + d = 62$	62
Spaltensumme	a+c = 78	b+d = 46	$N1 + N2 = N = a + b + c + d = 124$	124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{230701504}{13792272}$$

$$= 16,7268673$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{(1-\alpha; f=1)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **hochsignifikant** zu bezeichnen.

Auswertung G 1:

Krankheitssymptom Tracheitis/Bronchitis

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 46	b = 17	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 8	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c = 103	b+d = 25	N1+N2=N= a+b+c+d = 128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{46233728}{10544625}$$

$$= 4,38457774$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder} > X^2_{(1-f)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,05$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfungsergebnis ist somit als **schwach signifikant** zu bezeichnen.

Auswertung G 2:

Krankheitssymptom Tracheitis/Bronchitis bei möglichst frühzeitiger Therapie

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom stark ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 44	b = 18	N1=a+b= 62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 56	d = 6	N2=c+d= 62
Spaltensumme	a+c= 100	b+d= 24	N1+N2=N= a+b+c+d= 124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{68638464}{9225600}$$

$$= 7,44$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{(1-\alpha, f=1)}$ mit $\alpha =$ Signifikanzniveau und $f =$ Freiheitsgrad, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist.
Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

Auswertung H 1:

Krankheitssymptom Pharyngitis/Laryngitis

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 43	b = 20	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 57	d = 8	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 100	b+d= 28	N1+N2=N= a+b+c+d= 128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{81102848}{11466000}$$

$$= 7,07333403$$

Die **Nullhypothese H (O)** lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese H (A)** lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2$ (@, $f=1$) mit @ = Signifikanzniveau und $f =$ Freiheitsgrad, wird H (O) verworfen und H (A) angenommen.

Die Prüfung auf dem @ = 0,01 - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

Auswertung H 2:

**Krankheitssymptom Pharyngitis/Laryngitis
bei möglichst frühzeitiger Therapie**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden		Krankheitssymptom stark ausgeprägt	Zeilensumme
	a =	43	b =	N1 = a + b =
herkömmlich behandelte Patienten			19	62
	c =	57	d =	N2 = c + d =
mit Diclofenac behandelte Patienten			5	62
Spaltensumme	a + c =	100	b + d =	N1 + N2 = N = a + b + c + d
			24	124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

=
$$\frac{93424576}{9225600}$$

= **10,1266667**

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Behandlung nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder} > X^2_{\alpha, f-1}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

Auswertung 1.1:

**Krankheitssymptom
Rhinitis**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 30	b = 33	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 46	d = 19	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 76	b+d= 52	N1+N2=N= a+b+c+d 128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{115034112}{16183440}$$

$$= 7,10813721$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{(1-\alpha, f=1)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Auswertung I 2:

**Krankheitssymptom Rhinitis bei
möglichst frühzeitiger Behandlung**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 28	b = 34	N1=a+b= 62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 50	d = 12	N2=c+d= 62
Spaltensumme	a+c= 78	b+d= 46	N1+N2=N= a+b+c+d= 124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

=
$$\frac{230701504}{13792272}$$

= **16,7268673**

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{\alpha; f-1}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung J 1:

Krankheitssymptom Konjunktivitis

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Spaltensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 57	b = 6	N1=a+b= 63
mit Dicofenac behandelte Patienten	c = 56	d = 9	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 113	b+d= 15	N1+N2=N=a+b+c+d= 128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{4010112}{6941025}$$

$$= 0,57774061$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{\alpha, f=1}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung ergibt auf allen relevanten Signifikanzniveaus, dass die Behandlung mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie nicht überlegen ist.

Auswertung J 2:

**Krankheitssymptom Konjunktivitis
bei möglichst frühzeitiger Behandlung**

Vierfeldertafel	Krankheitssymptom nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitssymptom ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 58	b = 4	N1=a+b= 62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 54	d = 8	N2=c+d= 62
Spaltensumme	a+c= 112	b+d= 12	N1+N2=N= a+b+c+d 124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

=
$$\frac{7626496}{5166336}$$

= **1,47619048**

Die **Nullhypothese** H_0 lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die **Alternativhypothese** H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{\alpha, f=1}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung ergibt auf allen relevanten Signifikanzniveaus, dass die Behandlung mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie nicht überlegen ist.

Auswertung K 1:

**Schweres Krankheitsgefühl
(subjektives Empfinden)**

Vierfeldertafel	Krankheitsgefühl nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitsgefühl ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 23	b = 40	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 46	d = 19	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 69	b+d= 59	N1+N2=N= a+b+c+d 128

Prüfmaß:
$$\chi^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

=
$$\frac{251956352}{16670745}$$

= **15,1136828**

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der herkömmlichen Therapie überlegen

Wenn $X^2 = \text{oder} > X^2_{\alpha, f=1}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Auswertung K 2:

**Schweres Krankheitsgefühl
(subjektives Empfinden) bei möglichst
frühzeitiger Behandlung**

Vierfeldertafel	Krankheitsgefühl nur schwach ausgeprägt oder nicht vorhanden	Krankheitsgefühl ausgeprägt	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 24	b = 38	N1=a+b= 62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 51	d = 11	N2=c+d= 62
Spaltensumme	a+c= 75	b+d= 49	N1+N2=N= a+b+c+d= 124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{347482224}{14126700}$$

$$= 24.597551$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac zeigt einen besseren Heilungserfolg, sie ist der alten Therapie überlegen.

Wenn $\chi^2 = \text{oder} > \chi^2_{\alpha}(df=1)$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung L 1:

Betruhe

Vierfeldertafel	Betruhe nicht erforderlich	Betruhe erforderlich	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 40	b = 23	N1=a+b= 63
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 55	d = 10	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 95	b+d= 33	N1+N2=N=a+b+c+d= 128

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{95772800}{12837825}$$

$$= 7,46020451$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die neue Therapie mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{(1-\alpha, f=1)}$ mit $\alpha =$ Signifikanzniveau und $f =$ Freiheitsgrad, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist. Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Auswertung L 2:

Betruhe bei möglichst frühzeitiger Behandlung

Vierfeldertafel	Betruhe nicht erforderlich	Betruhe erforderlich	Zeilensumme
herkömmlich behandelte Patienten	a = 39	b = 23	N1 = a + b = 62
mit Diclofenac behandelte Patienten	c = 54	d = 8	N2 = c + d = 62
Spaltensumme	a + c = 93	b + d = 31	N1 + N2 = N = a + b + c + d = 124

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{107247600}{11082252}$$

$$= 9,67741935$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die Therapie mit Diclofenac ist der alten Therapie nicht überlegen.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Behandlung mit Diclofenac ist der herkömmlichen Therapie überlegen.

Wenn $X^2 = \text{oder } > X^2_{(1-\alpha, f=1)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,01$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Therapie mit Diclofenac der herkömmlichen Therapie überlegen ist.
Das Prüfergebnis ist somit als **signifikant** zu bezeichnen.

[0206]

Auswertung L3:

Durchschnittliche Dauer der Bettruhe

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Experimentalfgruppe (herkömmliche Therapie)

Patient Nr.	Betruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichsquadrat
1	4	2,9565	1,0888
2	5	2,9565	4,1758
3	2	2,9565	0,9149
4	3	2,9565	0,0019
5	3	2,9565	0,0019
6	4	2,9565	1,0888
7	3	2,9565	0,0019
8	2	2,9565	0,9149
9	2	2,9565	0,9149
10	1	2,9565	3,8280
11	3	2,9565	0,0019
12	2	2,9565	0,9149
13	1	2,9565	3,8280
14	3	2,9565	0,0019
15	2	2,9565	0,9149
16	2	2,9565	0,9149
17	4	2,9565	1,0888
18	7	2,9565	16,3497
19	2	2,9565	0,9149
20	2	2,9565	0,9149
21	3	2,9565	0,0019
22	4	2,9565	1,0888
23	4	2,9565	1,0888
	68		40,9565

Kontrollgruppe (Behandlung mit Diclofenac)

Patient Nr.	Betruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	4	3,6000	0,1600
2	3	3,6000	0,3600
3	3	3,6000	0,3600
4	2	3,6000	2,5600
5	4	3,6000	0,1600
6	4	3,6000	0,1600
7	3	3,6000	0,3600
8	2	3,6000	2,5600
9	4	3,6000	0,1600
10	7	3,6000	11,5600
	36		18,4000

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe x(K) =	3,6000
Mittelwert Experimentalgruppe y(E) =	2,9565
durchschnittliche Differenz d = x(K) – y(E) =	0,6435
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s. Tab.) =	40,9565
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s. Tab) =	18,4000

$$\text{Varianz } s^2 = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} = \frac{59,3565}{31} = 1,91472651$$

$$\text{Standardabweichung } s = \text{Wurzel aus Varianz } s^2 = 1,3837$$

[0207]

mittlerer Fehler der Differenz s(d) =
 Standardabweichung s ×
 Wurzel aus
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe/
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe × Studienteilnehmer Experimentalgruppe

$$\text{mittlerer Fehler der Differenz } s(d) = 0,5241$$

$$\text{Testgröße } t = |d|:s(d) = 1,2278$$

[0208] Die Nullhypothese H(0) lautet: Die alte Therapie verkürzt die erforderliche Bettruhe nicht.

[0209] Die Alternativhypothese H(A) lautet: Die alte, herkömmliche Therapie verkürzt die Dauer der Bettruhe.

[0210] Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H(A) angenommen.
 (N_k: Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e: Teilnehmer Experimentalgruppe)
 $t = 1,2278 <$ als Tabellenwert für 31 Freiheitsgrade auf 0.05-Signifikanzniveau.

[0211] Folglich kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Auswertung L4:

Durchschnittliche Dauer der Bettruhe bei möglichst frühzeitiger Behandlung

[0212]

Experimentalgruppe (herkömmliche Therapie)

Patient Nr.	Bettruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichsquadrat
1	4	2,9130	1,1815
2	4	2,9130	1,1815
3	1	2,9130	3,6597
4	3	2,9130	0,0076
5	3	2,9130	0,0076
6	4	2,9130	1,1815
7	3	2,9130	0,0076
8	3	2,9130	0,0076
9	3	2,9130	0,0076
10	1	2,9130	3,6597

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

11	3	2,9130	0,0076
12	2	2,9130	0,8336
13	1	2,9130	3,6597
14	3	2,9130	0,0076
15	2	2,9130	0,8336
16	3	2,9130	0,0076
17	4	2,9130	1,1815
18	6	2,9130	9,5293
19	2	2,9130	0,8336
20	2	2,9130	0,8336
21	3	2,9130	0,0076
22	3	2,9130	0,0076
23	4	2,9130	1,1815
	67		29,8261

Kontrollgruppe (Behandlung mit Diclofenac)

Patient Nr.	Betruhe (Tage)	Mittelwert (Tage)	Abweichungsquadrat
1	4	3,3750	0,3906
2	2	3,3750	1,8906
3	3	3,3750	0,1406
4	2	3,3750	1,8906
5	4	3,3750	0,3906
6	4	3,3750	0,3906
7	6	3,3750	6,8906
8	2	3,3750	1,8906
	27		13,8750

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe x(K) =	3,3750
Mittelwert Experimentalgruppe y(E) =	2,9130
durchschnittliche Differenz d = x(K) – y(E) =	0,4620
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s. Tab.) =	13,8750
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s. Tab.) =	29,8261

[0213]

$$\text{Varianz } s^2 = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} = \frac{43,7011}{29} = 1,50693403$$

Standardabweichung s = Wurzel aus Varianz s² = 1,2276

Mittlerer Fehler der Differenz s(d) =
 Standardabweichung s ×
 Wurzel aus
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe/
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe × Studienteilnehmer Experimentalgruppe

mittlerer Fehler der Differenz s(d) = 0,5039

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Testgröße $t = |d|:s(d) = 0,9168$

[0214] Die Nullhypothese $H(0)$ lautet: Die alte Therapie verkürzt die erforderliche Bettruhe nicht.

[0215] Die Alternativhypothese $H(A)$ lautet: Die alte, herkömmliche Therapie verkürzt die Dauer der Bettruhe.

[0216] Ist $t > t^*(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese $H(A)$ angenommen.
(N_k : Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e : Teilnehmer Experimentalgruppe)
 $t = 0,9168 <$ als Tabellenwert für 29 Freiheitsgrade auf 0.05-Signifikanzniveau.

[0217] Folglich kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Auswertung P 1:

**Anwendung von Diclofenac zur Prophylaxe
grippaler Infekte**

Vierfeldertafel	Probanden nicht erkrankt	Probanden erkrankt	Zeilensumme
nicht prophylaktisch behandelte Patienten	a = 47	b = 13	N1=a+b= 60
mit Diclof. prophylakt. behandelte Patienten	c = 59	d = 1	N2=c+d= 60
Spaltensumme	a+c= 106	b+d= 14	N1+N2=N= a+b+c+d= 120

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

=
$$\frac{62208000}{5342400}$$

= **11,6442049**

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die Prophylaxe mit Diclofenac führt nicht zu einer selteneren Erkrankung von Probanden.
Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die prophylaktische Behandlung mit Diclofenac führt zu einer selteneren Erkrankung der Probanden.

Wenn $\chi^2 =$ oder $> \chi^2_{\alpha, f=1}$ mit $\alpha =$ Signifikanzniveau und $f =$ Freiheitsgrad, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Prophylaxe mit Diclofenac zu einer selteneren Erkrankung der Probanden führt.
Das Prüfergebnis ist somit als **hochsignifikant** zu bezeichnen.

Auswertung P 2:

**Anwendung von Diclofenac zur Prophylaxe
grippaler Infekte**

Vierfeldertafel	Probanden nicht erkrankt	Probanden erkrankt	Zeilensumme
nicht prophylaktisch behandelte Patienten	a = 48	b = 12	N1=a+b= 60
mit Diclof. prophylakt. behandelte Patienten	c = 64	d = 1	N2=c+d= 65
Spaltensumme	a+c= 112	b+d= 13	N1+N2=N= a+b+c+d= 125

Prüfmaß:
$$X^2 = \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)}$$

$$= \frac{64800000}{5678400}$$

$$= 11,4116653$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die Prophylaxe mit Diclofenac führt nicht zu einer selteneren Erkrankung von Probanden .
Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die prophylaktische Behandlung mit Diclofenac führt zu einer selteneren Erkrankung der Probanden.
Wenn $X^2 =$ oder $> X^2_{(1-\alpha, f=1)}$ mit $\alpha =$ Signifikanzniveau und $f =$ Freiheitsgrad, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.
Die Prüfung auf dem $\alpha = 0,001$ - Signifikanzniveau ergibt, dass die Prophylaxe mit Diclofenac zu einer selteneren Erkrankung der Probanden führt.
Das Prüfergebnis ist somit als hochsignifikant zu bezeichnen.

Auswertung Q 1:

Durchschnittlicher Wirkungseintritt bei i. m. vs. oraler Applikation von Diclofenac

[0218]

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

Experimentalgruppe (i. m. Applikation)

Patient Nr.	Wirkungseintritt (nach h)	Mittelwert (Stunden)	Abweichungsquadrat
1	1	1,5052	0,2552
2	2	1,5052	0,2448
3	2	1,5052	0,2448
4	1,5	1,5052	0,0000
5	1,5	1,5052	0,0000
6	2	1,5052	0,2448
7	1	1,5052	0,2552
8	0,75	1,5052	0,5703
9	1,25	1,5052	0,0651
10	2	1,5052	0,2448
11	3	1,5052	2,2344
12	1,5	1,5052	0,0000
13	1	1,5052	0,2552
14	2	1,5052	0,2448
15	1,25	1,5052	0,0651
16	1,25	1,5052	0,0651
17	1,5	1,5052	0,0000
18	1	1,5052	0,2552
19	0,75	1,5052	0,5703
20	0,5	1,5052	1,0104
21	1	1,5052	0,2552
22	0,75	1,5052	0,5703
23	2	1,5052	0,2448
24	1,5	1,5052	0,0000
25	1,75	1,5052	0,0599
26	2,25	1,5052	0,5547
27	1,25	1,5052	0,0651
28	1,5	1,5052	0,0000
28	2,5	1,5052	0,9896
30	2	1,5052	0,2448
31	1,25	1,5052	0,0651
32	1,5	1,5052	0,0000
33	1,75	1,5052	0,0599
34	2,25	1,5052	0,5547
35	2	1,5052	0,2448
36	0,75	1,5052	0,5703
37	0,5	1,5052	1,0104
38	1	1,5052	0,2552
39	1,5	1,5052	0,0000
40	2	1,5052	0,2448
41	2	1,5052	0,2448
42	0,5	1,5052	1,0104

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

43	2,5	1,5052	0,9896
44	1,5	1,5052	0,0000
45	1,5	1,5052	0,0000
46	1,25	1,5052	0,0651
47	1,75	1,5052	0,0599
48	1,5	1,5052	0,0000
	72,25		15,1862

[0219]

Kontrollgruppe (orale Applikation)

Patient Nr.	Wirkungseintritt (nach h)	Mittelwert (Stunden)	Abweichungsquadrat
1	4	3,0978	0,8139
2	3	3,0978	0,0096
3	2	3,0978	1,2052
4	2	3,0978	1,2052
4	2,5	3,0978	0,3574
6	3,5	3,0978	0,1617
7	2,5	3,0978	0,3574
8	2	3,0978	1,2052
9	4	3,0978	0,8139
10	2,5	3,0978	0,3574
11	2,5	3,0978	0,3574
12	2	3,0978	1,2052
13	3	3,0978	0,0096
14	3	3,0978	0,0096
15	3	3,0978	0,0096
16	2	3,0978	1,2052
17	3	3,0978	0,0096
18	3,5	3,0978	0,1617
19	3	3,0978	0,0096
20	2	3,0978	1,2052
21	4	3,0978	0,8139
22	4	3,0978	0,8139
23	3,5	3,0978	0,1617
24	3,5	3,0978	0,1617
25	4	3,0978	0,8139
26	4	3,0978	0,8139
27	4	3,0978	0,8139
28	3	3,0978	0,0096
29	3	3,0978	0,0096
30	2,5	3,0978	0,3574
31	3	3,0978	0,0096
32	3	3,0978	0,0096
33	3	3,0978	0,0096

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

34	4	3,0978	0,8139
35	3	3,0978	0,0096
36	4	3,0978	0,8139
37	4	3,0978	0,8139
38	3,5	3,0978	0,1617
39	2,5	3,0978	0,3574
40	3,5	3,0978	0,1617
41	4	3,0978	0,8139
42	3	3,0978	0,0096
43	3,5	3,0978	0,1617
44	3	3,0978	0,0096
45	3	3,0978	0,0096
46	2	3,0978	1,2052
	142,5		20,8098

Berechnung:

Mittelwert Kontrollgruppe x(K) =	1,5052
Mittelwert Experimentalgruppe y(E) =	3,0978
durchschnittliche Differenz d = x(K) – y(E) = Absolutwert von d = d	-1,5926
=	1,5926
Summe der Abweichungsquadrate Kontrollgruppe (s. Tab.) =	15,1862
Summe der Abweichungsquadrate Experimentalgruppe (s. Tab) =	20,8098

$$\text{Varianz } s^2 = \frac{\text{Summe der Abweichungsquadrate beider Gruppen}}{\text{Studienteilnehmer beider Gruppen} - 2} = \frac{35,9960}{92} = 0,39126066$$

$$\text{Standardabweichung } s = \text{Wurzel aus Varianz } s^2 = 0,6255$$

Mittlerer Fehler der Differenz s(d) =
 Standardabweichung s ×
 Wurzel aus
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe + Studienteilnehmer Experimentalgruppe/
 Studienteilnehmer Kontrollgruppe × Studienteilnehmer Experimentalgruppe

$$\text{mittlerer Fehler der Differenz } s(d) = 0,1291$$

$$\text{Testgröße } t = d:s(d) = 12,3363$$

[0220] Die Nullhypothese H(0) lautet: Eine i. m. Verabreichung von Diclofenac führt nicht zu einem schnelleren Wirkungseintritt.

[0221] Die Alternativhypothese H(A) lautet: Die i. m. Applikation von Diclofenac führt zu einem schnelleren Wirkungseintritt.

[0222] Ist $t > t(f)$ für $f = N_k + N_e - 2$ Freiheitsgrade, wird die Hypothese H(A) angenommen.
 (N_k: Teilnehmer Kontrollgruppe; N_e: Teilnehmer Experimentalgruppe)
 $t = 12,3363 >$ als Tabellenwert für 92 Freiheitsgrade auf 0.001-Signifikanzniveau.

[0223] Die vorliegenden Daten bestätigen mithin hochsignifikant die Alternativhypothese und damit einen schnelleren Wirkungseintritt bei i. m. Verabreichung der Erfindung.

Auswertung Q 2:

Subjektiv empfundenes Krankheitsgefühl nach möglichst frühzeitiger intramuskulärer oder oraler Verabreichung von Diclofenac

Vierfeldertafel	kein subjektiv empfundenes Krankheitsgefühl	subjektiv empfundenes Krankheitsgefühl	Zeilensumme
intramuskuläre Applikation	a = 40	b = 8	N1=a+b= 48
orale Applikation	c = 39	d = 7	N2=c+d= 46
Spaltensumme	a+c= 79	b+d= 15	N1+N2=N= a+b+c+d= 94

$$\begin{aligned} \text{Prüfmaß: } \chi^2 &= \frac{(a \times d - b \times c)^2 \times N}{N1 \times N2 \times (a+c) \times (b+d)} \\ &= \frac{96256}{2616480} \\ &= 0,03678836 \end{aligned}$$

Die Nullhypothese H_0 lautet: Die i.m. Injektion von Diclofenac führt nicht zu einer geringeren Ausprägung der Krankheitssymptomatik.

Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die i.m. Injektion von Diclofenac führt zu einer geringeren Ausprägung der Krankheitssymptomatik.

Wenn $\chi^2 = \text{oder } > \chi^2_{(f-1)}$ mit $\alpha = \text{Signifikanzniveau}$ und $f = \text{Freiheitsgrad}$, wird H_0 verworfen und H_1 angenommen.

Die Prüfung auf allen relevanten Signifikanzniveaus ergibt, dass die Nullhypothese nicht abgelehnt und die Alternativhypothese nicht angenommen werden kann.

DE 10 2011 111 944 A1 2013.02.28

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 1457202 A3 [\[0003\]](#)

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Mader, Weißgerber: Allgemeinmedizin und Praxis. Anleitung in Diagnostik und Therapie, Springer, Berlin, 6. Auflage 2007 [\[0005\]](#)
- Deutsche Ärztezeitung 1994, Nr. 174 [\[0008\]](#)
- Gesenhues, Ziesche [Hrsg.]: Praxisleitfaden Allgemeinmedizin, 5. Auflage, Fischer, Stuttgart, 2006 [\[0010\]](#)
- Siegenthaler [Hrsg.]: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Thieme, Stuttgart/New York, 19. Auflage 2005 [\[0011\]](#)
- Kuschinsky et al.: Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, Stuttgart/New York, 2002 [\[0015\]](#)
- Lemmer/Brune: Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Springer, Berlin, 13. Auflage, 2007 [\[0015\]](#)
- Hamm: Allgemeinmedizin, Thieme, Stuttgart/New York, 5. Auflage, 1992 [\[0017\]](#)

Patentansprüche

1. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Verhinderung (Prophylaxe) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheitssymptome.

2. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Behandlung (Therapie) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheitssymptome.

3. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Verhinderung (Prophylaxe) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit/eines sog. Erkältungsinfektes) fehlen.

4. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge zur Verwendung in der Behandlung (Therapie) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit/eines sog. Erkältungsinfektes) fehlen.

5. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings 1 der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 4, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac/die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge ohne irgendeine andere Substanz angewendet wird/werden.

6. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 4, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac/die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen angewendet wird/werden.

7. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 6, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac/die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – appliziert wird/werden (z. B. oral, anal oder parenteral, lokal oder systemisch – die Aufzählung beschreibt lediglich Applikationsmöglichkeiten der Erfindung, ohne die Applikationsmöglichkeiten zu beschränken!).

8. Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge nach den Ansprüchen 1 bis 7, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder der jeweilige physiologisch verträgliche chemische Abkömmling von Diclofenac/die jeweiligen physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – dargereicht wird/werden (ob z. B. als Tabletten/Kapseln/Dragees/Pillen, Granulate, orale Liquida, Suppositorien, Injektionen, Infusionen, Tropfen, ob ggf. auch als Creme, Paste, Salbe, Gel, Emulsion, Lösung, Dispersion, Pflaster, Transdermales Therapeutisches System und ähnliches, ob in schnell wirkender oder retardierter Form, ob beispielsweise zusammen mit Hilfsstoffen wie Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Geschmackskorrigentien, Sprengmitteln und dergleichen mehr – die Aufzählung beschreibt lediglich Darreichungsarten der Erfindung, ohne die Arten der Darreichung zu beschränken!).

9. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings/mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verhinderung (Prophylaxe) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheitssymptome.

10. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings/mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung (Therapie) von grippalen Infekten (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekten) sowie sämtlicher durch grippale Infekte (sog. Erkältungen, Erkältungskrankheiten oder Erkältungsinfekte) bewirkter Krankheitssymptome.

11. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings 1 mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verhinderung (Prophylaxe) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit/eines sogenannten Erkältungsinfektes) fehlen.

12. Verwendung des Wirkstoffes Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder eines physiologisch verträglichen chemischen Abkömmlings/mehrerer physiologisch verträglicher chemischer Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung (Therapie) eines Krankheitssymptoms oder mehrerer Krankheitssymptome, das/die durch einen grippalen Infekt (sog. Erkältung, Erkältungskrankheit oder Erkältungsinfekt) hervorgerufen wird/werden, auch wenn sonstige Symptome eines grippalen Infektes (einer sog. Erkältung/Erkältungskrankheit/eines sogenannten Erkältungsinfektes) fehlen.

13. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 12, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling/mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge ohne irgendeine andere Substanz verwendet wird/werden.

14. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 12, wobei der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling/mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen verwendet wird/werden.

15. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 14, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling/mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – appliziert wird/werden (z. B. oral, anal oder parenteral, lokal oder systemisch – die Aufzählung beschreibt lediglich Applikationsmöglichkeiten der Erfindung, ohne die Applikationsmöglichkeiten zu beschränken!).

16. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 15, unabhängig davon, wie der Wirkstoff Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze und/oder ein physiologisch verträglicher chemischer Abkömmling/mehrere physiologisch verträgliche chemische Abkömmlinge von Diclofenac einschließlich der physiologisch verträglichen Verbindungen/Salze des jeweiligen Abkömmlings/der jeweiligen Abkömmlinge – alleine oder zusammen mit einer anderen Substanz oder zusammen mit mehreren anderen Substanzen – dargereicht wird/werden (ob z. B. als Tabletten/Kapseln/Dragees/Pillen, Granulate, orale Liquida, Suppositorien, Injektionen, Infusionen, Tropfen, ob ggf. auch als Creme, Paste, Salbe, Gel, Emulsion, Lösung, Dispersion, Pflaster, Transdermales Therapeutisches System und ähnliches, ob in schnell wirkender oder retardierter Form, ob beispielsweise zusammen mit Hilfsstoffen wie Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, Geschmackskorrigentien, Sprengmitteln und dergleichen mehr – die Aufzählung beschreibt lediglich Darreichungsarten der Erfindung, ohne die Arten der Darreichung zu beschränken!).

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

**INTERNATIONALE VERÖFFENTLICHUNG
DER WELTORGANISATION FÜR GEISTI-
GES EIGENTUM (WO 2013/030058 A1)**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum

7. März 2013 (07.03.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2013/030058 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61P 29/00 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/066320

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. August 2012 (22.08.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2011 111 944.6
29. August 2011 (29.08.2011) DE

(72) Erfinder; und

(71) Anmelder : HUTHMACHER, Richard A. [DE/DE];
Eschenweg 34, 84032 Landshut (DE).

(74) Anwalt: VON UEXKÜLL, Alexa; Vossius & Partner
(No. 31), Siebertstraße 4, 81675 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,

BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: USE OF DICLOFENAC

(54) Bezeichnung : VERWENDUNG VON DICLOFENAC

(57) Abstract: The invention relates to a previously unknown indication of the active ingredient diclofenac which has been known for a long time, in particular to a use of diclofenac including the physiologically tolerable salts thereof for the prophylaxis and therapy of influenza infections and of the disease symptoms caused by influenza infections. The use of diclofenac, according to the invention, makes it possible to treat, in a highly effective manner, the plurality of symptoms of an influenza infection using a single, well-known, active ingredient which has few adverse effects. The therapeutic use of diclofenac, according to the invention, also helps to prevent the pertinent disease symptoms of influenza infections from occurring in the first place, and consequently, the common cold infections have a mild course. Moreover, the onset of an influenza infection can be largely prevented by the prophylactic administration of diclofenac.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine bisher unbekannte Indikation des altbekannten Wirkstoffes Diclofenac, und zwar die einer Verwendung von Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze zu Prophylaxe und Therapie grippaler Infekte sowie durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome. Durch die erfindungsgemäße Verwendung von Diclofenac kann die Vielzahl von Symptomen eines grippalen Infekts mit nur einem einzigen, gut bekannten und nebenwirkungsarmen Wirkstoff überaus effektiv behandelt werden. Durch erfindungsgemäße therapeutische Verwendung von Diclofenac wird außerdem erreicht, dass die einschlägigen Krankheitssymptome grippaler Infekte weitgehend erst gar nicht auftreten, die Erkältungsinfekte mithin blande verlaufen. Durch vorbeugende Verabreichung von Diclofenac lässt sich zudem der Ausbruch eines grippalen Infekts weitgehend verhindern.

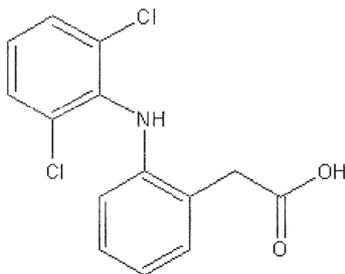
WO 2013/030058 A1

Verwendung von Diclofenac

Gebiet und Hintergrund der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Anwendung von Diclofenac und seiner physiologisch verträglichen Salze (im Folgenden einheitlich als Diclofenac bezeichnet), und zwar die zur Verhinderung und Behandlung grippaler Infekte sowie durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome.

Diclofenac ist ein seit langem bekanntes Arzneimittel mit der chemischen Bezeichnung 2-[2-(2,6-Dichloranilino-)phenyl]-essigsäure und der im Folgenden wiedergegebenen Strukturformel:



Diclofenac, ein Wirkstoff aus der Gruppe der nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), hat allgemein bekannte Eigenschaften und wird insbesondere bei leichten bis mittleren Schmerzen und bei Entzündungen angewendet wie z.B. bei Prellungen, Zerrungen, rheumatoider Arthritis und Arthrose.

Die bekannte analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung von Diclofenac beruht auf einer nicht-selektiven Hemmung der Cyclooxygenasen (COX), wodurch auch die Produktion von Prostaglandinen gehemmt wird.

Diclofenac ist im Allgemeinen ein gut verträglicher Wirkstoff. Durch die Hemmung der Cyclooxygenasen der Magenschleimhaut wird jedoch die Entstehung einer Gastritis bzw. einer gastroduodenalen Ulkuserkrankung begünstigt.

Aufgrund seiner antirheumatischen, antiarthritischen, antiphlogistischen, antipyretischen und analgetischen Wirkung reicht das Anwendungsgebiet von Diclofenac von schmerzhaften Entzündungen und Schwellungen nach Verletzungen über Gichtanfall, Polyarthritis und M. Bechterew bis hin zur topischen Anwendung bei Herpes-Virus-Infektionen (zu letzterer Indikation s. beispielsweise Europäische Patentschrift EP 1 457 202 A 3 aus dem Jahre 2004).

Erfindungsgemäß wurde entdeckt, dass Diclofenac auch zur Prophylaxe und Therapie grippaler Infekte und sämtlicher durch diese hervorgerufener Krankheitssymptome angewendet werden kann. Dieser Befund wurde anhand von klinischen Daten bestätigt.

Sogenannte grippale oder Erkältungsinfekte werden durch mehr als zweihundert verschiedene Viren, die zudem aus unterschiedlichen Virusfamilien stammen, verursacht. Dem Nachweis der Erreger kommt indes keine praktische Bedeutung zu, weil er infolge nach wie vor rein symptomatischer Behandlungsmöglichkeiten des Krankheitsbildes kaum unmittelbare therapeutische Konsequenzen hat (Mader, Weißgerber: Allgemeinmedizin und Praxis. Anleitung in Diagnostik und Therapie, Springer, Berlin, 6. Auflage 2007).

Grippale Infekte zählen einerseits zu den leichten Krankheiten, weil sie nur vereinzelt und ohne Komplikationen höchst selten tödlich verlaufen.

Andererseits gehören sie zu den gefährlichsten Erkrankungen, weil sie infolge ihrer Häufigkeit ständig Ursache schwerer chronischer und nicht selten tödlicher

Folgeerkrankungen sind.

Die soziale und volkswirtschaftliche Bedeutung von Erkältungsinfekten resultiert indes nicht nur aus der großen Zahl eben dieser Folgekrankheiten. Vielmehr verursachen die grippalen Infekte selbst jährlich einen volkswirtschaftlichen Schaden in Milliardenhöhe; in der ärztlichen Praxis stellen sie den mit Abstand häufigsten Grund für eine Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung dar (Deutsche Ärztezeitung 1994, Nr. 174).

Die Palette der Symptome grippaler Infekte umfasst insbesondere unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl, hypotone Kreislaufregulationsstörungen, Abgeschlagenheit, Schmerzen in Gliedern und Rücken, Schweißausbrüche, Frösteln, Schüttelfrost und Fieber.

Häufig geht der grippale Infekt mit einer Rhinitis, seltener mit einer Konjunktivitis einher. Oft zeigen sich die Zeichen einer Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis und/oder Bronchitis (Gesenhues, Ziesche [Hrg.]: Praxisleitfaden Allgemeinmedizin, 5. Auflage, Fischer, Stuttgart, 2006).

Nicht selten sind unmittelbare Komplikationen wie Bronchopneumonien, Mittelohr- und Nasennebenhöhlenaffektionen sowie Nachkrankheiten wie chronische Bronchitis, chronische Otitis und chronische Sinusitis, die einmal ihren Anfang mit einem grippalen Infekt genommen haben (Siegenthaler [Hrgb.]: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Thieme, Stuttgart/New York, 19. Auflage 2005).

Von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind schließlich die Folgezustände eines grippalen Infektes bei Herz- und Kreislaufkranken (oft desolater Allgemeinzustand) sowie bei Diabetikern (Stoffwechselentgleisungen).

Folgerichtig ist die Therapie grippaler Infekte symptomatisch, unspezifisch und oft lediglich unterstützend wirksam. Der Vielfalt und unterschiedlichen Ausprägung der Symptome entsprechend kommt therapeutisch eine Vielzahl von Medikamenten und

therapeutischen Ansätzen sowohl systemisch als auch lokal zur Anwendung.

Indiziert sind meist sogenannte Hustenmittel, die hauptsächlich hustenstillend (antitussiv), expektorationsfördernd (sekretolytisch) und bronchospasmolytisch wirken.

Oft kann auf die zentrale Dämpfung eines quälenden Hustens durch Codein-Präparate oder deren Abkömmlinge nicht verzichtet werden (Kuschinsky et al.: Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, Stuttgart/New York, 2002). Sekretolytisch wirkende Substanzen sind ebenfalls meist unverzichtbar, bronchospasmolytisch wirkende Präparate oftmals und insbesondere bei Kindern und älteren Patienten angezeigt (Lemmer/Brune: Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Springer, Berlin, 13. Auflage, 2007).

Antiseptika, Antiallergica, ätherische Öle und Vasokonstringentien (häufig in Form von Kapseln, Tropfen und Nasentropfen, aber auch als Inhalation) kommen vornehmlich bei Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes zur Anwendung.

In Ermangelung therapeutisch wirksamerer und einfacher handhabbarer Alternativen haben nach wie vor auch alte Hausmittel wie die Inhalation von Emser Salz und Kamilledämpfen ebenso ihre therapeutische Berechtigung wie Einreibungen der Brust mit ätherische Öle enthaltenden Substanzen sowie Hals-, Brust und Wadenwickel, wobei die Wickel wiederum sowohl kühl, kalt oder warm wie auch feucht oder trocken indiziert sein können (Hamm: Allgemeinmedizin, Thieme, Stuttgart/New York, 5. Auflage, 1992).

Schließlich erfordert die fieberhafte Variante des grippalen Infekts, zumindest solange Fieber besteht, Bettruhe.

Arbeitsunfähigkeit mit den zuvor ausgeführten volkswirtschaftlichen Folgen besteht im Allgemeinen für eine Woche.

Somit wurde bisher die Vielfalt der Symptome eines grippalen Infekts mit einer Vielzahl von Medikamenten und sonstigen therapeutischen Maßnahmen behandelt.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

Erfindungsgemäß erfolgt die Verwendung von Diclofenac oder seiner physiologisch verträglichen Salze zur Prophylaxe oder Behandlung als einziger Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Zusatzstoffen wie z.B. Vitamin C, B-Vitamine wie Vitamin B6, Vitamin B12, Zink (insbesondere als Zinkgluconat), Calcium (insbesondere als Calciumgluconat), Magnesium (insbesondere als Magnesiumcitrat), Arginin oder Lysin.

Physiologisch verträgliche Salze von Diclofenac im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Basenadditionssalze, diese umfassen, sind aber nicht beschränkt auf von Alkali- und Erdalkalimetallen abgeleiteten Kationen wie Natrium-, Lithium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Aluminiumsalzen und dergleichen sowie nicht toxischen quartären Ammoniumsalzen und Aminkationen, umfassend, aber nicht beschränkt auf Ammonium, Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin und Ethylamin. Weitere beispielhafte Amine, welche zur Bildung von Basenadditionssalzen verwendet werden können, umfassen Benzazethin, Dicyclohexylamin, Hydrabin, N-Methyl-D-glucamin, N-Methyl-D-glucamid, t-Butylamin, Diethylamin, Ethylendiamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperazin und Salze mit Aminosäuren wie Arginin, Ornithin oder Lysin.

Insbesondere bevorzugt sind die Salze von Diclofenac mit Natrium, Kalium oder anderen Alkali- und Erdalkalimetallen.

Die vorliegende Erfindung stellt zudem auch Arzneimittel zur erfindungsgemäßen Verwendung bereit, welche Diclofenac oder seine physiologisch verträglichen Salze gegebenenfalls unter Beimischung von im Fachgebiet üblichen Hilfsstoffen und Exzipienten umfassen. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können nach üblichen dem Fachmann bekannten Verfahren und Techniken formuliert/hergestellt werden, wie z.B. in Remington's Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. Auflage., Mack Publishing Co., New Jersey (1991) beschrieben.

Bevorzugt sind hierbei Darreichungsformen zur systemischen Verabreichung, d.h. insbesondere zur peroralen, rektalen oder parenteralen Applikation.

Somit können die erfindungsgemäßen Arzneimittel insbesondere als Tabletten (insbesondere auch magensaftresistent überzogene Tabletten oder Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreigabe), Kapseln (Hart- und Weichgelatine kapseln), Dragees, Pillen, Granulate, Pulver, rekonstituierbare Pulver (auch zur parenteralen Applikation), orale Liquida wie Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen, Tropfen, Suppositorien, Injektionslösungen oder Infusionslösungen vorliegen.

Erfindungsgemäß zu verwendende Hilfsstoffe/Exzipienten umfassen hierbei Füllmittel/Trägerstoffe/Verdünnungsmittel wie Maisstärke und andere Stärkearten, hochdisperses Siliziumdioxid, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannit, Sorbit, Cellulose und Calciumcarbonat; Sprengmittel wie Crospovidon, Natriumstärkeglykolat, Stärkearten, wie Weizenstärke, Kartoffelstärke und Reisstärke; Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Gelatine, Stärkearten, Tragant oder Gummi arabicum; Adsorbtionsmittel wie weißer Ton oder Siliziumdioxid; Überzugsmaterialien wie Macrogole Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulosephthalat, Celluloseacetatphthalat, Polyacrylate, und Carboxymethylcellulose-Natrium, Feuchthaltemittel wie Sorbit oder Glycerin.; Lösungsmittel wie Kochsalzlösung, gereinigtes Wasser, Wasser zu Injektionszwecken, Ringer-Laktat Ethanol, Macrogole, Isopropanol, Konservierungsmittel wie Benzylalkohol, Sorbinsäure, Benzoesäure oder para-Hydroxybenzoesäureester (PHB-Ester); Antioxidantien wie Ascorbinsäure, Butylhydroxyanisol oder Tocopherole.; Isotonisierungsmittel wie Mannit, Sorbit oder Natriumchlorid, Farbstoffe wie Titandioxid, Eisenoxide oder E100 (Kurkumin); Geschmacksstoffe/Geschmackskorrigentien wie Pfefferminz-, Zitronen- oder Orangengeschmack, Schmiermittel oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Talkum, Macrogole.; Glättmittel wie Carnaubawachs und Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliziumdioxid und Grundlagen/Trägerstoffe wie Kakaobutter oder Glycerin-Gelatine.

Die erfindungsgemäß angewendete Dosierung liegt im üblicherweise verwendeten Dosierungsbereich von 50 bis 150 mg pro Tag; bevorzugt ist eine tägliche Dosis von 150 mg. In Einzelfällen wurden erfindungsgemäß 200 mg Diclofenac pro Tag verabreicht.

Wie in beigefügten Patentansprüchen beansprucht betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Diclofenac zur Verhinderung (Prophylaxe) grippaler Infekte und/oder durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome. Diese erfindungsgemäße prophylaktische Wirkung von Diclofenac ist weder vorbekannt noch vorbeschrieben noch vorbenutzt. Erfindungsgemäß wird somit erstmals eine prophylaktische Verwendung von Diclofenac bereitgestellt, und zwar zur Senkung des Risikos, an einem grippalen Infekt zu erkranken und unter der Vielzahl von Symptomen, die ein solcher Erkältungsinfekt bewirken kann, zu leiden.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Behandlung (Therapie) grippaler Infekte. Die einschlägigen Studien des Erfinders zeigen, dass Diclofenac erfindungsgemäß höchst spezifisch, mithin ganz gezielt nicht nur zur Prophylaxe, sondern auch zur Therapie des gesamten Krankheitsbildes „grippaler Infekt (Synonyme: Erkältung/ Erkältungskrankheit/ Erkältungsinfekt)“ und nicht nur zur Behandlung einzelner Symptome der Erkrankung verwendet werden kann. Die erfindungsgemäße Wirkung von Diclofenac beruht hierbei nicht bzw. nicht allein auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese mit konsekutivem antiphlogistischem, analgetischem und antipyretischem Effekt. Vielmehr gehen erfindungsgemäße Wirkung von Diclofenac und erfindungsgemäße medizinische Anwendung derselben weit über das bereits bekannte Wirkungs- bzw. Anwendungsspektrum von Diclofenac (Behandlung von Fieber, Entzündungen und Schmerzen) hinaus. Die erfindungsgemäße Wirkung von Diclofenac ist mithin von eigener, neuer Art und Qualität und sowohl in der Art ihrer Anwendung (Therapie und Prophylaxe) als auch für ihr spezifisches Einsatzgebiet (Behandlung des gesamten Krankheitsbild „grippaler Infekt“, nicht nur einzelner Symptome desselben) weder (überhaupt noch als wirksam) vorbeschrieben noch vorbenutzt.

Zum Stand der Technik, die Verwendung von Diclofenac zur Behandlung der Symptome grippaler Infekte betreffend, ist wie folgt auszuführen:

Beschrieben ist die lokale Anwendung von Diclofenac – und zwar nicht als Monopräparat, sondern jeweils zusammen mit anderen Arzneistoffen – lediglich in der Behandlung von Entzündungen von Hals, Mund und Rachen, wie diese u.a. auch durch grippale Infekte und Influenza hervorgerufen werden können (WO 98 / 52 540; WO 2005 / 079 747 A1; DN 131: 341977(abstract), Capius[online] Accession No: AN 1999: 766120), sowie von Rhinitiden, wie auch diese durch eine Erkältung hervorgerufen werden können (WO 2008 / 070 264 A2).

Beschrieben ist die systemische Anwendung von Diclofenac – und zwar ebenfalls nicht als Monopräparat, sondern jeweils zusammen mit anderen Arzneistoffen – lediglich in der Behandlung von Husten, wie dieser durch einen Erkältungsinfekt hervorgerufen werden kann (JP2000080034 AA).

Die systemische Anwendung von Diclofenac zur Behandlung von Fieber bei akuten Infekten allgemein wird durch Polman H.A. et al. beschrieben (The use of diclofenac sodium [Voltaren] suppositories as an antipyretic in children with fever due to acute infections: A doubleblind, between-patient, placebo-controlled study. J Int Med Res., 1981, 9: 343-348)), die systemische Anwendung von Diclofenac als Monopräparat zur Behandlung von Fieber und (Kopf-, Muskel und Gelenk-) Schmerzen bei grippalen Infekten durch Grebe, W. et al. (A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of Diclofenac-K and Ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. Clin. Ther., 2003, 25[2]: 444-458).

Aus dem Stand der Technik ist somit lediglich die systemische Anwendung von Diclofenac als Monopräparat (Voltaren Dolo®) zur Behandlung von „Fieber und Kopfschmerz sowie Gelenksschmerzen“ bei grippalen Infekten und im Rahmen der Behandlung von Schmerzzuständen allgemein bekannt (siehe auch Fachinformation

Voltaren Dolo® der Firma Novartis). Nicht Stand der Technik indes sind erfindungsgemäße Behandlung von Symptomen grippaler Infekte und erfindungsgemäße Erzielung prophylaktischer und therapeutischer Wirkungen bei Erkältungsinfekten, insofern und insoweit Behandlung bzw. prophylaktische und therapeutische Wirkung nicht bzw. nicht allein auf der antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Wirkung von Diclofenac in Folge seiner bekannten Hemmung der Prostaglandinsynthese beruhen.

Somit neu und bisher nicht Stand der Technik ist, dass bei Probanden, die prophylaktisch Diclofenac erhalten, eine Erkältungskrankheit – statistisch hochsignifikant – seltener auftritt als bei Versuchspersonen, die nicht erfindungsgemäß behandelt werden.

Neu weiterhin und nicht Stand der Technik ist, dass durch erfindungsgemäße frühzeitige therapeutische Verabreichung von Diclofenac der Ausbruch einer Erkältungskrankheit weitgehend verhindert wird bzw. grippale Infekte resp. deren Symptome – sofern und soweit sie sich trotz erfindungsgemäßer Verabreichung von Diclofenac überhaupt entwickeln – in ihrer Ausprägung stark abgeschwächt und in ihrer Dauer erheblich verkürzt sind.

Insbesondere werden durch die vorliegende Erfindung erstmals die folgenden Wirkungen von Diclofenac bei grippalen Infekten bereitgestellt:

- sekretolytische und expektorierende Wirkung (bei Tracheitis und Bronchitis infolge grippaler Infekte)
- spasmolytische Wirkung (bei Tracheitis und Bronchitis infolge grippaler Infekte)
- abgeschwächten Verlauf einer Tracheitis und/oder Bronchitis
- vermindertes Auftreten von Kreislaufregulations-, insbesondere hypotonen Regulationsstörungen als Folge grippaler Infekte
- Verhinderung des Ausbruchs einer Grippeerkrankung, abgeschwächtes Auftreten und milderer Verlauf der Erkrankung
- nur geringe Ausprägung von allgemeinem Krankheitsgefühl, Müdigkeit,

Abgeschlagenheit und Erschöpfung

- erhebliche Verkürzung der Krankheitsdauer, besserer Allgemeinzustand, seltener Bettruhe erforderlich
- ausgeprägter prophylaktischer Effekt, Erkältungskrankheit entwickelt sich erst gar nicht

Erstmals offenbart wird weiterhin, dass bei der Therapie grippaler Infekte die Wirkung von Diclofenac herkömmlichen Therapie in nahezu allen Belangen statistisch (hoch-)signifikant überlegen ist, namentlich bei der Behandlung von:

- allgemeinem Krankheitsgefühl, Müdigkeit und Erschöpfung
- Abgeschlagenheit und Schmerzen in Körperweichteilen
- Kreislaufregulations-, insbesondere hypotonen Regulationsstörungen
- Fieber, Schüttelfrost
- infektbedingten Schweißausbrüchen, Frösteln und Unwohlsein
- Rhinitis
- Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis
- Husten und Heiserkeit
- Bronchospasmodie, Sekretolyse und Expektoration
- Krankheitsdauer

Erstmals offenbart wird schließlich auch, dass die erfindungsgemäße therapeutische Verwendung von Diclofenac statistisch (hoch-)signifikant verhindert, dass bei grippalen Infekten folgende Krankheitssymptome überhaupt auftreten:

- Husten
- Heiserkeit
- Laryngitis
- Pharyngitis
- Tracheitis
- Bronchitis
- Bronchospasmen
- verstärkte Sekretproduktion und Sekretstau

- Rhinitis
- Konjunktivitis
- Entzündungen
- Fieber
- Schweißausbrüche, Frösteln und Schüttelfrost
- Schmerzen in Gliedern und Körperweichteilen
- Kreislaufregulationsstörungen
- allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit
- Abgeschlagenheit und Erschöpfung
- reduzierter Allgemeinzustand.

Die erfindungsgemäße prophylaktische Verwendung von Diclofenac bewirkt also, dass sich grippale Infekte resp. deren Krankheitssymptome statistisch hochsignifikant seltener entwickeln also ohne Prophylaxe.

Die erfindungsgemäße therapeutische Verwendung von Diclofenac bewirkt, dass im Falle eines grippalen Infekts dessen einschlägige Symptome statistisch (hoch-)signifikant seltener auftreten oder aber für den Fall, dass sie doch auftreten, statistisch (hoch-)signifikant schwächer ausgeprägt sind als bei herkömmlicher Therapie ohne Diclofenac. Vorgenannte erfindungsgemäße therapeutische Wirkungen von Diclofenac sind besonders stark ausgeprägt bei möglichst frühzeitiger Verabreichung von Diclofenac (innerhalb von 6 bis 8 Stunden seit Ausbruch des grippalen Infekts).

Wurde Diclofenac resp. wurden dessen antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkungen infolge Prostaglandinsynthese-Hemmung bisher nur zur Behandlung von Fieber, Entzündungen und Schmerzen, wie diese auch durch grippale Infekte hervorgerufen werden, genutzt, so wird durch die erfindungsgemäße neue therapeutische Verwendung von Diclofenac erreicht, dass die vorgenannten Symptome und sämtliche sonstige einschlägige Krankheitssymptome grippaler Infekte (wie zuvor beschrieben) weitgehend erst gar nicht auftreten, der Erkältungsinfekt mithin blande verläuft.

Bei Verwendung der Erfindung gemäß verhindert Diclofenac also weitgehend, dass grippale Infekte überhaupt entstehen und/oder dass deren einschlägige Symptome sich entwickeln bzw., sollten bei Therapiebeginn bereits einschlägige Symptome vorhanden sein, dass diese Symptome sich weiterentwickeln.

Zusammenfassend stellt die Erfindung mithin eine neue Verwendung des altbekannten Wirkstoffes Diclofenac bei Vorbeugung und Behandlung von Erkältungskrankheiten dar.

Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden zu sein wird vermutet, dass die erfindungsgemäßen bisher unbekanntem Wirkungen von Diclofenac bei Prophylaxe und Therapie von Erkältungskrankheiten – zumindest in erheblichem Umfang – auf einen direkt antiviralen Effekt von Diclofenac bei dessen erfindungsgemäßer Verwendung zurückzuführen sind, wobei der antivirale Effekt möglicherweise auch dosisabhängig ist.

Beschreibung der Erfindung

Die bisher unbekanntem Indikation des chemischen Wirkstoffes Diclofenac zur Behandlung grippaler Infekte wie dargestellt wurde durch Zufall entdeckt. Jahre später wurden die Daten von über 750 Patienten hinsichtlich dieser Anwendungsmöglichkeit von Diclofenac retrospektiv untersucht.

Dabei wurde zum einen das Datenmaterial von 687 Patienten/Probanden, die in einem Zeitraum von mehr als 10 Jahren entweder auf herkömmliche Art oder mit der Erfindung (therapeutisch oder prophylaktisch) behandelt worden waren, ausgewertet.

Zum anderen wurden zusätzlich 80 Einzelfälle umfassend analysiert und dokumentiert; 8 von ihnen werden exemplarisch zur Verdeutlichung und Veranschaulichung der Erfindung als Einzelfallbeschreibungen dargestellt.

Es zeigte sich, dass die vorliegende Entdeckung ermöglicht, alle Symptome eines grippalen Infektes mit nur einem einzigen Wirkstoff, nämlich Diclofenac zu behandeln,

und zwar statistisch signifikant mit Erfolg.

Weiterhin wurde entdeckt und ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung, dass Diclofenac nicht nur zur Therapie grippaler Infekte, sondern auch zu deren Prophylaxe geeignet ist. Insofern, als durch die vorbeugende bzw. bei den ersten Krankheitssymptomen erfolgende Verabreichung von Diclofenac der Ausbruch einer Erkältungskrankheit weitgehend verhindert werden kann resp. die Krankheitssymptome nur in abgemilderter Form auftreten.

Auch zeigt die Untersuchung, dass es bezüglich der Erfindung und ihrer vorbeschriebenen Wirkungen unerheblich ist, ob die Symptome eines grippalen Infektes mono-, oligo- oder polysymptomatisch auftreten.

Bezüglich der Dosierung stellte sich heraus, dass die für Erwachsene zu empfehlende und auch weit überwiegend verabreichte Diclofenac-Dosis bei 150 mg täglich liegt. Für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren besteht die allgemeine Kontraindikation des Wirkstoffes.

Offensichtlich wurde, dass Diclofenac bei den ersten Anzeichen eines grippalen Infektes und spätestens innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Auftreten entsprechender erster Symptome eingenommen werden sollte, um optimal zu wirken. D.h., um entweder den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern oder zumindest zu erreichen, dass sich möglichst wenig Krankheitssymptome mit möglichst geringer Ausprägung entwickeln.

Aus den zuvor benannten Einzelfallbeobachtungen lässt sich schlussfolgern, dass auch dann, wenn bereits kurze Zeit nach erfindungsgemäßer Einnahme keine Krankheitssymptome mehr vorhanden sind, Diclofenac etwa zwei bis drei Tage weiter eingenommen werden sollte, um ein Rezidiv zu verhindern.

Die statistischen Auswertungen zeigen außerdem, dass selbst bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild die einschlägigen Symptome eines grippalen Infektes durch

Verabreichung von Diclofenac stark gemildert werden können und dass Diclofenac auch in diesem Fall der herkömmlichen „polypragmatischen“ Behandlung eindeutig überlegen ist.

Diclofenac wurde den Patienten weit überwiegend oral (als Tabletten, Dragees oder Kapseln), aber auch parenteral (durch i.m. Injektionen) und in dokumentierten Einzelfällen teils oral, teils parenteral und auch in Form von Suppositorien sowie als Salbe/Gel appliziert.

In Selbstversuchen des Erfinders erfolgte lokale Applikation von Diclofenac in Form von Augentropfen.

Oral verabreicht wurden ebenso schnell wirkende wie retardierte Formen.

Dabei zeigte sich, dass zwecks Wirkungsoptimierung – zusätzlich zur möglichst frühzeitigen Verabreichung von Diclofenac zu Beginn der Erkrankung – schnell wirkende orale Darreichungsformen verabreicht werden sollten. Später indes (weil seltener einzunehmen und deshalb besser handhabbar) können eher retardierte Formen indiziert sein.

Ob die zusätzliche Applikation Diclofenac-haltiger Salben, Gels oder Emulsionen, beispielsweise bei starken Weichteilschmerzen, sinnvoll ist, bedürfte eingehender Untersuchung und statistischer Prüfung. Einzelfallbeobachtungen jedenfalls zeigen eine durchaus positive Beeinflussung des Krankheitsgeschehens (subjektiv empfundene Schmerzminderung) bei lokaler Anwendung von Diclofenac.

Der Vorteil einer erfindungsgemäß parenteralen Applikation von Diclofenac liegt in einem schnelleren Wirkungseintritt bei sonst gleichem Effekt. Indes überwiegen die Nachteile parenteraler intramuskulärer Verabreichung (insbesondere schmerzhafte Applikation, erhöhte Gefahr von Komplikationen, geringere Compliance der Patienten), so dass der Wirkstoff sinnvoller Weise oral verabreicht werden sollte.

Die Verabreichung von Suppositorien konnte – wegen des umständlichen Procedere und der dadurch bedingt fehlenden Akzeptanz dieser Applikationsform – im Allgemeinen nur in solchen Fällen erfolgen, wo dies (beispielsweise aufgrund von Vorerkrankungen wie einer chronischen Gastritis) in besonderem Maße angezeigt erschien.

Dadurch kann letztlich keine allgemein gültige Aussage darüber getroffen werden, ob diese Verabreichungsform generell als sinnvoll zu empfehlen ist. Wahrscheinlich dürfte sie aufgrund der umständlichen Applikation jedoch ohnehin auf Einzelfälle beschränkt bleiben (z. B. Patienten mit besonders empfindlichem Magen).

Eine von der oralen Darreichung differierende Wirkung war jedenfalls nicht nachweisbar. Der Wirkungseintritt war (wie nicht anders zu erwarten) schneller als bei oraler, aber langsamer als bei intramuskulärer Verabreichung und durchschnittlich nach knapp zwei Stunden zu verzeichnen.

Die Untersuchungsergebnisse, welche die Applizierung von Suppositorien betreffen, veranschaulichen somit, dass Diclofenac, erfindungsgemäß verwendet, auch bei dieser Art der Applikation sehr ähnlich wie bei anderen Verabreichungsformen wirkt.

Gleichwohl ist das zur Verfügung stehende Zahlenmaterial nicht umfangreich genug, als dass mit hinreichender Sicherheit statistische Auswertungen vorgenommen werden könnten. Weitere Untersuchungen sollten folgen, sofern und soweit sie für die praktische Anwendung von Bedeutung sind.

Insgesamt zeigte die erfindungsgemäße Verwendung von Diclofenac bei nahezu allen Krankheitssymptomen eine überraschend gute sowie den herkömmlich bei grippalen Infekten angewendeten Mitteln deutlich überlegene Wirkung.

Besonders positiv wurden durch Diclofenac unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in den Körperweichteilen (Glieder und Rücken) beeinflusst.

Ebenso traten hypotone Kreislaufregulationsstörungen bei mit Diclofenac behandelten Patienten seltener bzw. weniger ausgeprägt auf als bei herkömmlicher Behandlung.

Auch Fieber und Symptome wie Schweißausbrüche, Frösteln und Schüttelfrost waren bei den mit Diclofenac behandelten Patienten seltener bzw. weniger stark ausgeprägt als bei den nicht mit Diclofenac behandelten Kranken.

Bettruhe war bei den erfindungsgemäß therapierten Patienten seltener erforderlich als bei den herkömmlich behandelten.

Sofern Bettruhe indiziert war, dauerte diese (allerdings statisch nicht signifikant) bei den mit Diclofenac Behandelten indes etwas länger.

(Subjektiv empfundenen) schweres Krankheitsgefühl war bei den erfindungsgemäß behandelten Patienten deutlich seltener zu verzeichnen als bei herkömmlicher Therapie.

Frühzeitig verabreicht entwickelte sich bei mit Diclofenac therapierten Patienten nur selten eine Rhinitis. Selbst wenn diese schon ausgeprägt vorhanden war, ließ sie sich gemäß der Erfindung besser behandeln als mit gefäßaktiven Rhinologika.

Durch Erkältungskrankheit hervorgerufene Konjunktivitiden sprachen allerdings auf die (systemische, nicht lokale) Verabreichung von Diclofenac nicht besser an als auf die Verabreichung herkömmlicher Augentropfen.

Allerdings wurde nicht (z.B. durch Abstrich) geklärt, ob bei vielen Patienten nicht zufälligerweise bakterielle Superinfektionen eingetreten waren, die auf die Applikation Antibiotika-haltiger Augentropfen – die wegen der Vielzahl besonders schwerer Krankheitsbilder generell verabreicht wurden – besonders gut ansprachen.

In mehrfachen Selbstversuchen des Erfinders jedenfalls konnte bei Konjunktivitiden im Rahmen eines grippalen Infektes die hervorragende Wirkung einer lokalen Applikation

von Diclofenac in Form von Augentropfen festgestellt werden.

Sowohl sich gerade entwickelnde als auch bereits bestehende Entzündungen des Hals-Rachen-Raumes und der Bronchien wie Pharyngitis, Laryngitis (Heiserkeit) sowie Tracheitis und Bronchitis wurden durch Diclofenac positiv beeinflusst.

Erstaunlich gut war die antitussive Wirkung bei erfindungsgemäßer Verwendung von Diclofenac.

Mit Diclofenac therapierte Patienten mussten nicht zusätzlich mit Bronchospasmolytika behandelt werden.

Komplikationen wie Bronchopneumonie und Otitis media traten weder bei den erfindungsgemäß noch bei den herkömmlich Behandelten auf.

Ebenso bei den mit Diclofenac wie bei den nicht mit Diclofenac behandelten Patienten waren jeweils zwei Fälle einer Sinusitis maxillaris zu verzeichnen, die dann antibiotisch therapiert werden mussten.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei den mit der Entdeckung Behandelten ca. vier Tage, bei den herkömmlich Behandelten indes ca. sieben Tage.

Bei möglichst früh (d.h. innerhalb von höchstens sechs bis acht Stunden nach Auftreten erster Krankheitssymptome) beginnender Therapie verkürzte sich die Krankheitsdauer bei einer herkömmlicher Behandlung auf rund 6,7 Tage, bei Therapie mit Diclofenac auf gerundet 3,2 Tage, also auf weniger als die Hälfte der herkömmlichen Behandlungsdauer.

Weder bei den Diabetikern, die mit Diclofenac therapiert wurden, noch bei denjenigen, die herkömmlich behandelt wurden, kam es zu gravierenden Beeinflussungen des Blutzuckerspiegels oder gar zu Stoffwechsellagestörungen.

Nebenwirkungen der Diclofenac-Verabreichung waren vor allem und fast ausschließlich Magen-Darm-Beschwerden (Durchfälle, Blähungen, Bauchkrämpfe).

Dem konnte durch Gabe von Butyl-scopolaminiumbromid (Buscopan) abgeholfen werden.

Bei gastrointestinal empfindlichen Patienten ist deshalb die prophylaktische Gabe eines entsprechenden Spasmolytikums zu erwägen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten waren nach erfindungsgemäßer Diclofenac-Verabreichung nicht zu verzeichnen.

Nicht mit Diclofenac behandelt wurden – den absoluten Kontraindikationen des Wirkstoffes entsprechend – Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren sowie Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren, gastrointestinalen oder sonstigen Blutungen, mit Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen sowie mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirksubstanz Diclofenac selbst oder gegenüber anderen Entzündungs-, Schmerz- und Rheumanmittel, insbesondere Acetylsalicylsäure.

Weiterhin wurde Diclofenac nicht an Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen, vorbestehenden Nierenschäden, manifestem Bluthochdruck und Herzinsuffizienz sowie an Schwangere und Stillende verabreicht.

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von über 10 Jahren 767 Patienten resp. Probanden, die einen grippalen Infekt hatten oder denen ein solcher drohte, therapeutisch bzw. prophylaktisch nach dem Zufallsprinzip entweder mit Diclofenac oder nach dem üblichen Regime, d.h. symptombezogen, behandelt.

Bei der symptombezogenen Therapie kamen folgende Medikamente resp. Wirkstoffe in der vom Hersteller jeweils empfohlenen Dosierung zur Anwendung:

Antitussiva : Dihydrocodeinpräparate (Tropfen oder Tabletten)

Expectorantien/Sekretolytika: Acetylcystein- und Ambroxolpräparate (Tropfen oder Tabletten)

Broncho(spasmo)lytika: Ipratropiumbromid- und Salbutamolpräparate (jeweils zur Inhalation)

gefäßaktive Rhinologica: Xylometazolinpräparate (Nasentropfen oder Nasenspray)

Analgetika, Antipyretika und Antiphlogistica: Paracetamol und Acetylsalicylsäure (Tabletten); Verabreichung auch bei oft mit Fieber verbundenen Krankheitssymptomen wie Frösteln und Schüttelfrost

Ophthalmika: Kanamycin; Dexamethason in Kombination mit Gentamicin (Augentropfen und Augensalbe)

Anmerkung: Verabreichung Antibiotika-haltiger Augentropfen, weil bei einer großen Anzahl schwerer Konjunktividen eine bakterielle Superinfektion nicht ausgeschlossen werden konnte.

Mund- und Rachentherapeutika: Hexetidin (Lösung oder Spray)

Sogenannte Grippemittel und Mittel gegen Erkältungskrankheiten: Homöopathika (Tabletten, Injektionen, z. B. Gripp-Heel).

Letztere Substanzen (sogenannte Grippemittel) wurden dann zusätzlich verabreicht, wenn Patienten besonders stark über unspezifische Krankheitszeichen wie allgemeines Krankheitsgefühl oder Muskelschmerzen klagten.

Es wird darauf hingewiesen, dass im Folgenden aus Gründen einer besseren Darstellbarkeit nur noch der jeweilige Substanzklassenbegriff gebraucht wird (also beispielsweise Antitussiva statt Dihydrocodeinpräparate oder

Expectorantien/Sekretolytika statt Acetylcystein- oder Ambroxolpräparate).

Schließlich wurden die nicht erfindungsgemäß behandelten Patienten, sofern indiziert, auch dazu angehalten, zusätzlich zu den jeweils verabreichten Medikamenten **alte Hausmittel** anzuwenden wie Brust- und Wadenwickel, Einreibung der Brust mit Substanzen, die ätherische Öle enthalten, oder Inhalationen mit Kamilledampf.

Den erfindungsgemäß behandelten Patienten wurden einzig und allein der Wirkstoff Diclofenac verabreicht, und zwar im Allgemeinen in einer Dosierung von 150 mg pro die.

Sofern nicht anders erwähnt, erfolgte die Verabreichung der Erfindung per os.

Bei entsprechender Fragestellung wurden die Patienten im Vorfeld informiert und darum gebeten, bei den ersten Anzeichen eines grippalen Infekts und möglichst innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Auftreten entsprechender Symptome 50 mg eines schnell wirkenden Diclofenac-Präparates einzunehmen.

Sämtliche Patienten wurden gebeten, Bettruhe einzuhalten, sofern dies subjektiv ratsam erschien.

Ergebnisse

Sämtliche Patienten waren zwischen 16 und 87 Jahren alt.

Eine Blockbildung resp. Schichtung (Stratifikation), beispielsweise nach Alter oder Geschlecht, fand nicht statt, weil sämtliche Patienten zufällig entweder erfindungsgemäß oder nach herkömmlich therapeutischem Regime behandelt wurden.

Auch eine Selektierung ist auszuschließen, weil die Patienten einer "normalen" Allgemeinarztpraxis (in welcher die Behandlungen durchgeführt wurden) die Grundgesamtheit der an einem grippalen Infekt lokal Erkrankten repräsentieren.

Typisch war die Vielfalt, mit der die einzelnen Symptome sich zu durchaus nicht seltenen monosymptomatischen wie auch zu oligo- und polysymptomatischen Krankheitsbildern zusammensetzten.

Die nachbeschriebenen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verwendung von Diclofenac blieben davon unberührt.

Rein monosymptomatische Krankheitsbilder ergaben sich bei etwa drei bis fünf Prozent der Patienten (relative Häufigkeit monosymptomatischer Krankheitsbilder zwischen 2,9 und 5,3 %).

Die statistische Auswertung erfolgte zum einen mit Hilfe des **Student-t-Tests** für unverbundene Stichproben.

Die Nullhypothese wurde dabei so formuliert, dass sie aufgrund der vorhandenen Daten wahrscheinlich abzulehnen, die Alternativhypothese wurde so gefasst, dass sie voraussichtlich anzunehmen war.

Die Nullhypothese H_0 lautet demnach: Die neue Therapie (mit Diclofenac) ist der alten herkömmlichen Therapie nicht überlegen.

Mithin war die Alternativhypothese H_A wie folgt zu formulieren: Die neue Therapie (mit Diclofenac) ist der alten herkömmlichen Therapie überlegen.

Diese Aussagen wurden jeweils für die Irrtumswahrscheinlichkeiten (Signifikanzniveaus) $\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$ sowie $\alpha = 0,001$ geprüft, so dass entsprechenden Testergebnisse als schwach signifikant ($\alpha = 0,05$), signifikant ($\alpha = 0,01$) oder hochsignifikant ($\alpha = 0,001$) bezeichnet werden.

Bezüglich nur qualitativ bekannter Werte (z.B. Symptom vorhanden oder nicht vorhanden oder Besserung vs. keine Besserung) kam der **Vierfeldertest (2-**

Stichproben-Test, X²-Häufigkeitstest für Vierfeldertafeln) als statistisches Testverfahren zur Anwendung, wobei ebenfalls auf dem $\alpha = 0,05$ -, $\alpha = 0,01$ - und $\alpha = 0,001$ -Signifikanzniveau geprüft wurde.

Therapeutische Anwendung von Diclofenac

Krankheitsdauer

Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei herkömmlicher Behandlung 7,05 Tage, bei Behandlung mit Diclofenac indes nur 4,05 Tage.

Das Ergebnis ist statistisch hochsignifikant.

Wurden die Patienten angehalten, bereits bei den ersten Krankheitssymptomen mit einer herkömmlichen symptomatischen Therapie bzw. mit der Einnahme von Diclofenac zu beginnen, so verkürzte sich die durchschnittliche Krankheitsdauer auf 6,66 Tage in der Kontroll- und auf 3,24 Tage in der Experimentalgruppe.

Auch dieses Ergebnis ist statistisch hochsignifikant und zeigt, dass durch entsprechende Applikation des Wirkstoffes Diclofenac die Krankheitsdauer im Verhältnis zur herkömmlichen Behandlung auf weniger als die Hälfte reduziert werden kann.

In einem weiteren Vergleich wurden die Patienten der Versuchsgruppe angewiesen, so früh wie möglich nach Auftreten erster Krankheitssymptome, auf jeden Fall aber innerhalb von sechs bis acht Stunden, mit der Einnahme von Diclofenac zu beginnen, währenddessen die Patienten der Kontrollgruppe erst dann Diclofenac einnehmen sollten, wenn Krankheitssymptome schon vorhanden und ausgeprägt waren.

Es ließ sich bestätigen, daß die ohnehin durch Behandlung mit Diclofenac gegenüber herkömmlicher Therapie wesentlich (von ca. 7 auf ca. 4 Tage) verkürzte Krankheitsdauer durch möglichst frühzeitige Behandlung mit Diclofenac gemäß der Erfindung nochmals um etwa 20 bis 25 % (im vorliegenden Fall von 4,08 auf 3,11 Tage)

verkürzen werden kann.

Auch hier konnte der statistische Beweis auf dem @ = 0,001-Niveau, also hochsignifikant, erbracht werden.

Fieber

Fieber war bei den mit Diclofenac behandelten Patienten im Verhältnis zu denen mit herkömmlicher Behandlung schwächer ausgeprägt oder überhaupt nicht vorhanden (statistisch signifikant auf @ = 0,01-Niveau).

Sofern die Patienten bereits bei den ersten Krankheitssymptomen, spätestens jedoch innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden nach deren Auftreten, herkömmlich bzw. mit Diclofenac behandelt wurden, war das zuvor beschriebene Ergebnis noch eindeutiger und statistisch hochsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit @ = 0,001).

Als schwache Ausprägung wurden in diesem Zusammenhang subfebrile Temperaturen gewertet (Körperkerntemperatur 37,1 bis 37,9 ° C).

Als ausgeprägtes Symptom galten Körperkerntemperaturen gleich oder größer 38,0 ° C.

Allgemeinsymptome wie Frösteln, Schüttelfrost, Schweißausbrüche

Auch bei oft mit Fieber einhergehenden Allgemeinsymptomen wie Frösteln, Schüttelfrost und Schweißausbrüchen zeigte sich die erfindungsgemäße Behandlung der herkömmlichen Behandlung überlegen: Mit Diclofenac behandelte Patienten zeigten seltener Symptome resp. die Symptome waren weniger stark ausgeprägt (Signifikanzniveau @ = 0,01).

Das Ergebnis war besonders eindrucksvoll und statistisch hochsignifikant (@ = 0,001), wenn die Medikamenteneinnahme möglichst frühzeitig (innerhalb von sechs bis acht

Stunden nach Ausbruch der Krankheitssymptome) erfolgte.

Allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Schmerzen in Körperweichteilen

Diese Allgemeinsymptome eines grippalen Infekts ließen sich besonders gut mit Diclofenac gemäß der Erfindung behandeln; mit Diclofenac behandelte Patienten zeigten seltener entsprechende Symptome resp. die Symptome waren weniger stark ausgeprägt.

Die Überlegenheit einer Therapie mit Diclofenac über herkömmliche Behandlungsmethoden ist statistisch hochsignifikant, und zwar unabhängig davon, ob die Therapie möglichst früh oder erst bei ausgeprägter Krankheitssymptomatik begonnen wurde.

Kreislaufregulationsstörungen

Kreislaufdysregulationen im Zusammenhang mit und als Begleitsymptom von grippalen Infekten waren bei erfindungsgemäßer Behandlung mit Diclofenac schwach signifikant seltener resp. schwach signifikant geringer ausgeprägt als bei herkömmlicher Behandlung einer Erkältungskrankheit (Signifikanzniveau @ = 0,05).

Bei frühzeitiger erfindungsgemäßer Behandlung waren Kreislaufregulationsstörungen im Verhältnis zur herkömmlichen Therapie signifikant seltener bzw. signifikant geringer ausgeprägt (Irrtumswahrscheinlichkeit @ = 0,01).

Husten

Die antitussive Wirkung von Diclofenac war erstaunlich gut sowie der herkömmlicher

Behandlung eindeutig überlegen, und zwar sowohl in der Behandlung des sich erst entwickelnden als auch in der Therapie des bereits ausgebildeten Krankheitssymptoms „Husten“ (jeweils auf dem @ = 0,001-Signifikanzniveau); erfindungsgemäß mit Diclofenac behandelte Patienten zeigten seltener einschlägige Symptome resp. die Symptome waren weniger stark ausgeprägt.

Bronchitis/Tracheitis

Auch eine Bronchitis (Tracheitis) in Zusammenhang mit einem grippalen Infekt lässt sich erfolgreicher gemäß der Erfindung als auf herkömmliche Art behandeln (auf dem @ = 0,05 - Niveau signifikant bei bereits ausgeprägter Symptomatik und auf dem @ = 0,01-Niveau signifikant bei möglichst frühzeitigem Behandlungsbeginn). Bei frühzeitig erfindungsgemäß mit Diclofenac behandelten Patienten entwickelte sich nur selten eine Bronchitis/Tracheitis.

Pharyngitis/Laryngitis

Ebenfalls sprechen Pharyngitiden / Laryngitiden in Folge von Erkältungsinfekten statistisch signifikant besser auf Diclofenac an als auf eine herkömmliche Behandlung. Bei Behandlung mit Diclofenac der Erfindung gemäß zeigten Patienten seltener einschlägige Symptome resp. die Symptome waren weniger stark ausgeprägt.

Rhinitis

Bei frühzeitig mit Diclofenac behandelten Patienten entwickelte sich nur selten eine Rhinitis (hochsignifikante Überlegenheit der Behandlungsmethode gegenüber herkömmlicher Therapie).

Selbst wenn die Rhinitis-Symptomatik schon ausgeprägt vorhanden war, ließ sie sich

mit Diclofenac signifikant besser behandeln als herkömmlich.

Konjunktivitis

Durch grippale Infekte hervorgerufene Konjunktividen sprachen auf die systemische Verabreichung von Diclofenac der Erfindung gemäß nicht besser an als auf die Verabreichung von (antibiotikahaltigen) Augentropfen. Gleichwohl gab es auch bei systemischer erfindungsgemäßer Anwendung von Diclofenac eine Vielzahl von Patienten, bei denen eine Konjunktivitis überhaupt nicht auftrat oder bei denen entsprechende Symptome einer Konjunktivitis nur schwach ausgeprägt waren. Selbst durch die systemische Anwendung von Diclofenac der Erfindung gemäß lässt sich mithin ein fast ebenso guter Effekt erzielen wie durch die lokale Applikation von (Antibiotika-haltigen) Augentropfen.

Zudem wurde nicht überprüft (z.B. durch Abstrich), ob und wie oft eine bakterielle Superinfektion vorlag, die bekanntermaßen besonders gut auf Antibiotika anspricht, i. a. aber nicht bei grippalen Infekten auftritt.

Deshalb wäre es sinnvoll, in klinischen Studien sowohl die systemische als auch die lokale Applikation von Diclofenac der Erfindung gemäß hinsichtlich ihrer Wirkung im Verhältnis zur Anwendung herkömmlich eingesetzter, nicht Antibiotika-haltiger Augentropfen zu überprüfen, und zwar nachdem eine bakterielle Superinfektion der durch einen grippalen Infekt hervorgerufenen Konjunktivitis ausgeschlossen wurde.

Subjektiv empfundenes schweres Krankheitsgefühl

Nach jeweils eigener Einschätzung trat bei den mit Diclofenac behandelten Patienten ein schweres Krankheitsgefühl deutlich seltener auf als bei den herkömmlich behandelten.

Dieser Effekt verstärkte sich noch, wenn die Therapie bei beiden Patientengruppen möglichst frühzeitig begonnen wurde.

Die Ergebnisse sind jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,001$ hochsignifikant.

Bettruhe

Bettruhe war bei mit Diclofenac behandelten Patienten signifikant seltener erforderlich als bei herkömmlicher Behandlung.

Bei den Patienten indes, bei denen Bettruhe erforderlich war, dauerte diese im Durchschnitt bei den erfindungsgemäß behandelten Patienten im Durchschnitt etwas länger als bei den herkömmlich behandelten (3,60 vs. 2,96 und 3,38 vs. 2,91 Tage).

Dieses Ergebnis (verkürzte Dauer erforderlicher Bettruhe bei herkömmlicher Behandlung) ist gleichwohl statistisch nicht signifikant.

Komplikationen

Sowohl bei den mit Diclofenac als auch bei den herkömmlich therapierten Probanden trat als einzige Komplikation je zweimal eine Sinusitis maxillaris auf.

Diese war antibiotisch problemlos beherrschbar.

Anwendung von Diclofenac als Prophylaktikum

Ebenfalls wurde entdeckt und ist Gegenstand vorliegender Erfindung, dass Diclofenac mit großem Erfolg auch zur Prophylaxe grippaler Infekte eingesetzt werden kann.

Während einer „Grippe“-Epidemie (epidemische Verbreitung grippaler Infekte) wurden jeweils 60 gesunde Probanden einer Experimental- bzw. einer Kontrollgruppe zugeteilt, während einer späteren Epidemie wurden 65 gesunde Probanden einer Experimentalgruppe und 60 ebenfalls gesunde Probanden einer Kontrollgruppe zugewiesen.

Die Probanden der beiden Experimentalgruppen wurden jeweils prophylaktisch behandelt, und zwar zwei Wochen lang mit 150 mg Diclofenac pro die per os. Die Teilnehmer der beiden Kontrollgruppen erhielten keine Medikamente.

Während der ersten Epidemie wurde Diclofenac prophylaktisch in Gestalt eines schnell freisetzenden Präparates, während der zweiten Epidemie prophylaktisch in retardierter Form verabreicht.

Ansonsten galten die allgemeinen Ein- und Ausschluss- sowie Auswertungskriterien, wie diese zuvor beschrieben sind.

Statistisch hochsignifikant ließ sich nachweisen, dass bei den erfindungsgemäß behandelten Probanden eine Erkältungskrankheit entschieden seltener auftrat als bei den unbehandelten.

Mithin kann Diclofenac auch prophylaktisch und zur Senkung des Risikos, an einem grippalen Infekt zu erkranken, eingesetzt werden.

Orale vs. parenterale Applikation

Von Interesse sind weiterhin Unterschiede hinsichtlich Wirkung und Wirkungseintritt bei oraler versus parenteraler Applikation von Diclofenac resp. bei Darreichung als Tabletten oder Kapseln bzw. in Form von i.m. Injektionen.

Zu diesem Zweck wurden die Patienten, die parenteral (durch i.m. Injektionen) erfindungsgemäß behandelt wurden, mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, welchen Diclofenac oral verabreicht wurde, und zwar in Form von solchen Tabletten/Kapseln/Dragees, die den Wirkstoff schnell freisetzen.

Diclofenac wurde in beiden Gruppen äquidosal (3 x 50 mg täglich) verabreicht.

Die Probanden beider Gruppen wurden gebeten, sich der Behandlung möglichst bald nach Auftreten erster Krankheitssymptome zu unterziehen.

Bei i.m. Applikation dauerte es durchschnittlich etwa 1,5 Stunden bis zum Wirkungseintritt, bei oraler Verabreichung von Diclofenac mit ca. 3,1 Stunden ungefähr doppelt so lang.

Hinsichtlich der Wirkung selbst ließ sich keine geringere Ausprägung der Krankheitssymptome bei parenteraler Verabreichung feststellen.

Da die allgemeinen Nebenwirkungen und Risiken intramuskulärer Injektionen gelten (insbesondere vergleichsweise schmerzhaftes Verabreichen und erhöhte Komplikationsgefahr) und weil daraus auch eine geringere Compliance der Patienten resultiert, sollte die parenterale Verabreichung von Diclofenac gemäß der Erfindung Einzelfällen vorbehalten bleiben. Eine entsprechende Indikation kann beispielsweise dann vorliegen, wenn Patienten aufgrund ihrer Krankheitssymptome (z.B. ausgeprägte Weichteilschmerzen) auf möglichst schnelle Symptommfreiheit drängen.

Behandlungsbeispiele

Die vorbeschriebenen Ergebnisse und deren statistische Auswertung sind eindeutig und signifikant.

Gleichwohl sollen die folgenden Behandlungsbeispiele (exemplarisch für alle Einzelfallbeobachtungen) angeführt werden. Deshalb, weil sie die Untersuchungsergebnisse veranschaulichen und dadurch deren praktische Bedeutung noch deutlicher zum Ausdruck bringen. Und auch deshalb, weil sie wichtige Befunde dokumentieren, die nur an einzelnen Patienten erhoben werden konnten.

Deren Zahl aus unterschiedlichen Gründen gering blieb, beispielsweise, weil den meisten Patienten Sinn und Zweck ungeliebter Applikationsformen (z.B. Verabreichung von Diclofenac gemäß der Erfindung in Form von Suppositorien) nicht zu vermitteln war.

Demgemäss wurden insgesamt 80 Einzelfälle eines grippalen Infekts analysiert und dokumentiert (einschließlich der vom Erfinder durchgeführten Selbstversuche).

8 davon werden im Folgenden als Behandlungsbeispiele vorgestellt.

Fall 1:

Patient männlich, 43 Jahre alt. Keine chronischen Krankheiten, keine Dauermedikation.

Tag 1 der Erkrankung: Plötzliches nächtliches Auftreten von Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, verstopfter Nase und allgemeinem Krankheitsgefühl. Subfebrile Temperatur (37,8 ° C).

Am kommenden Morgen, ca. 5 Stunden nach Wahrnehmung der ersten Symptome, einmalige Einnahme von 50 mg Diclofenac per os.

Ca. zweieinhalb Stunden später Symptomfreiheit außer noch leichtem Kribbeln in der Nase. Normale Körpertemperatur.

Keine weitere Medikamenteneinnahme.

Tag 2: Morgens erneutes und verstärktes Auftreten der Krankheitssymptome des ersten Tages.

Starke Schluckbeschwerden, ausgeprägte Rhinitis, Druckgefühl im Bereich der Kieferhöhlen beidseits. Fieber 38,6 ° C, starkes Frösteln, Schüttelfrost.

Erneute Einnahme von Diclofenac, jetzt in einer Dosierung von dreimal täglich 50 mg per os.

Tag 3: Schluckbeschwerden geringer, ebenfalls Druckgefühl im Bereich der Nasennebenhöhlen weniger stark ausgeprägt. Kein Fieber mehr, keine Allgemeinsymptome wie Frösteln und Schüttelfrost.

Einnahme von Diclofenac dreimal täglich 50 mg per os.

Tag 4: Noch leichtes Druckgefühl im Bereich der Sinus maxillares beiderseits. Sonst beschwerdefrei.

Einnahme von Diclofenac wie für Tag 2 und 3 vorbeschrieben.

Tag 5: Patient beschwerdefrei. Keine weitere Einnahme von Diclofenac.

Kurze Epikrise: Sofortiges Ansprechen des Patienten auf die erfindungsgemäße Verabreichung; Beschwerdefreiheit schon nach wenigen Stunden.

Vermutung, dass Diclofenac zu früh abgesetzt wurde und es deshalb zu einem Rezidiv

des grippalen Infekts kam.

Schlussfolgerung: Auch bei Beschwerdefreiheit nach nur einmaliger Gabe der Erfindung sollte Diclofenac für einige Zeit weiterhin eingenommen werden, um ein Rezidiv zu vermeiden.

Fall 2:

Patient männlich, 46 Jahre alt. Grenzwertige arterielle Hypertonie, bisher nicht medikamentös und deshalb – obwohl Hypertonus Ausschlusskriterium für Therapie mit Diclofenac – dennoch erfindungsgemäß behandelt.

Keine sonstigen Grunderkrankungen, keine Dauermedikation.

Tag 1 der Erkrankung: Morgens innerhalb weniger Stunden und aus Wohlbefinden heraus Ausbildung eines starken, trockenen Hustens. Subfebrile Temperatur (37,9° C). Frösteln. Stark ausgeprägtes allgemeines Krankheitsgefühl. Schluckbeschwerden.

Einnahme von 50 mg Diclofenac per os. Subjektiv empfundene Besserung des Zustandes nach etwa 3 Stunden. Weiter Einnahme von 50 mg oral sechs Stunden nach der ersten Verabreichung. Am Abend des ersten Tages beschwerdefrei.

Diclofenac wird dennoch weiterhin in einer Dosierung von dreimal täglich 50 mg eingenommen.

Tag 2: Patient weiterhin beschwerdefrei Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

Tag 3: Keine Beschwerden. Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

Tag 4: Keine Beschwerden. Einnahme von Diclofenac wie vorbeschrieben.

Tag 5: Patient weiterhin beschwerdefrei. Absetzen von Diclofenac.

Der Patient bleibt beschwerdefrei, es kommt nicht zu einem Rezidiv.

Kurze Epikrise: Patient spricht innerhalb nur weniger Stunden auf die erfindungsgemäße Applikation von Diclofenac an und ist noch am Abend des ersten Krankheitstages beschwerdefrei. Diclofenac wird dennoch weiter appliziert, es kommt zu keinem Rezidiv des grippalen Infekts.

Schlussfolgerung: Die zuvor geäußerte Vermutung, dass ein Rezidiv durch die weitere Gabe von Diclofenac verhindert werden kann, hat sich hier als richtig herausgestellt.

Wertung und Konsequenzen:

Manche Patienten sind schon nach ein- oder zweimaliger Einnahme von Diclofenac gemäß der Erfindung beschwerdefrei.

Der zuvor gefolgerte Schluss, dass für diese Fälle ein Rezidiv durch die weitere Gabe von Diclofenac verhindert werden kann, hat sich in einer ganzen Reihe von Einzelfallbeobachtungen bestätigt.

Deshalb sollte auch dann, wenn bereits kurze Zeit nach Einnahme von Diclofenac gemäß der Erfindung keine Beschwerden mehr vorhanden sind, Diclofenac – diesen Einzelfallbeobachtungen entsprechend – etwa zwei bis drei Tage weiterhin eingenommen werden.

Fall 3:

Patient weiblich, 33 Jahre alt. Chronisch rezidivierende Gastritis, im akuten Stadium jeweils mit Protonenpumpenhemmern behandelt. Keine sonstigen chronischen oder akuten Erkrankungen.

Tag 1 der Erkrankung: Während einer „Grippe“-Epidemie aus voller Gesundheit heraus plötzlich besonders stark ausgeprägtes allgemeines Krankheits- und schweres Erschöpfungsgefühl. Keine sonstigen Symptome eines sog. Erkältungsinfekts.

Patientin begibt sich sofort in ärztliche Behandlung. Verdachtsdiagnose: grippaler Infekt.

Wegen der chronisch rezidivierenden Gastritis Verabreichung von 50 mg Diclofenac als Suppositorium. Nach ca. zwei Stunden deutliche Besserung des Beschwerdebildes.

Nach ca. sechs Stunden Verabreichung weiterer 50 mg Diclofenac als Suppositorium.

Am Abend desselben Tages (ca. zwölf Stunden nach Auftreten erster Symptome und etwa neun Stunden nach Erstverabreichung von Diclofenac) keine Beschwerden mehr.

Diclofenac wird weiterhin dreimal pro Tag als Suppositorium in einer Einzeldosis von jeweils 50 mg verabreicht (150 mg pro Tag).

Tage 2-4 der Erkrankung:

Patientin beschwerdefrei. Therapeutisches Regime wie vorbeschrieben. Nach 4 Tagen Absetzen der Medikation.

Kurze Epikrise: Monosymptomatisches Auftreten eines grippalen Infekts lediglich in Form allgemeinen Krankheitsgefühls. Peranale Verabreichung von Diclofenac gemäß der Erfindung wegen vorbestehender chronischer Gastritis. Beschwerdefreiheit innerhalb eines halben Tages.

Schlussfolgerung: Etwas schnellerer Wirkungseintritt bei peranaler als bei oraler Verabreichung (nach ca. zwei vs. durchschnittlich etwa drei Stunden bei Patienten, denen Diclofenac oral appliziert wurde). Auch bei monosymptomatischem Krankheitsbild eines grippalen Infektes und bei Applikation als Suppositorium hervorragende

therapeutische Wirkung der erfindungsgemäßen Verwendung von Diclofenac.

Fall 4:

Patient weiblich, 56 Jahre alt. Anamnestisch Diabetes mellitus, chron. rezid. Gastritis. Medikamentös mit oralen Antidiabetica behandelt.

Tag 1 der Behandlung: Starker Husten seit mehreren Tagen. Keine sonstigen Symptome.

Grippale Infekte mit sehr unterschiedlicher Symptomatik und unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen zu dieser Zeit epidemisch verbreitet.

Nach Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (anamnestisch, körperliche Untersuchung, Röntgenaufnahme) Behandlung als grippaler Infekt mit Diclofenac gemäß der Erfindung.

Erfindungsgemäße Applikation in Form von Suppositorien und in der üblichen Dosis von 150 mg täglich. Wirkungseintritt ca. zwei Stunden nach Verabreichung des ersten Suppositoriums.

Tag 2 der Behandlung: Husten wesentlich gebessert, keine sonstigen Krankheitssymptome.

Tag 3 der Behandlung: Kaum noch Husten. Sonst o.p.B.

Tag 4 der Behandlung: Gegen Abend des vierten Tages Patientin beschwerdefrei. Absetzen der Medikation.

Kurze Epikrise: Monosymptomatisches Auftreten eines grippalen Infektes lediglich in Form von Husten. Wegen entsprechender Gastritis-Anamnese der Patientin

erfindungsgemäße Applikation als Suppositorien. Trotz bereits voll ausgeprägten Krankheitsbildes rasche Besserung des Befundes. Keine Nebenwirkungen der erfindungsgemäßen Verwendung von Diclofenac.

Schlussfolgerung: Wirkung von Suppositorien der einer oralen Anwendung von Diclofenac (wie diese zuvor beschrieben) vergleichbar.

Wertung und Konsequenzen:

Der Wirkungseintritt erfolgt bei der Verabreichung von Suppositorien wohl etwas schneller als bei oraler Applikation.

Die Wirkung von Diclofenac selbst scheint bei beiden Applikationsformen vergleichbar.

Auch bei monosymptomatischem Krankheitsbild wirkt die erfindungsgemäße Verwendung von Diclofenac ausgesprochen gut.

Fall 5:

Patient weiblich, 38 Jahre alt. Keine chronische Krankheiten, keine Einnahme von Medikamenten.

Tag 1 der Erkrankung: Schweres, sich innerhalb nur weniger Stunden entwickelndes allgemeines Krankheitsgefühl. Starke Weichteilschmerzen, insbesondere in den Beinen. Gering ausgeprägter Husten, leichte Schluckbeschwerden.

Perorale Einnahme von 3 x 50 mg Diclofenac pro Tag.

Tag 2: Gegen Abend des 2. Tages kein Husten und keine Schluckbeschwerden mehr. Allgemeines Krankheitsgefühl zwar gebessert, jedoch noch ausgeprägt vorhanden. Weichteilschmerzen in den Beinen werden als "schier unerträglich" beschrieben.

Patient wird gebeten, besonders schmerzende Weichteile mehrmals täglich mit einem Diclofenac-Gel einzureiben.

Tag 3: Patient berichtet, bereits nach erster lokaler Applikation von Diclofenac Weichteilschmerzen als viel geringer empfunden zu haben. Allgemeines Krankheitsgefühl wesentlich gebessert.

Weiterhin orale und lokale Applikation von Diclofenac.

Tag 4: Systemische und lokale Behandlung kann aufgrund Beschwerdefreiheit am Abend des vierten Krankheits- und Behandlungstages abgesetzt werden.

Kurze Epikrise: Relativ symptomarmes Krankheitsbild mit jedoch stark ausgeprägtem Krankheitsgefühl und schweren Weichteilschmerzen, wie diese im Zusammenhang mit grippalen Infekten häufig anzutreffen sind. Erfindungsgemäße Verabreichung systemisch und topisch mit gutem Erfolg.

Schlussfolgerung: Bei entsprechender Symptomatik kann zusätzlich zur systemischen durchaus auch die lokale Applikation von Diclofenac in der Behandlung eines grippalen Infektes angezeigt sein. Bei ausgeprägten Weichteilschmerzen ist Einzelfallbeobachtungen zufolge die lokale Applikation Diclofenac-haltiger Salben/Gels anzuraten.

Fall 6 (Selbstversuch des Erfinders):

Patient männlich, keine Vorerkrankungen

Tag 1 der Erkrankung:: Aus voller Gesundheit und innerhalb weniger Stunden Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Heiserkeit. Stark ausgeprägte Konjunktivits beide Augen, links stärker als rechts. Allgemeines Krankheitsgefühl.

Peroral Einnahme von 3 x 50 mg Diclofenac täglich, beginnend ca. 2 Stunden nach Auftreten vorbeschriebener Symptome.

Tag 2: Grippaler Infekt insgesamt gebessert, Konjunktivits jedoch noch stärker ausgeprägt als am Tag zuvor.

Applikation Diclofenac-haltiger Augentropfen, dreimal täglich jeweils ein Tropfen in jedes Auge.

Tag 3: Konjunktivits beidseits gebessert, sonst beschwerdefrei.

Tag 4: Am Abend des vierten Krankheitstages völlig beschwerdefrei. Absetzen der oralen Medikation.

Tag 5: Weiterhin beschwerdefrei. Am Abend des fünften Tages auch Absetzen der lokalen Applikation.

Kurze Epikrise: Grippaler Infekt mit stark ausgeprägter Konjunktivitis. (Weil Anwendung Diclofenac-haltiger Augentropfen in der allgemeinärztlichen Praxis unüblich und aufgrund dadurch fehlender Erfahrungen pro salute aegroti nur im Selbstversuch) zusätzlich zur systemischen auch lokale Verabreichung von Diclofenac in Form Diclofenac-haltiger Augentropfen. Daraufhin prompte Besserung..

Schlussfolgerungen: Bei lokaler Anwendung von Diclofenac sehr guter Heilungserfolg auch am Auge.

Wertung und Konsequenzen:

Eine Reihe von Einzelfallbeobachtungen zeigt, dass in der Behandlung grippaler Infekte zusätzlich zur systemischen eine topische Anwendung von Diclofenac indiziert sein kann. Sehr gute Heilungserfolge durch die zusätzliche lokale Anwendung waren bei

ausgeprägten Weichteilschmerzen und Bindehautentzündungen zu beobachten.

Fall 7 (Selbstversuch des Erfinders und seines Ehepartners):

Patient männlich und Patient weiblich. Keine Vorerkrankungen.

Tag 1 der Erkrankung: Die Probanden erkranken fast gleichzeitig mit den Symptomen eines grippalen Infektes.

Beide klagen insbesondere über Husten und schweres allgemeines Krankheitsgefühl, der weibliche Proband zusätzlich über Heiserkeit und Schluckbeschwerden.

Beide Patienten erhalten täglich 200 mg Diclofenac gemäß der Erfindung per os, die Patientin in Form eines schnell wirkenden Präparates (viermal täglich 50 mg), der Patient in Form eines Retardpräparates (zweimal täglich 100 mg).

Die erste Einnahme von Diclofenac erfolgt unmittelbar nach Auftreten der Krankheitssymptome.

Bei der Patientin zeigt sich eine Besserung der Beschwerden nach etwa zwei, beim Patienten nach etwa dreieinhalb Stunden.

Die Patientin hat am Abend des ersten Krankheits- und Behandlungstages außer einem geringem allgemeinem Krankheitsgefühl und leichtem Husten kaum noch Beschwerden. Beim Patienten sind die Krankheitssymptome insgesamt noch wesentlich stärker ausgeprägt.

Tag 2: Beide Patienten gegen Abend des zweiten Tages fast beschwerdefrei. Therapeutisches Regime unverändert.

Tag 3: Beide Probanden beschwerdefrei. Therapie unverändert

Tag 4: Weiterhin Beschwerdefreiheit. Absetzen der Therapie.

Kurze Epikrise: Wirkungseintritt und Minderung der Beschwerden bei schnell freisetzendem Präparat früher als bei retardiertem. Im weiteren Verlauf der Erkrankung Wirkung von Diclofenac unabhängig von der Darreichungsform.

Schlussfolgerung: Zu Beginn der Behandlung eines grippalen Infekts mit oralen Darreichungsformen von Diclofenac sollten eher schnell freisetzende Präparate verabreicht werden, später können (aus Gründen der Compliance – seltenere Einnahme erforderlich) retardierte Formen indiziert sein.

Wertung und Konsequenzen:

Die Wirkung von Diclofenac gemäß der Erfindung stimmt überein bei verschiedenen Applikationsformen (z.B. oral, anal, parenteral, systemisch oder topisch) und bei unterschiedlichen Darreichungsformen (beispielsweise als Suppositorien, Injektionen, Tropfen, Salbe/Gel, Tabletten/Kapseln/Dragees, gleich ob schnell freisetzend oder retardiert wirkend).

Der Wirkungseintritt ist abhängig von Applikations- und Darreichungsform unterschiedlich; deshalb sollten die Möglichkeiten unterschiedlicher Applikation und Darreichung ins therapeutische Regime einbezogen werden.

Fall 8:

Patient männlich, 57 Jahre alt. Bekanntes chronisches Wirbelsäulensyndrom. Sonst o.p.B.

Tag 1 der Erkrankung: Innerhalb weniger Stunden voll ausgeprägtes Krankheitsbild eines grippalen Infektes mit subfebriler Temperatur (37,8 ° C), Frösteln und Schweißausbrüchen, mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Husten, Schluckbeschwerden und Rhinitis.

Ca. drei Stunden nach erster Einnahme von 50 mg Diclofenac per os Besserung des Krankheitsbildes, jedoch bereits etwa zweieinhalb Stunden nach Verabreichung von Diclofenac krampfartige Unterbauchschmerzen und Durchfall als Nebenwirkung der erfindungsgemäßen Verwendung von Diclofenac.

Verabreichung von Butylscopolamin (Buscopan), 3x10 mg pro Tag. Nebenwirkungen daraufhin geringer.

Behandlung mit Diclofenac in der üblichen Dosierung (3 x 50 mg pro die) wird fortgesetzt.

Tag 2 der Erkrankung: Wegen der beschriebenen Nebenwirkung werden Diclofenac gemäß der Erfindung und Butylscopolamin wie vorbeschrieben verabreicht.

Subjektiv werden keine Nebenwirkungen mehr empfunden.

Grippaler Infekt: Beschwerden gebessert.

Tag 3 der Erkrankung: Weiterhin keine Nebenwirkungen mehr. Absetzen von Butylscopolamin.

Patient auch nach Absetzen des Butylscopolamins bezüglich vorbeschriebener Nebenwirkungen beschwerdefrei.

Diclofenac wird weiterhin in benannter Dosis verabreicht.

Grippaler Infekt: Beschwerden weiter gebessert, normale Körpertemperatur, kaum noch allgemeines Krankheitsgefühl und Husten, Schluckbeschwerden und Rhinitis nur noch gering ausgeprägt.

Tag 4 der Erkrankung Gegen Abend des vierten Tages ist der Patient beschwerdefrei.

Auch Diclofenac kann nun abgesetzt werden.

Kurze Epikrise: Bekannte gute Wirkung von Diclofenac auch bei vollausgeprägtem Krankheitsbild. Nebenwirkungen der erfindungsgemäßen Verwendung (Unter-) Bauchbeschwerden und Durchfall. Dem kann durch die Gabe von Butylscopolamin abgeholfen werden

Schlussfolgerung: Bei diesbezüglich empfindlichen Patienten sollte ggf. auch die prophylaktische Gabe von Butylscopolamin erwogen werden.

Wertung und Konsequenzen:

Sowohl in den durchgeführten Studien als auch bei der Beobachtung von Einzelfällen waren – übereinstimmend mit vorbeschriebener Kasuistik – Nebenwirkungen der erfindungsgemäßen Verwendung selten.

Meist traten diese als Magen-Darm-Beschwerden auf.

Zur Validierung dieser Beobachtung sind indes breit angelegte Studien mit entsprechend hohen Probanden-Zahlen erforderlich, ggf. auch zur Beantwortung der Frage, ob bei diesbezüglich empfindlichen Patienten Mittel zur Verhinderung von Nebenwirkungen bereits prophylaktisch verabreicht werden sollten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Verhinderung (Prophylaxe) von grippalen Infekten und/oder durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome, wobei Diclofenac als einziger Wirkstoff angewendet wird.

2. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze nach Anspruch 1, wobei die Symptome ausgewählt sind aus:
 - Husten
 - Heiserkeit
 - Laryngitis
 - Pharyngitis
 - Stomatitis und Gingivitis
 - Tracheitis
 - Bronchitis
 - Bronchospasmen
 - verstärkter Sekretproduktion und Sekretstau
 - Rhinitis
 - Konjunktivitis
 - Entzündungen
 - Schmerzen
 - Fieber
 - Schweißausbrüchen, Frösteln und Schüttelfrost
 - Kreislaufregulationsstörungen
 - allgemeinem Krankheitsgefühl, Müdigkeit
 - Abgeschlagenheit und Erschöpfung
 - reduziertem Allgemeinzustand.

3. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung in der Behandlung (Therapie) durch grippale Infekte bewirkter Krankheitssymptome, wobei die Wirkung von Diclofenac nicht oder nicht allein mit einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese in Zusammenhang steht und die Symptome ausgewählt sind aus
- Husten
 - Bronchospasmen
 - verstärkter Sekretproduktion und Sekretstau
 - Tracheitis
 - Bronchitis
 - Kreislaufdysregulation
 - hypotonen Kreislaufregulationstörungen
 - allgemeinem Krankheitsgefühl und Müdigkeit
 - Abgeschlagenheit und Erschöpfung und
 - reduziertem Allgemeinzustand,
- wobei Diclofenac als einziger Wirkstoff angewendet wird.
4. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze mit Wirkung nach Anspruch 3 zur Verwendung in der Therapie bei einem grippalen Infekt zur Erzielung
- einer Verkürzung der Krankheitsdauer
 - eines abgeschwächten Auftretens der Erkrankung
 - eines milderen Verlaufs der Krankheit
 - einer Verminderung der Bettruhe
 - einer antitussiven Wirkung
 - einer spasmolytischen Wirkung bei Tracheitis
 - einer bronchospasmolytischen Wirkung
 - der Sekretolyse und eines expektorierenden Effekts
 - eines abgeschwächten Verlaufs einer Tracheitis und/oder
 - Bronchitis

- eines verminderten Auftretens von Kreislaufregulationsstörungen und hypotonen
 - Kreislaufdysregulationen
 - einer Abschwächung von allgemeinem Krankheitsgefühl, Müdigkeit,
 - Abgeschlagenheit und Erschöpfung und/oder
 - einer Verbesserung des Allgemeinzustands,
- wobei Diclofenac als einziger Wirkstoff angewendet wird.

5. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze mit Wirkung nach Anspruch 3 zur Verwendung in der Therapie bei einem grippalen Infekt zur Verhinderung des Auftretens von
- Husten
 - Heiserkeit
 - Laryngitis
 - Pharyngitis
 - Tracheitis
 - Bronchitis
 - Bronchospasmen
 - verstärkter Sekretproduktion und Sekretstau
 - Rhinitis
 - Konjunktivitis
 - Entzündungen
 - Schmerzen in Gliedern und Körperweichteilen
 - Fieber
 - Schweißausbrüchen, Frösteln und Schüttelfrost
 - Kreislaufregulationsstörungen
 - allgemeinem Krankheitsgefühl, Müdigkeit
 - Abgeschlagenheit und Erschöpfung
 - reduziertem Allgemeinzustand,
- wobei Diclofenac als einziger Wirkstoff angewendet wird.

6. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Applikation systemisch erfolgt.
7. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung nach einem der Ansprüchen 1 bis 6, wobei die Applikation peroral und/oder rektal und/oder parenteral (i.v., i.m., i.c. oder s.c) erfolgt.
8. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 gegebenenfalls in Beimischung mit einem oder mehreren Hilfsstoffen.
9. Diclofenac einschließlich seiner physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulaten, Pulvern, oralen Liquida, Tropfen, Suppositorien, Injektionslösungen oder Infusionslösungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/066320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/196 A61P29/00 A61P31/00 A61P31/16
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GREBE W ET AL: "A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active- controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms", CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, vol. 25, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 444-458, XP001155030, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80088-7 page 456; tables II,III,IV ----- -/--	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search 26 October 2012	Date of mailing of the international search report 06/11/2012
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Loher, Florian
--	--

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/066320

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WECKX L L M ET AL: "EFFICACY OF CELECOXIB IN TREATING SYMPTOMS OF VIRAL PHARYNGITIS: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED STUDY OF CELECOXIB VERSUS DICLOFENAC", JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH, CAMBRIDGE MEDICAL PUBLICATIONS LTD, GB, vol. 30, no. 2, 1 March 2002 (2002-03-01), pages 185-194, XP008065468, ISSN: 0300-0605 page 192, last paragraph; figures 2,3 -----</p>	1-9
X	<p>WO 03/094905 A1 (ACRAF [IT]; PINZA MARIO [IT]) 20 November 2003 (2003-11-20) claims 1,8 -----</p>	1-9
X	<p>STEINBECK C ET AL: "Double blind comparison between diclofenac mouthwash and placebo in pharyngotonsillitis", OTORINOLARINGOLOGIA 2001 IT, vol. 51, no. 2, 2001, pages 69-75, XP009164115, ISSN: 0026-4938 page 70, paragraph 2 figures 1,2 -----</p>	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/066320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03094905	A1	20-11-2003	
		AR 039977 A1	09-03-2005
		AT 333872 T	15-08-2006
		AU 2003232480 A1	11-11-2003
		CA 2477773 A1	20-11-2003
		CN 1652763 A	10-08-2005
		DE 60307086 T2	01-02-2007
		DK 1503747 T3	27-11-2006
		EP 1503747 A1	09-02-2005
		ES 2268402 T3	16-03-2007
		GE P20063822 B	10-05-2006
		HK 1071312 A1	27-10-2006
		IL 163871 A	31-10-2007
		IT MI20020986 A1	10-11-2003
		JP 2005526120 A	02-09-2005
		MX PA04010401 A	17-02-2005
		PT 1503747 E	30-11-2006
		UA 79110 C2	25-05-2007
		US 2005100597 A1	12-05-2005
		WO 03094905 A1	20-11-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/066320

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/196 A61P29/00 A61P31/00 A61P31/16
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GREBE W ET AL: "A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active- controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms", CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, Bd. 25, Nr. 2, 1. Februar 2003 (2003-02-01), Seiten 444-458, XP001155030, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/S0149-2918(03)80088-7 Seite 456; Tabellen II,III,IV ----- -/--	1-9

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 26. Oktober 2012	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 06/11/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Loher, Florian

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/066320

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WECKX L L M ET AL: "EFFICACY OF CELECOXIB IN TREATING SYMPTOMS OF VIRAL PHARYNGITIS: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED STUDY OF CELECOXIB VERSUS DICLOFENAC", JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH, CAMBRIDGE MEDICAL PUBLICATIONS LTD, GB, Bd. 30, Nr. 2, 1. März 2002 (2002-03-01), Seiten 185-194, XP008065468, ISSN: 0300-0605 Seite 192, letzter Absatz; Abbildungen 2,3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
X	<p>WO 03/094905 A1 (ACRAF [IT]; PINZA MARIO [IT]) 20. November 2003 (2003-11-20) Ansprüche 1,8</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
X	<p>STEINBECK C ET AL: "Double blind comparison between diclofenac mouthwash and placebo in pharyngotonsillitis", OTORINOLARINGOLOGIA 2001 IT, Bd. 51, Nr. 2, 2001, Seiten 69-75, XP009164115, ISSN: 0026-4938 Seite 70, Absatz 2 Abbildungen 1,2</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/066320

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03094905	A1	20-11-2003	
		AR 039977 A1	09-03-2005
		AT 333872 T	15-08-2006
		AU 2003232480 A1	11-11-2003
		CA 2477773 A1	20-11-2003
		CN 1652763 A	10-08-2005
		DE 60307086 T2	01-02-2007
		DK 1503747 T3	27-11-2006
		EP 1503747 A1	09-02-2005
		ES 2268402 T3	16-03-2007
		GE P20063822 B	10-05-2006
		HK 1071312 A1	27-10-2006
		IL 163871 A	31-10-2007
		IT MI20020986 A1	10-11-2003
		JP 2005526120 A	02-09-2005
		MX PA04010401 A	17-02-2005
		PT 1503747 E	30-11-2006
		UA 79110 C2	25-05-2007
		US 2005100597 A1	12-05-2005
		WO 03094905 A1	20-11-2003