

Surfactanttherapie des Atemnotsyndroms Frühgeborener (RDS)

Vorbemerkung: In dieser Leitlinie wird das Evidence-Bewertungssystem des Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001) benutzt (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, abgefragt am 18.2.09, [externer Link](#)).

1. Definition:

Das RDS (respiratory distress syndrome; Atemnotsyndrom des Frühgeborenen; Surfactantmangelsyndrom) ist charakterisiert durch einen primären Surfactantmangel in einer strukturell unreifen Lunge. Daraus resultiert ein typisches klinisches Erscheinungsbild mit Tachy- und/oder Dyspnoe (Einziehungen, Nasenflügeln), Sauerstoffbedarf/Zyanose, sowie expiratorischem Stöhnen (1).

2. Pathophysiologie:

Die Pathophysiologie des RDS ist durch einen primären Surfactantmangel geprägt. Dieser führt zu einem unphysiologisch hohen pulmonalen Eröffnungs- bzw. Beatmungsdruck und damit zu Epithelläsionen im Bereich der terminalen Atemwege sowie der primitiven Alveolen (terminale Sacculi). Der Austritt von Plasma aus dem vaskulären Kompartiment über das Interstitium in die Gasaustauschräume führt zu dem charakteristischen histologischen Bild der hyalinen Membranen und funktionell zu einer Inaktivierung von Surfactant. Eine begleitende pulmonale Hypertension unterschiedlichen Ausmaßes kann den Gasaustausch zusätzlich beeinträchtigen.

3. Diagnostik:

Die klinische Diagnose des RDS wird durch eine Röntgenaufnahme des Thorax bestätigt, bei der nach wie vor eine Einteilung in die Schweregrade I bis IV vorgenommen wird (2). Neben der korrekten Tubuslage sollte besonders auf pulmonale/kardiale Fehlbildungen oder Zeichen von extraalveolärer Luft (z. B. Pneumothorax) geachtet werden.

4. Therapie:

Beim Versagen konventioneller Therapiemaßnahmen, wie der Applikation von Sauerstoff und kontinuierlich positivem Atemwegsdruck (CPAP) oder wenn primär aufgrund der Unreife bzw. unmittelbar postnataler respiratorischer Insuffizienz eine Intubation und maschinelle Beatmung indiziert ist, sollte eine Surfactantbehandlung erfolgen. In klinisch kontrollierten Studien wurden verschiedene Untersuchungsansätze hierzu gewählt:

a. Zeitpunkt der Therapie mit Surfactant:

- Prophylaktische oder frühe Behandlung (zwischen Geburt und bis 60 Minuten postnatal).
- Interventionsbehandlung (Rescue-Behandlung) mehr als eine Stunde postnatal bei klinischen und radiologischen Zeichen des RDS.

Eine Metaanalyse der prophylaktischen im Vergleich zur Interventionsbehandlung zeigte eine Überlegenheit des früheren Behandlungszeitpunktes hinsichtlich der Variablen extraalveoläre Luft (Pneumothorax u. a.) und Überleben ohne bronchopulmonale Dysplasie (3). Kritisch muss hier angemerkt werden, dass in den acht in die Untersuchung einbezogenen Studien eine deutlich niedrigere Rate antenatal applizierter Kortikosteroide beschrieben wurde, als dies derzeit in Deutschland der Fall ist. Sechs von acht Studien der Metaanalyse gaben diese mit 14 - 50 %, im Mittel mit rund 25 % an (3).

In einer multizentrischen Studie aus der Bundesrepublik mit einer Rate von rund 80 % pränatal applizierter Kortikosteroide konnte bei Frühgeborenen eines Gestationsalters zwischen 27 und 32 Wochen kein Unterschied in den Variablen Mortalität, Beatmungsdauer und bronchopulmonale Dysplasie beim Vergleich der frühen Therapie (< 1 h postnatal) zur Interventionsbehandlung nachgewiesen werden (4).

Ob Frühgeborene < 27 Schwangerschaftswochen allein zum Zweck einer prophylaktischen Surfactantgabe intubiert werden sollten ist umstritten. In einer aktuellen randomisierten Studie (COIN-Studie, (5)) an über 600 Frühgeborenen eines Gestationsalters von 25 bis 28 Schwangerschaftswochen konnte gezeigt werden, dass unter der Voraussetzung einer pränatalen Lungenreifung eine frühe CPAP-Versorgung bereits im Kreißsaal zu ähnlichen Behandlungsergebnissen führte wie die Intubation im Kreißsaal. Da in der CPAP-Gruppe aber eine erhöhte Pneumothoraxinzidenz beschrieben wurde und 46 % der primär CPAP-versorgten Kinder in dieser Untersuchung dennoch innerhalb der ersten 5 Lebenstage intubiert werden mussten, trägt diese Studie nur bedingt zur Klärung bei, zumal in der zur Intubation randomisierten Gruppe eine Surfactantapplikation nicht zwingend war.

Die Verabreichung von Surfactant über eine Magensonde an spontan atmende Frühgeborene unter CPAP wurde in einer Pilotstudie publiziert (6).

Daher sollte auf dem derzeitigen Stand der Kenntnisse eine frühe Behandlung, besonders bei Frühgeborenen < 27 Schwangerschaftswochen, sowie Frühgeborenen ohne antenatale Behandlung mit Kortikosteroiden, durchgeführt werden. "Evidenz"grad 1a (3).

Bei Frühgeborenen eines Gestationsalters zwischen 27 und 32 Schwangerschaftswochen mit antenataler Kortikosteroidgabe ist die Interventionsbehandlung der frühen Therapie in den relevanten neonatalen Behandlungsergebnissen gleichwertig. Die Interventionsbehandlung vermeidet in dieser Gruppe eine Überbehandlung. "Evidenz"grad 1b (4).

Die Indikation für die Surfactantapplikation im Rahmen einer Interventionsbehandlung war in der Mehrzahl der Studien bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von = 40 % gegeben (3).

b. Wahl des Surfactantpräparats:

In Deutschland stehen derzeit die natürlichen modifizierten bovinen Surfactantpräparate Alveofact® (SF-R1 1) und Survanta® (Beractant) sowie als porcine Präparation Curosurf® (Poractant alfa) zur Verfügung. Im Folgenden werden die Präparate mit der generischen Bezeichnung aufgeführt. In mehreren Multizenter-Studien wurde die Wirkung der Surfactantpräparate Poractant alfa und Beractant verglichen. Frühgeborene, die mit einer Initialdosis von 200 mg/kg/KG Poractant behandelt worden waren, zeigten im Vergleich zu Kindern, die 100 mg/kg/KG Beractant oder Poractant erhielten, eine schnellere Verbesserung der Oxygenierung, eine niedrigere Gesamtdosis sowie eine geringere Sterblichkeit (7). "Evidenz"grad 1b (2).

Die weiter publizierten, nicht geblindeten Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Surfactantpräparaten (7;8) lassen bisher kein klares Urteil zu, da neben unterschiedlichen Präparaten auch immer unterschiedliche Dosierungen und/oder Konzentrationen von Surfactant untersucht wurden.

Klinisch kontrollierte Studien zur Effizienz natürlicher Surfactantpräparationen verglichen mit synthetischen, proteinfreien Präparationen zeigten eine Überlegenheit der natürlichen Surfactantpräparationen hinsichtlich der Variablen Überlebensrate, der initialen Verbesserung des Gasaustausches sowie der Häufigkeit des Auftretens von extraalveolärer Luft. "Evidenz"grad 1a (9).

Zwei klinisch kontrollierte Studien mit einer neu entwickelten Surfactantpräparation mit synthetischen Phospholipiden und einem Peptid aus 21 Aminosäuren (Surfaxin®; Lucinactant) im Vergleich zu natürlichen Surfactantpräparationen (Beractant und Poractant alfa) ergaben keine Überlegenheit (non-inferiority testing) hinsichtlich des primären Studienendpunkts Überleben ohne bronchopulmonale

Dysplasie (10). Weitere Studien in Hochrisikokollektiven sind nötig, um die bisher in Deutschland nicht zugelassene Substanz Lucinactant hinsichtlich ihres Stellenwertes in der Neonatologie bewerten zu können.

c. Dosierung von natürlichen Surfactantpräparaten:

Seitens der Hersteller werden in den Produktinformationen Initialdosen zwischen 50 und 200 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Klinisch kontrollierte Studien zum Vergleich von 50 versus 100 mg/kg Körpergewicht wurden mit einem bovinen Surfactantpräparat (SF-R1 1) bzw. 100 versus 200 mg/kg Körpergewicht mit einem porcinen Surfactantpräparat (Poractant alfa) bei Frühgeborenen mit RDS durchgeführt (11;12). 100 mg/kg Körpergewicht waren hinsichtlich des Gasaustausches 50 mg/kg des bovinen Surfactant überlegen (11). 200 mg/kg des porcinen Surfactant ergaben keinen Vorteil gegenüber der Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht (12). Als Initialdosis wird daher gegenwärtig 100 mg/kg Surfactant zur Behandlung des unkomplizierten RDS allgemein verwandt. "Evidenz"grad 1b (11;12). Diese Wertung berücksichtigt die Daten der europäischen multizentrischen Studie (12) als prioritär gegenüber den US-amerikanischen Studie (7) aufgrund der Patientenzahlen und des Designs.

Bei Frühgeborenen mit schwerem Krankheitsverlauf bei denen neben einem primären Surfactantmangel auch eine sekundäre Surfactantinaktivierung zu erwarten ist (z. B. Infektion, Aspiration) kann eine höhere initiale Surfactantdosis (z. B. 200 mg/kg Körpergewicht) von Vorteil sein. "Evidenz"grad 1b (2).

Folgeapplikationen sollten bei einem inspiratorischen Sauerstoffbedarf von > 40-60 % frühestens 6-8 Stunden nach erster Surfactantapplikation vorgenommen werden. Die hierfür untersuchten Dosen lagen zwischen 50 und 100 mg/kg Körpergewicht. Es wurde in der Mehrzahl der Studien bis zu 3 Folgeapplikationen gewählt. In einer europäischen multizentrischen Studie konnten ein verbesserter Gasaustausch und eine verminderte Mortalität bei Frühgeborenen mit Mehrfachapplikation nachgewiesen werden (13). Eine Metaanalyse unter Einschluss weiterer Studien bestätigte die Resultate indem eine verbesserte Oxygenierung, eine verminderte Pneumothoraxrate und ein Trend zu einer geringeren Mortalität nach Mehrfach- im Vergleich zur Einfachbehandlung nachgewiesen wurden. "Evidenz"grad 1a (14).

d. Applikationsmodus von Surfactant beim RDS:

Surfactant wird intratracheal über eine in den Trachealtubus eingeführte Sonde oder über einen doppellumigen Tubus als Bolus appliziert. Bei der raschen Applikation über einen Doppellumentubus konnten keinerlei Nachteile im Vergleich zur zuvor als Standard geltenden Applikationsform über eine in den Tubus eingeführte Sonde nachgewiesen werden. "Evidenz"grad 1b (15).

Tierexperimentelle Studien belegen, dass alternative Surfactantapplikationsformen z. B. als langsame Infusion über 60 Minuten im Vergleich zur Standardapplikation den Gasaustausch unzureichend beeinflussen (16).

Die Vernebelung von Surfactant ist bei inkonsistenten Studienresultaten mit nahezu fehlendem Effekt auf den Gasaustausch bisher nicht als Alternative anzusehen. Systematische klinisch kontrollierte Studien hierzu fehlen bislang. Die Surfactant-Applikation über Magensonde bei nicht intubierten Frühgeborenen wird derzeit in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht (s. o.).

e. Frühe Surfactant-Therapie und CPAP-Therapie (Insure-Ansatz):

Die frühe Surfactant-Therapie mit kurzer mechanischer Beatmung (Insure = Intubation - Surfactant - Extubation) und nachfolgendem Übergang auf CPAP im Vergleich zur selektiven Applikation von Surfactant und konventioneller maschineller Beatmung bei Frühgeborenen mit dem Risiko eines RDS bzw. manifesten RDS wurde in sechs klinisch kontrollierten Studien untersucht und in einer Metaanalyse aufgearbeitet.

Deren wichtigste Resultate sind eine Reduktion der Beatmungsdauer und der Anzahl der Kinder mit Pneumothorax bzw. anderer Formen der extraalveolären Luft aber auch eines höheren Surfactantverbrauchs nach Insure, wobei die Mehrzahl der in diesen Studien behandelten Kinder ein Gestationsalter > 28 Schwangerschaftswochen aufwies. Die Mortalität ist nach Insure im Vergleich zur Standardtherapie unverändert. "Evidenz"grad 1b (17).

5. Beatmung nach Surfactant:

Die Surfactantgabe ändert die Lungenmechanik und den Gasaustausch abrupt. Während die Änderung der Compliance eher langsam erfolgt, steigt die funktionelle Residualkapazität rasch an. Daher ist die Adaptation der Beatmungsdruckeinstellungen sowie der In- und Expirationszeiten an die veränderte Lungenmechanik zu beachten, insbesondere zur Vermeidung einer Lungenüberblähung durch inadäquat hohen Beatmungsdruck (PEEP/PIP) bzw. zu kurze Expirationszeiten.

Die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ist nach Surfactantgabe oft sehr rasch zu reduzieren, um den Sauerstoffpartialdruck im angestrebten Bereich zu halten, desgleichen müssen die Veränderungen der Lungenmechanik, wie oben dargestellt, beachtet werden, um einen unerwünscht niedrigen Kohlendioxidpartialdruck zu vermeiden.

Beim Vergleich von Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFO) mit konventioneller Beatmung bei Frühgeborenen mit RDS wurde keine Überlegenheit der HFO-Behandlung hinsichtlich der Überlebensrate und relevanter neonataler Morbiditätsmarker nach Surfactanttherapie gefunden. "Evidenz"grad 1a (1b) (18).

6. Surfactant und antenatale Kortikosteroide:

Additive Effekte zur Prävention bzw. Therapie des RDS sind für antenatal applizierte Kortikosteroide (vorwiegend Betamethason) und Surfactant sowohl in klinisch kontrollierten als auch in Beobachtungsstudien belegt. "Evidenz"grad 1b (19;20)

Die kombinierte Anwendung antenatal applizierter Kortikosteroide und der postnatalen Surfactantgabe ist somit eine der medikamentösen Grundlagen der perinatalen Medizin zur Prävention und Therapie des RDS (21).

Bei der isolierten Betrachtung der Effekte antenataler Kortikosteroide bei sehr unreifen Frühgeborenen wurde in einer jüngst publizierten Metaanalyse ein um 30 % vermindertes Mortalitäts- und ein um rund 40 % vermindertes RDS-Risiko nachgewiesen. "Evidenz"grad 1a (22).

7. Unerwünschte Effekte der Surfactantbehandlung:

Die Surfactantbehandlung des RDS Frühgeborenen ist mit über 5.000 in kontrollierten Studien eingeschlossenen Kindern eine der am besten untersuchten Therapieformen in der Neonatologie. Diese Behandlung hat weltweit rasche Verbreitung gefunden, mittlerweile sind bereits rund 1.000.000 Kinder behandelt worden. Es ist somit erst jetzt eine Größenordnung behandelter Patienten erreicht, bei der seltene Nebenwirkungen erkennbar sind.

Schwere Nebenwirkungen wurden bisher nicht beschrieben. Gelegentlich kommt es während der Applikation zu kurzen Abfällen der arteriellen Sauerstoffsättigung und/oder Bradykardien. Tubusobstruktionen wurden vereinzelt beschrieben.

In initialen Studien, die an sehr schwer kranken und relativ instabilen Frühgeborenen durchgeführt wurden, wurde ein kurzfristiger Blutdruckabfall, Veränderungen der cerebralen Perfusion und eine EEG-Suppression berichtet. Infektionen nach Applikation der Produkte aus Tierlunge und relevanten Antikörperbildungen gegen deren Komponenten wurden bisher nicht beschrieben (21).

8. Surfactantbehandlung als Teil der Perinatalmedizin und Ausblick:

Die Surfactanttherapie sollte an dafür ausgewiesenen Zentren mit entsprechender Expertise in der Diagnostik und Therapie pulmonaler Erkrankungen sehr unreifer Frühgeborener vorgenommen werden. Die Surfactanttherapie ist ein Teil der komplexen Betreuungsmodalität von Risikoschwangeren und -frühgeborenen, die entsprechend ausgewiesenen Zentren vorbehalten ist (23).

Für neu in die Therapie einzuführenden Surfactantpräparationen sind ebenso wie für die zuvor eingeführten Präparationen Nachsorgestudien nötig, um etwaige langfristige Effekte der Therapie auf Wachstum und Entwicklung nachzuweisen.

Literatur

1. Jobe A. Respiratory distress syndrome-new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. Adv Pediatr 1983;30:93-130.
2. Couchar M, Polge J, Bomsel F. [Hyaline membrane disease: diagnosis, radiologic surveillance, treatment and complications]. Ann Radiol (Paris) 1974 November;17(7):669-83.

3. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000510.
4. Gortner L, Wauer RR, Hammer H, Stock GJ, Heitmann F, Reiter HL et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks' gestational age: a multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 1998 November;102(5):1153-60.
5. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008 February 14;358(7):700-8.
6. Kribs A, Vierzig A, Hunseler C, Eifinger F, Welzing L, Stutzer H et al. Early surfactant in spontaneously breathing with nCPAP in ELBW infants--a single centre four year experience. *Acta Paediatr* 2008 March;97(3):293-8.
7. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatol* 2004 April;21(3):109-19.
8. Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T, Papatoma E, Hatzistamatiou Z, Costalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 2003 July;162(7-8):476-80.
9. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000144.
10. Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006069.
11. Gortner L, Pohlandt F, Bartmann P, Bernsau U, Porz F, Hellwege HH et al. High dose versus low-dose bovine surfactant treatment in very premature infants. *Acta Paediatr* 1994 February;83(2):135-41.
12. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran JD, Patterson CC. Multicentre randomised trial comparing high and low dose surfactant regimens for the treatment of respiratory distress syndrome (the Curosurf 4 trial). *Arch Dis Child* 1993 September;69(3 Spec No):276-80.
13. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 1992 January;89(1):13-20.
14. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000141.
15. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK, Lim MO, Knox I, Feldman BH et al. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993 March;122(3):453-9.
16. Segerer H, van GW, Angenent FW, van Woerkens LJ, Curstedt T, Obladen M et al. Pulmonary distribution and efficacy of exogenous surfactant in lung-lavaged rabbits are influenced by the instillation technique. *Pediatr Res* 1993 October;34(4):490-4.
17. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003063.
18. Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomised trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 November;90(6):F466-F473.
19. Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994 May;93(5):730-6.
20. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993 February;168(2):508-13.
21. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Didrik SO et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007;35(3):175-86.
22. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.
23. Engle WA. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics* 2008 February;121(2):419-32.

Verfahren zur Konsensbildung:

2004/5 Erarbeitet von L. Gortner und konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 28 Teilnehmern, die vom Vorstand der GNPI einberufen worden war, bestätigt vom Vorstand der GNPI.

2008 Erarbeitet von L. Gortner und E. Herting, konsentiert von einer Delphi-Konferenz mit 31 Teilnehmern, die vom Vorstand der GNPI einberufen worden war. Der 1. Entwurf wurde elektronisch zugestellt. Änderungsvorschläge konnten binnen 4 Wochen an die Leitlinien-Beauftragter gerichtet werden. Diese Vorschläge wurden zeilenbezogen in den Entwurf eingefügt und allen Teilnehmern zugestellt. Prof. Gortner

nahm zu den Änderungsvorschlägen schriftlich Stellung und legte einen 2. geänderten Entwurf vor. 19 von 20 abgegebenen Stimmen stimmten diesem 2. Entwurf zu.
Der Vorstand bestätigte diese Leitlinie (19.2.2009). **Die Leitlinie wurde mit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin abgestimmt.**

Erstellungsdatum:

02/1995

Letzte Überarbeitung:

02/2009

Nächste Überprüfung geplant:

02/2014

Zurück zum [Index Leitlinien der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 02/2009

© **Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin**

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 22.01.2010; 09:50:12

Gültigkeit abgelaufen

überprüft