

# Was haben die neuen Impfungen erreicht – und was nicht?

MARKUS A. ROSE

*Die derzeit verfügbaren Impfstoffe befinden sich auf einem außerordentlich hohen Niveau und schützen zuverlässig und nahezu frei von ernsthaften Nebenwirkungen vor schwerwiegenden Krankheiten. Zudem werden die allermeisten dieser Impfungen von unserem Gesundheitssystem erstattet. Dennoch ist die allgemeine Bereitschaft zu impfen unzureichend: So waren im Rahmen systematischer Erhebungen je nach sozialer Schicht nur 60% der Kinder beim Schuleintritt vollständig geimpft. Dennoch sind die impfpräventablen Krankheiten durch die erfolgreichen Impfprogramme verschwindend selten geworden, so dass praktisch kein Laie und nur relativ wenige niedergelassene Ärzte die Schwere der Krankheitsbilder aus eigener Anschauung kennen (Tab. 1).*

Wenn diese Bezugsgröße fehlt, erlangen subjektiv wahrgenommene unerwünschte Ereignisse im Rahmen von Impfungen einen anderen Stellenwert. Hinzu kommen unbewiesene, aber gerade im Internet vielfach wiederholte und kopierte Behauptungen über angebliche Nebenwirkungen. Teilweise wird sogar die Existenz der Erkrankungen schlicht abgestritten. In der Praxis führt dieser Vertrauensverlust meist zu einer nachlassenden Impfbereitschaft, woraus sich Ausbrüche der Krankheiten entwickeln können. Oft bewirken dann Berichte in den Medien über individuelle Fälle von Erkrankten einen – meist nur vorübergehenden – Anstieg der Impfraten.

Im Idealfall können konsequent durchgeführte Impfprogramme letztlich eine Eliminierung der Erkrankungen bewirken. Dies zeigt die erfolgreiche Ausrottung der Pocken.

Weltweit betrachtet sind impfpräventable Erkrankungen äußerst präsent und nach wie vor eine der Hauptursachen von Kindersterblichkeit. Alleine neonataler Tetanus, Pertussis und Masern verursachen 21% der Todesfälle bei Kindern die vor allem durch Rotaviren verursachte akute Gastroenteritis sogar 28%. Durch den Fortschritt der Medizin erlangen Impfungen auf einem weiteren Feld eine große Bedeutung: Immer mehr Kinder und Erwachsene überstehen schwere Erkrankungen und sind danach als Immungeschwächte auf eine umfassende

Herdenimmunität in ihrer Umgebung angewiesen. Auf die Verantwortung auch gegenüber diesen Mitmenschen sollten Impgegner hingewiesen und daran erinnert werden, dass Impfen nicht nur eine individuelle Entscheidung bedeutet.

## Pneumokokken

Der 7-valente konjugierte Impfstoff gegen Pneumokokken wurde 2000 zugelassen und erreichte etwa ab dem Jahr 2003 weite Verbreitung. Bereits nach vier Jahren konnte die Rate der invasiven Erkrankungen in den industrialisierten Ländern um bis zu 83% gesenkt werden. Die zunächst gehegten Befürchtungen, dass die Impfung durch den Ersatz „weggeimpfter“ kolonisie-

render Pneumokokkenstämme durch andere Pneumokokken unwirksam werden könne („Replacement“), ließ sich bislang nicht bestätigen. Stattdessen haben bislang eher apathogene Pneumokokken die entstandene Nische besetzt und nehmen eine wichtige Rolle als „Trainingspartner“ für das Immunsystem ein. Seither wurden ein 10- und ein 13-valenter Konjugat-Impfstoff sowie ein 23-valenter Polysaccharid-Impfstoff eingeführt, höhervalente und serotyp-unabhängige Protein-Impfstoffe sind in der Entwicklung. Weltweit stellt die Pneumonie, deren Hauptursache Pneumokokken nach wie vor sind, jedoch weiter eine wichtige Todesursache bei Kindern dar.

## Pertussis

Die Pertussis führt über Apnoezustände beim Säugling häufig zum plötzlichen Kindstod. Weltweit kommt es zu 20 bis 40 Mio. Erkrankungen mit 300.000 bis 500.000 Todesfällen pro Jahr. In Deutschland betrug die Inzidenz im Jahr 1940 185/100.000. Diese hatte sich bis zum Jahr 1990 in den alten Bundesländern mit 160/100.000 nicht wesentlich verbessert. In der

| Krankheit          | Jahr vor Einführung der Impfung | Erkrankungen vor der Impfung | Erkrankungen 1997 | Rückgang in Prozent |
|--------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------|
| Diphtherie         | 1921                            | 206.939                      | 5                 | 99,99               |
| Masern             | 1941                            | 894.134                      | 135               | 99,98               |
| Mumps              | 1968                            | 152.209                      | 612               | 99,60               |
| Pertussis          | 1934                            | 265.269                      | 5.519             | 97,92               |
| Poliomyelitis      | 1952                            | 21.269                       | 0                 | 100,00              |
| Rötelnembryopathie | 1965                            | 21.000                       | 4                 | 99,98               |
| Tetanus            | 1948                            | 1.560                        | 43                | 97,24               |
| Hib                | 1984                            | 20.000                       | 165               | 99,18               |

Tab. 1: Gegenüberstellung der Häufigkeit impfpräventabler Erkrankungen vor und nach Einführung der Impfung.

DDR mit einer allgemeinen Impfpflicht lag die Inzidenz 1990 bereits bei nur 0,4/100.000. Nach der Wiedervereinigung und der Übernahme des Impfsystems auf freiwilliger Basis ist dieser Wert wieder auf etwa 40/100.000 angestiegen. Aktuell ist Pertussis bei jungen Säuglingen die häufigste infektiöse Todesursache.

Der Schlüssel für einen noch besseren Schutz gegen Pertussis liegt in der Erreichung der Familie. Die eigenen Eltern sind in 50 % der Fälle die Infektionsquelle für erkrankte Säuglinge, die ein hohes Risiko schwerer Komplikationen tragen. Die Impfquote ist bei Säuglingen aufgrund der gut angenommenen Mehrfachimpfung noch sehr gut, während ältere Kinder bereits große Impflücken aufweisen. Da Pertussis weder als Erkrankung noch als Impfung eine dauerhafte Immunität vermittelt, stellen Erwachsene ohne Auffrischungsimpfungen ein Erregerreservoir dar. Aus diesem Grund sollte spätestens alle zehn Jahre nach der letzten Pertussis-Impfung oder durchgemachten Erkrankung aufgefrischt werden. Hierfür stehen 3- und 4-fach-Kombinationsimpfstoffe zur Verfügung. Auch bei Erwachsenen ohne vorangehenden Pertussis-Kontakt reicht eine einmalige Impfung, da meist im Laufe des Lebens ein Kontakt mit dem Erreger stattgefunden hat. Auch sollte jede anstehende Auffrischungsimpfung von Tetanus oder Diphtherie grundsätzlich mit Pertussiskomponente durchgeführt werden.

Früher vielfach geäußerte Bedenken einer „Überimpfung“ bei noch bestehender Tetanus- oder Diphtherieimmunität können inzwischen als widerlegt gelten. Eine Arbeit aus Frankreich verglich die Rate an lokalen oder systemischen Nebenwirkungen einer Tdap-IPV-Impfung vier Wochen nach einer Placebo- oder einer Td-IPV-Impfung. Es fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen mit vorausgegangener Placebo- oder Verum-Impfung. Bemerkenswert war dabei auch, dass bereits die

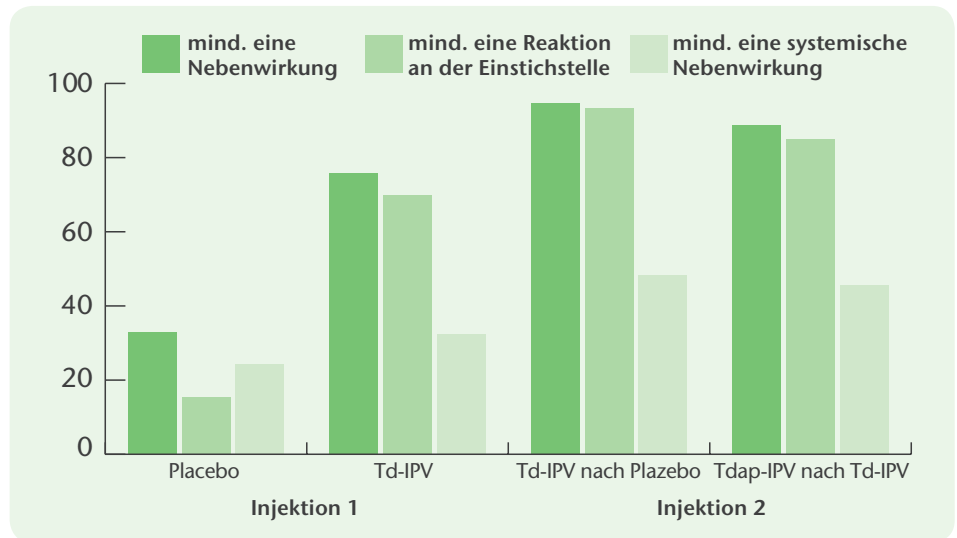


Abb. 1: Die Gabe einer Tdap-IPV-Impfung führt auch bei vorbestehender Immunität nicht zu vermehrten lokalen oder systemischen Nebenwirkungen.

Placebo-Impfung in 24% zu systemischen Nebenwirkungen führte.

### Steckbrief Pertussis

#### Pertussis ...

- ... erzeugt keinen sicheren Nestschutz
- ... ist die häufigste infektiöse Todesursache bei jungen Säuglingen
- ... wird meist durch ältere Geschwister, Jugendliche und Erwachsene übertragen.

#### Deshalb sollte ...

- ... bei Kontaktpersonen zu Säuglingen (Großeltern, Tagesmütter), chronisch Abwehrschwachen sowie bei Frauen und Männern mit Kinderwunsch der Impfschutz alle zehn Jahre aufgefrischt werden
- ... jede anstehende Auffrischungsimpfung von Tetanus oder Diphtherie grundsätzlich mit Pertussiskomponente (Tdap-IPV oder Tdap) durchgeführt werden
- ... medizinisches Personal aktiv auf vollständigen Impfschutz überprüft werden.

### Masern

Bei den Masern werden die WHO-Impfziele weiterhin nicht erreicht. Aufgrund zu geringer Durchimpfungsraten und

der hohen Kontagiosität kommt es immer wieder zu Ausbrüchen und Fallserien. Meist ohne nennenswerte öffentliche Aufmerksamkeit kommt es in diesem Rahmen immer wieder zu schweren Verläufen mit Komplikationen sowie Todesfällen. Die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist unheilbar und führt nach mehreren Jahren des Leidens regelhaft zum Tod.

### Steckbrief Masern

#### Masern ...

- ... haben eine sehr hohe Kontagiosität
- ... verlaufen oft mit Komplikationen
- ... sind in Folge der SSPE tödlich.

#### Deshalb sollten ...

- ... alle nach 1970 Geborene, die nicht sicher zweimal geimpft wurden, nachgeimpft werden
- ... Ungeimpfte oder nur einmalig Geimpfte im Rahmen eines Ausbruchs binnen drei Tagen post expositionem aktiv geimpft werden. Bei Schwangeren oder hohem Komplikationsrisiko können Immunglobuline verabreicht werden.
- ... bei Eintritt in eine Gemeinschaftseinrichtung bei einem vorgezogenen Impftermin eine zusätzliche Dosis geimpft werden.

## Influenza

Kinder sind nicht nur selbst sehr häufig von einer Influenza betroffen, sie sind überdies auch sehr häufig die Infektionsquelle von erkrankten Erwachsenen – „Kinder sind das Feuer der Influenza“. Die Dauer der Ausscheidung der Viren beträgt ein bis zwei Wochen, wobei Kinder aufgrund ihres intensiven Körperkontaktes ein hohes Infektionspotential zeigen. Ein besonderes Risiko stellen erkrankte Kinder deshalb für ihre erneut schwangeren Mütter dar, da Schwangere ein besonders hohes Komplikationsrisiko tragen. Weitere Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko sind chronisch Kranke und Immunsupprimierte.

Der Impfung von Kindern kommt deshalb ein besonderer Stellenwert bei der Bekämpfung der Influenza zu. Dafür spricht nicht nur die direkte Reduktion von Influenza-Erkrankungen einschließlich Komplikationen, Verminderung des Antibiotika-Einsatzes und Hospitalisation bei den Kindern selbst, sondern auch bei ihren Kontaktpersonen. Volkswirtschaftlich ergibt sich ein Nutzen durch die Reduzierung von Fehltagen in Schulen und bei der Arbeit.

Nun sind Influenza-Impfstoffe je nach Alter der Zielpersonen unterschiedlich wirksam und konventionelle Grippeimpfungen erzielen insbesondere bei jüngeren Kindern bescheidene Schutzraten. Dabei existiert seit einiger Zeit mit dem nasal zu verabreichenden, attenuierten Lebendimpfstoff (LAIV) eine für Kinder besonders gut geeignete Alternative. Für die Wirksamkeit ist die Applikation an der Eintrittsstelle des Wildvirus wichtig, wo eine eigene mukosale und systemische Immunantwort induziert wird. Dies imitiert besser die durch eine Wildvirusinfektion ausgelöste Immunantwort. Die Applikation von LAIV ist sehr einfach, eine aktive Mitarbeit des Patienten, z. B. eine Inhalation, ist nicht erforderlich. Für die Sicherheit dieses Lebendimpfstoffes ist entscheidend, dass die Impfviren kalteadaptiert sind, d. h. sie kön-

nen sich nur in den relativ kühlen Bereichen des Nasen-Rachenraumes vermehren und sich nicht systemisch ausbreiten. Der Impfstoff ist für Kinder und Jugendliche von zwei bis 17 Jahren zugelassen und wird analog den parenteralen Impfstoffen (TIV) jährlich an die von der WHO empfohlenen Virustypen angepasst. In diesem Winter gibt es erstmals mit dem tetravalenten LAIV den wirksamsten Kindergrippeimpfstoff aller Zeiten.

Die WHO und das Paul-Ehrlich-Institut empfehlen explizit die Verwendung des nasalen Impfstoffs bei Kindern. Die STIKO empfiehlt LAIV derzeit im Alterssegment von zwei bis sechs Jahren.

In einer eigenen Studie hat die Verwendung von LAIV im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu einer erheblichen Verringerung Influenza-ähnlicher Krankheitsbilder geführt. Auch Komplikationen waren deutlich vermindert und im Umfeld der Geimpften erkrankten die Kontaktpersonen seltener. Die Akzeptanz des nasalen Impfstoffs war ausgezeichnet.

Als Kontraindikation für die Gabe des nasalen Grippeimpfstoffs wird vielfach das schwere Asthma oder Giemen angeführt. Dies resultiert noch aus den Zulassungsstudien, wurde unterdessen durch weitere Untersuchungen jedoch relativiert. Von vermehrtem Giemen nach der Impfung waren lediglich Kinder unter zwei Jahren betroffen, für die das Präparat ohnehin nicht zugelassen ist. Bei Kindern über zwei Jahren tritt Giemen nach nasaler und parenteraler Influenzaimpfung gleich häufig auf. Vergleicht man die Impfung mit TIV und LAIV bei Patienten mit Asthma, so zeigt sich, dass asthmaspezifische Symptome bei mit LAIV Geimpften um etwa die Hälfte reduziert sind. Es ist also zu diskutieren, ob nicht gerade die Patienten mit Asthma besonders von LAIV profitieren und deshalb gezielt diesen Impfstoff erhalten sollten. Derzeit besteht eine Einschränkung allenfalls bei Patienten mit schwerstem, nicht hinreichend kont-

rolliertem Asthma, wo tetravalente TIVs (zugelassen ab drei Jahre) eingesetzt werden sollten. Auch im Rahmen einer Pilotstudie bei onkologischen Patienten ergab sich ein ähnliches Signal. Besonders sei abschließend auf den Stellenwert des Schutzes gegen Influenza bei Schwangeren hingewiesen, die nicht nur selbst vor Komplikationen geschützt werden, sondern auch eine Leihimmunität auf ihr Neugeborenes übertragen können.

### Steckbrief Influenza

#### Influenza ...

- ... betrifft besonders Kinder und wird von diesen auf Erwachsene übertragen
- ... verursacht ein erhebliches Maß an Morbidität und Mortalität.

#### Deshalb sollten...

- ... alle Kinder gegen Influenza geimpft werden
- ... bevorzugt nasale Lebendimpfstoffe verwendet werden
- ... gerade auch Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen von der besseren Immunogenität profitieren.

## Rotaviren

Zwar sind schwerwiegende Verläufe von Rotavirus-Gastroenteritiden in industrialisierten Ländern selten, sie kommen aber durchaus vor. Darüber hinaus verursachen Rotaviren eine erhebliche Morbidität und damit einhergehend direkte und indirekte Krankheitskosten. Weltweit sind sie darüber hinaus eine häufige Ursache von Kindersterblichkeit.

Seit 2006 existiert die Rotavirus-Schluckimpfung in den USA, die in der Folge auch in Europa verfügbar wurde. Der Effekt der Impfung betrifft den Rückgang sowohl jeglicher als auch schwerer Gastroenteritiden um bis zu 80% (1). Darüber hinaus scheint es durch die Induktion einer mukosalen Immunantwort mit IgA-Bildung auch einen Schutz vor Gastroenteritiden anderer Ätiologie sowie gegenüber Fieberkrämpfen zu geben (Tab. 2).

| Children's Hospital Medical Practice Corporation:<br>38 Pädiater, 14 Standorte um New Orleans<br>2004–2008: Surveillance bei < 5 j. Kindern mit akuter Gastroenteritis |  |                     |               |
|--|--|---------------------|---------------|
| Coverage: (> 1 Dosis) RotaTeq Einführung 08/2006   | 06/07: 18.5 %<br>58 % vollständiges 3-Dosis Schema |                     | 07/08: 50.3 % |
| jegliche Gastroenteritis   | ambulante Fälle                                    | -17.5 %             | (12.7–22.0)   |
|  | Notfälle ambulant                                  | -26.5 %             | (8.0–41.2)    |
|  | stationär  | -50.2 %             | (32.5–63.1)   |
| Rotavirus-Gastroenteritis  | Notfälle ambulant                                  | -85.1 %             | (69.6–92.6)   |
|  | stationär  | -87.9 %             | (71.4–94.8)   |
| Rückgang Rotavirus-Aktivität   | 0–< 2 Jahre:                                       | -90.0 %             | (71.7–96.4)   |
|  | 2–< 5 Jahre:                                       | -76.1 %             | (40.8–91.7)   |
| RV-Fälle/1000 Kinder mit Klinikvorstellung   | 3.87 bei ungeimpften                               | 79 %                | (30–94)       |
|  | 0.80 bei PRV-geimpften                             | Vakzine Wirksamkeit |               |

Tab. 2: Rückgang von Gastroenteritiden und Rotavirus-Aktivität durch die orale Rotavirus-Impfung.

Die Cochrane-Collaboration empfiehlt aufgrund der Studienlage in einer aktuellen Metaanalyse den Einsatz der Rotavirus-Schluckimpfung.

### Papillomvirus-assoziierte Erkrankungen

Die Papillomvirus-assoziierten Erkrankungen sind ein Beispiel für Impfungen, deren Potential noch lange nicht ausgeschöpft ist. Die Krankheitslast durch HPV-bedingte Karzinome ist erheblich (Abb. 2). Hinzu kommen die weit verbreiteten Genitalwarzen, die zwar nicht tödlich verlaufen, aber langwierig, schwer zu behandeln und erheblich einschränkend sind. Auch bei Männern sind Karzinome im HNO-Bereich häufiger HPV-assoziiert als früher angenommen.

Gegen HPV sind derzeit zwei sehr gut wirksame und gut verträgliche Impfstoffe zugelassen, die von der STIKO empfohlen sind und von den Krankenkassen erstattet werden. Dennoch liegt die Durchimpfungsrate bei den Jugendlichen und jungen Frauen bei etwa 30%.

Die tetravalente HPV-Impfung erreicht bei zuvor PCR- und seronegativen Patientinnen im Alter zwischen 16 und

26 Jahren eine Wirksamkeit zwischen 96,9 und 100% bei Krebsvorstufen der Zervix, der Vulva und der Vagina sowie gegen Genitalwarzen. Auch bei bereits infizierten Frauen besteht eine hohe Wirksamkeit. Aus Skandinavien ist die Wirksamkeit der Impfung auch epidemiologisch durch einen deutlichen

Rückgang der Krebserkrankungen belegt. In Australien konnte gezeigt werden, dass bei Erreichung einer hohen Durchimpfungsrate Genitalwarzen nahezu verschwunden sind.

### Meningokokken

Meningokokken sind relativ häufig asymptomatische Kommensalen der oberen Atemwege. Die Trägerprävalenz in der Bevölkerung beträgt 10%, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind es sogar 20%. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion, wobei Säuglinge mit noch unreifem Immunsystem, Immunsupprimierte, Raucher und Jugendliche mit hoher Zahl sozialer Kontakte besonders gefährdet sind. An invasiven Meningokokkeninfektionen erkranken in Deutschland 10 Menschen pro Woche, unter denen es zu einem Todesfall kommt. Am häufigsten ist dabei der Serotyp B.

Derzeit stehen in Deutschland neben der bewährten Polysaccharid-Vakzine sowohl ein monovalenter Konjugat-Impfstoff gegen C-Meningokokken als

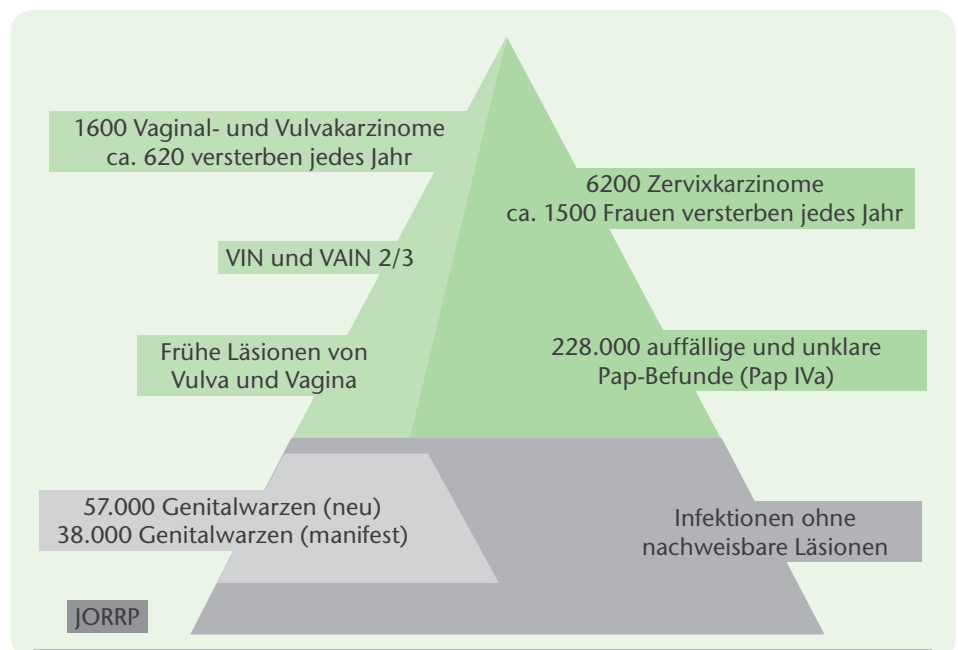


Abb. 2: Zusammenfassung: HPV-bedingte Erkrankungen in Deutschland. Quelle: RKI, 2007; Petry et al., 2007; Gieseck et al., 2005 Weitere Daten zur Krankheitslast und den damit verbundenen Kosten werden derzeit für Deutschland erhoben.

auch zwei tetravalente Konjugat-Impfstoffe gegen Meningokokken der Serotypen A, C, W135 und Y zur Verfügung. Neu hinzugekommen ist ein 4-Komponenten-Impfstoff gegen die Serogruppe B. Diese sollten frühestmöglich eingesetzt werden, damit sich die Schutzwirkung vor dem ersten Inzidenzgipfel im Alter von fünf bis sieben Monaten entfalten kann.

### Zusammenfassung

Aktuell stehen in Deutschland hochwirksame und nebenwirkungsarme Impfstoffe gegen eine Vielzahl von Erkrankungen zur Verfügung. Damit lässt sich eine erhebliche Reduktion von Morbidität und Mortalität ansonsten häufig schwer oder sogar tödlich

verlaufender Erkrankungen erreichen. Vielfach scheitert ein noch besserer Erfolg bislang an der Durchimpfungsrate. Dabei repräsentieren die von der STIKO empfohlenen Impfungen den gültigen medizinischen Standard. Die Unterlassung einer STIKO-empfohlenen Impfung kann nach dem Urteil des Bundesgerichtshofs den Tatbestand der Nichterfüllung des medizinischen Standards erfüllen. Laut Artikel 24 der UN-Konvention hat jedes Kind das Recht auf eine gesunde Entwicklung. Hierzu zählt auch das Recht auf Impfprävention, das auch von Eltern nicht gebrochen werden darf. Die empfohlenen Schutzimpfungen von Säuglingen und Kleinkindern sind Routinemaßnahmen, das heißt, dass

den Eltern der Entscheidungskonflikt durch die öffentliche Empfehlung weitgehend abgenommen ist. Umgekehrt stellt die Nichtempfehlung oder Nichtzulassung eines Impfstoffs keinen Hinderungsgrund für die Applikation im Individualfall nach entsprechender Aufklärung dar. Die wirtschaftliche Effektivität der Impfungen ist trotz der damit unstrittig verbundenen Kosten sehr viel besser als viele andere Interventionen im Gesundheitssystem.

**Prof. Dr. Markus A. Rose, MPH**

Chefarzt

Sana Klinikum Offenbach

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Starkenburgring 66 • 63069 Offenbach

### Diskussion

*In der Praxis erlebt man immer wieder, dass auch regelhaft gegen Pertussis Geimpfte trotzdem erkranken. Ist ein verbesserter Impfstoff in Sicht?*

Es ist bekannt, dass der zelluläre Pertussisimpfstoff eine schlechtere Schutzwirkung erzielt, als die anderen Impfstoffe und auch als der frühere Ganzkeim-Impfstoff. Dennoch ist hier auf Sicht von etwa fünf Jahren keine maßgebliche Verbesserung zu erwarten. In dieser Situation bleibt nur, durch eine möglichst hohe Durchimpfungsrate für einen zusätzlichen Schutz durch Herdenimmunität zu sorgen.

*Wie viele Fälle von ernsthafter Erkrankung oder Tod werden pro Jahr durch Impfstoffe verursacht?*

Aufgrund des Impfschadensgesetzes haben wir hier eine sehr gründliche und nahezu lückenlose Erfassung unter dem Dach des Paul-Ehrlich-Instituts. Das Gesetz wurde zusammen mit den ersten Impfstoffen auf den Weg gebracht und die Entschädigungsregelung bewusst sehr großzügig gefasst, um die Verbreitung der Impfstoffe voran zu bringen. Bei der Erfassung werden bewiesene und Verdachtsfälle differenziert. Bewiesene Impfschäden kommen in der Größenordnung einiger weniger pro Jahr vor; die allermeisten gemeldeten Fälle bleiben Verdachtsfälle. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der modernen Impfstoffe ist extrem positiv.

*Wann wird die Meningokokken-B-Impfung durch die STIKO allgemein empfohlen?*

Die STIKO hat die Aufgabe, neue Impfstoffe hinsichtlich ihrer Kosten-Nutzen-Relation zu bewerten. Bei den B-Meningokokken ist dies nicht so einfach, da aufgrund ihrer Seltenheit keine klinischen Feldversuche, sondern nur immunologische Daten existieren. Es haben aber bereits alle relevanten Fachgesellschaften ihre Stellungnahmen abgegeben, so dass meine persönliche Hoffnung ist, dass die allgemeine Empfehlung zeitnah kommen wird.

### Literatur

1. Begue, RE et al, New Orleans. Presented at Annual Meeting of Pediatric Academic Societies, 2-5 Mai 2010, Baltimore