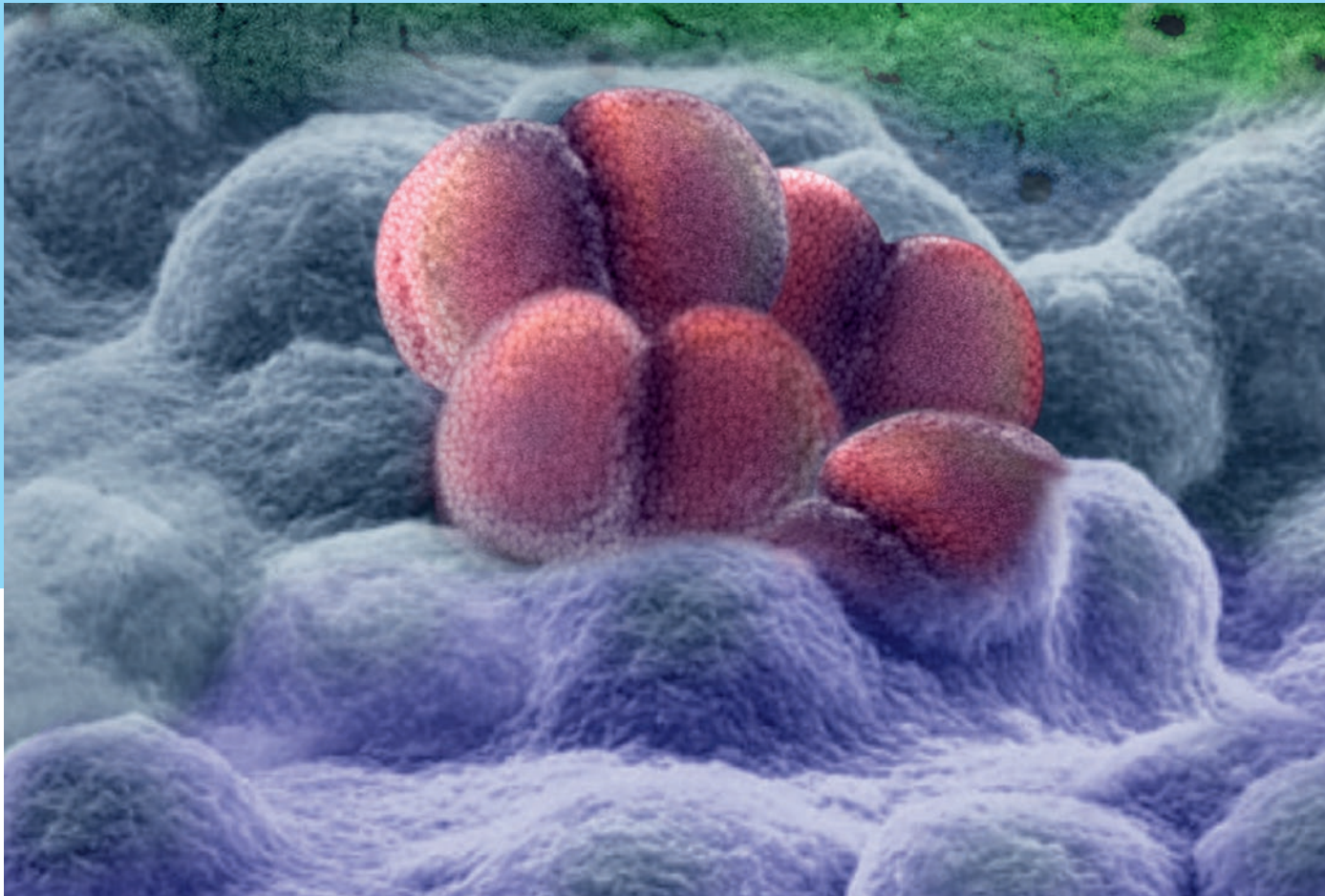


# BLICKPUNKT MEDIZIN

## Impfen



**Neuer Meningokokken-B-Impfstoff  
kann Lücke beim Impfschutz schließen**

## Neuer Meningokokken-B-Impfstoff kann Lücke beim Impfschutz schließen

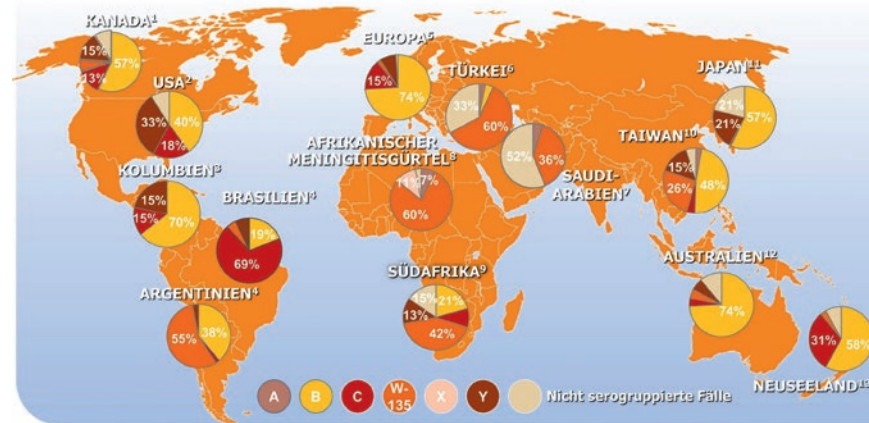
**Meningokokken-Erkrankungen können schwerwiegende Folgen bis hin zum Tod haben. In Deutschland sowie auch in vielen anderen Ländern der Welt sind Meningokokken der Serogruppe B für den überwiegenden Anteil der Erkrankungen verantwortlich. Seit Dezember 2013 ist in Deutschland der Vier-Komponenten-Impfstoff Bexsero® gegen Meningokokken B verfügbar.**

### Epidemiologie der Meningokokken

Das Bakterium *Neisseria meningitidis* kann Hirnhautentzündungen und Blutvergiftungen mit teils schweren Folgen hervorrufen. Es existieren insgesamt 12 Serogruppen des Erregers, von denen sechs klinische Relevanz besitzen: A, B, C, W, Y und zunehmend auch X. In Deutschland werden etwa 70% aller invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch die Serogruppe B hervorgerufen und bis zu 20% durch die Serogruppe C [1]. Auch in vielen anderen Ländern der Welt ist die Serogruppe B vorherrschend (Abb. 1).

### Krankheitsbild

Eine invasive Meningokokken-Erkrankung macht sich zunächst durch unspezifische Symptome wie Schläfrigkeit, Übelkeit und Durchfall bemerkbar. In der Folge kommt es zu den typischen Anzeichen einer Meningokokken-Erkrankung: punktförmige Hauteinblutungen (Petechien) und Nackensteifigkeit (Meningismus) bis hin zu Bewusstlosigkeit. Innerhalb von 24 Stunden kann eine Infektion eine lebensbedrohliche Entwicklung nehmen [2]. Die anfangs unspezifischen Symptome führen oft dazu, dass eine Meningokokken-Erkrankung erst spät erkannt und demnach die Therapie verzögert eingeleitet wird. Trotz intensivmedizinischer Behandlung verstirbt hierzulande etwa jeder zehnte Patient. Rund 20% aller Erkrankten tragen Spätfolgen wie Amputationen, Lähmungen oder Gehörverlust davon. Je nach medizinischem Standard kann die Letalität bei Meningokokken-Erkrankungen bis zu 50% betragen. Meningokokken besiedeln den Nasen-Rachen-Raum und werden nur von Mensch zu Mensch übertragen. Die Übertragung erfolgt dabei leicht durch Tröpfcheninfektion. Ca. 35% der Bevölkerung sind asymptomatische Meningokokken-



1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Can Commun Dis Rep.* 2013;36(ACS-1):1-40; 2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network, *Neisseria meningitidis*, 2012. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/mening12.pdf>; 3. *Neisseria meningitidis* (aislamnetos invasores). Instituto Nacional de la Salud. Grupo de Microbiología. Dec 2012; 4. Informe Regional de SIREVA II, 2012. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2013; 5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Surveillance of Invasive Bacterial Diseases in Europe, 2011*. Stockholm, Sweden: ECDC; 2013; 6. Ceyhan M, et al. Poster presented at: 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28-June 1, 2013; Milan, Italy; 7. Al-Mazrou YY, et al. *Saudi Med J.* 2004;25:1410-1413; 8. Intercountry Support Team - West Africa Week 49-52, 2012. World Health Organization website. *Meningitis Weekly Bulletin.* [http://www.meningvax.org/files/BulletinMeningite2012\\_S49\\_52.pdf](http://www.meningvax.org/files/BulletinMeningite2012_S49_52.pdf); 9. GERMES-SA Annual Report 2011. Group for Enteric, Respiratory and Meningeal disease Surveillance in South Africa (GERMES-SA) website. <http://nicd.ac.za/?page=germes-sa&id=97>; 10. Vyse A, et al. *Epidemiol Infect.* 2011;139:967-985; 11. Takahashi H, et al. *J Med Microbiol.* 2004;53:657-662; 12. Lahra MM, et al. *Commun Dis Intell.* 2012;36:E251-262; 13. Lopez L, et al. The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2012. Institute of Environmental Science and Research Ltd (ESR); 2013.

Abb. 1 Weltweite Verteilung der Meningokokken-Serogruppen.

Träger, sodass oft nicht ersichtlich ist, ob die Gefahr einer Ansteckung besteht [3].

### Risikogruppen

Es gibt zwei für Meningokokken-Erkrankungen besonders anfällige Altersgruppen. Zum einen sind dies Säuglinge, die ein 60-fach höheres Risiko einer Infektion aufweisen als Erwachsene. In Deutschland werden bis zu 85% aller Meningokokken-Erkrankungen bei Säuglingen durch die Serogruppe B verursacht [4]. Des Weiteren sind Jugendliche im Alter zwischen 15 und 19 Jahren gefährdet, insbesondere wenn sie sich in Wohnheimen oder sonstigen Gemeinschaftsunterkünften aufhalten. Im Jahr 2013 ist es an den US-Universitäten Princeton und Santa Barbara zu MenB-Ausbrüchen gekommen [5]. Unabhängig vom Alter sind zudem Personen gefährdet, die an einer

Immundefizienz leiden (angeborene Erkrankungen, aber auch erworbene wie z. B. unter immunsuppressiver Therapie und bei HIV-Infektion [18]) oder die in Risikogebieten reisen und/oder sich innerhalb großer Menschenmengen aufhalten. Unter deutschen Soldaten wurde eine hohe Anzahl an Meningokokken-Trägern identifiziert [15]. Auch Kreuzfahrtschiffe sowie Stätten, die im Zuge der Pilgerfahrt Hajj aufgesucht werden, stellen eine mögliche Umgebung für Ausbrüche dar.

### Impfstoffentwicklung

Impfstoffe gegen *Neisseria meningitidis* der Serogruppen A, C, W und Y basieren alle auf Serogruppen-spezifischen Polysacchariden der jeweiligen Bakterienkapsel. Die Entwicklung eines Impfstoffes gegen die dominierende Serogruppe B mittels dieser Technologie war aber nicht

möglich, da die MenB-Kapselpolysaccharide strukturell den Glykoproteinen menschlicher Nervenzellen ähneln und daher nicht immunogen sind. Allerdings wurden in der Vergangenheit zur Eindämmung von MenB-Ausbrüchen beispielsweise in Kuba, Norwegen oder Neuseeland bereits auf Vesikeln der äußeren Membran basierende Proteinimpfstoffe (outer membrane vesicles; OMV-Impfstoffe) eingesetzt. Derartige OMV-Impfstoffe erwiesen sich als sehr wirksam, doch sind sie stammspezifisch und daher nur für einen Einsatz bei Epidemien gut geeignet, die durch einen bestimmten Stamm ausgelöst werden, nicht aber für eine globale Anwendung [10]. Deshalb wurden mittels Genomsuche weitere Oberflächenproteine ermittelt, die bei der Mehrzahl aller Meningokokken-B-Stämme vorkommen und als potenzielle Impfstoffantigene in Frage kommen könnten. Letztlich wurden drei Proteine ausgewählt, die kombiniert mit einer OMV-Komponente für die klinische Entwicklung von Bexsero® verwendet wurden [6].

### Studien zu Bexsero®

In Studien wurden die Immunogenität sowie die Verträglichkeit des neu entwickelten Impfstoffes in verschiedenen Altersgruppen untersucht. So bekamen Säuglinge die Meningokokken-B-Impfung entweder gleichzeitig mit Routineimpfungen (hexavalente Kombinations- und Pneumokokkenimpfung) oder aber zeitlich versetzt dazu verabreicht. Es wurde jeweils eine robuste Immunantwort gegen die vier Impfstoffantigene induziert. Schmerzen an der Injektionsstelle traten in beiden Fällen häufiger auf als bei alleiniger Durchführung der Routineimpfungen, ebenso wurde bei Koadministration häufiger leichtes und mittelschweres Fieber festgestellt, doch war die Häufigkeit im Vergleich zur zeitlich versetzten Gabe erfreulicherweise nicht additiv [7, 8]. Weder die Immunogenität des Meningokokken-Impfstoffes noch die der übrigen Impfstoffe wurden durch eine Koadministration klinisch relevant beeinträchtigt, wie beide erwähnten Untersuchungen zeigten. Um den Impfkalender nicht noch weiter zu füllen und um organisatorischen Aufwand zu minimieren, kann die Meningokokken-B-Impfung prinzipiell zeitgleich mit Routineimpfungen bei Säuglingen verabreicht werden. Eine Studie mit Jugendlichen ergab eben-

Joint Committee on Vaccination and Immunisation/JCVI	Säuglinge ab 2 Monate; staatliches Impfprogramm mit Abschluss der Grundimmunisierung im ersten Lebensjahr <sup>1</sup>
Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin/DAKJ	Säuglinge ab 2 Monate; Nachholimpfung bis zum 18. Geburtstag <sup>2</sup>
Sächsische Impfkommission/SIKO	Säuglinge ab 2 Monate; Nachholimpfung bis zum 18. Geburtstag <sup>2</sup>
Öffentl. Empfehlung des Landes Mecklenburg-Vorpommern	Säuglinge ab 2 Monate; Nachholimpfung bis zum 18. Geburtstag <sup>2</sup>
Empfehlung des Nationalen Impfkomitees (NIKO)	Säuglinge & Kinder ab 2 Monate bis zum 11. Geburtstag; Jugendliche von 13 bis 15 Jahre <sup>3</sup>
Polnischer Impfkalendar (empfohlene Impfung)	Säuglinge ab 2 Monate <sup>4</sup>
Nationales Impfgremium (NIG)	Säuglinge ab 2 Monate; Nachholimpfung bis zum 18. Geburtstag <sup>5</sup>
Nationales Beratungsgremium für Impfungen & Immunisierungen	Säuglinge und Kleinkinder ab 2 Monate bis 2 Jahre; Impfung von Vorschulkindern und Jugendlichen sollte erwogen werden. <sup>6</sup>
Regionen Apulien, Basilikata, & Toskana	Säuglinge ab 2 Monate <sup>7, 8, 9</sup>
Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría	Säuglinge ab 2 Monate <sup>10</sup>
Comissão de Vacinas da Sociedade de Infectiologia Pediátrica (SIP) & Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP)	Säuglinge ab 2 Monate, Kleinkinder, Kinder & Jugendliche <sup>11</sup>
Australian Technical Advisory Group on Immunisation/ATAGI	Säuglinge & Kleinkinder ab 2 Monate bis zum 2. Geburtstag; Jugendliche von 15 bis 19 Jahre <sup>12</sup>
National Advisory Committee on Immunization (NACI)	Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko ab 2 Monaten <sup>13</sup>
Provinz Québec, Region Saguenay-Lac St. Jean	Impfprogramm für Säuglinge & Kinder ab 2 Monaten; Nachholimpfung bis zum 20. Geburtstag <sup>14</sup>
Centers for Disease Control (CDC)	In universitären Wohnheimen wohnende Vordiplomstudenten (Princeton U) bzw. zusätzliche Graduierte und Anestellte (UC Santa Barbara) <sup>15, 16</sup>

1. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/294245/jcvi\\_statement\\_on\\_menb.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/jcvi_statement_on_menb.pdf); 2. <http://dakj.de/media/stellungnahmen/infektionskrankheiten-impfungen/2013-meningokokken-b-impfprophylaxe.pdf>; 3. [http://www.gesunde.sachsen.de/download/luu/LUA\\_HM\\_Impfempfehlungen\\_E1.pdf](http://www.gesunde.sachsen.de/download/luu/LUA_HM_Impfempfehlungen_E1.pdf); 4. [http://service.mvnet.de/\\_php/download.php?datei\\_id=110493](http://service.mvnet.de/_php/download.php?datei_id=110493); 5. [http://www.mzcr.cz/Verejne/Soubor\\_ash\\_x?souborID=19913&typ=application/pdf&nazev=Doporuc%C4%85Den%C3%AD%20pro%20meningo%20vakcinaci\\_2014\(final\).pdf](http://www.mzcr.cz/Verejne/Soubor_ash_x?souborID=19913&typ=application/pdf&nazev=Doporuc%C4%85Den%C3%AD%20pro%20meningo%20vakcinaci_2014(final).pdf); 6. <http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/EP/informacja%20dla%20podr%C3%B3%C5%B4Cuj%C4%85cyh/PSO%202014.pdf>; 7. <http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan2014.pdf>; 8. [http://www.regione.puglia.it/index.php?page=delibere&id=12256&fs\\_id=15571&opz=download](http://www.regione.puglia.it/index.php?page=delibere&id=12256&fs_id=15571&opz=download); 9. <http://www.regione.basilicata.it/giunta/site/giunta/detail.jsp?otype=1012&id=2982074>; 10. [http://www.consiglio.regione.toscana.it/gruppi-politici/comunicati/comunicati\\_view.aspx?idc=&id=11860](http://www.consiglio.regione.toscana.it/gruppi-politici/comunicati/comunicati_view.aspx?idc=&id=11860); 11. [http://www.spp.pt/ImmuniseFiles/Seccao\\_Infectiologia/RECOMENDACOES%20OBRE%20VACINAS%20EXTRA%20PNV\\_2014%20\\_1\\_%20FINAL.pdf](http://www.spp.pt/ImmuniseFiles/Seccao_Infectiologia/RECOMENDACOES%20OBRE%20VACINAS%20EXTRA%20PNV_2014%20_1_%20FINAL.pdf); 12. <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/atagi-advice-bexsero>; 13. <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/mening-4cmenb-eng.php>; 14. <http://santesaglac.com/sante-publique/maladies-infectieuses/vaccination-meningococque-de-serogroupe-b>; 15. <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/princeton.html>; 16. <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/ucsb.html>; 17. <http://vacunasaeop.org/documentos/vacunacion-meningococo-b-recomendaciones-cav-aep>; 18. <http://www.oek.hu/oej.web?to=2238&nid=1195&pid=1&lang=hunavascscript:popup>

Abb. 2 Aktuell bestehende Empfehlungen für Bexsero®.

falls als häufige lokale Nebenwirkung Schmerz an der Injektionsstelle. Daneben traten Kopfschmerzen und Unwohlsein auf, die Fieberhäufigkeit war gering und vergleichbar mit der Häufigkeit bei Placebo-Applikation. Auch in dieser Altersgruppe wurde eine ausreichend gute Immunantwort induziert [9]. Die in Bexsero® enthaltenen Antigene sind nicht spezifisch für Meningokokken B, vielmehr können sie auch auf der Oberfläche anderer Serotypen vorhanden sein, was in einer Kreuzprotektion resultieren würde, wie unlängst für die Serogruppe X gezeigt werden konnte [16].

### Globale Aspekte

Dass Meningokokken-Impfstoffe, die bakterielle Oberflächenproteine anstatt Kapselpolysaccharide als Impfantigen enthalten, sicher und wirksam sind, konnte durch den Einsatz der eingangs erwähnten OMV-Impfstoffe in Ausbruchssituationen weltweit gezeigt werden [10]. Durch die Kombination einer OMV-Komponente mit zusätzlichen drei Antigenen kann eine breitere Abdeckung erreicht werden, die nicht nur auf Ausbruchsgeschehen beschränkt ist, sondern unabhängig davon eingesetzt werden kann. Die Effektivität des Impfstoffes ist davon abhängig, in welchem Maße die bakteriellen Oberflächen-Antigene mit

denjenigen im Impfstoff kreuzreagieren, sowie vom Grad der Antigen-Expression auf der Zelloberfläche. Dies kann für Meningokokken-B-Stämme regional variieren. Um die Stammabdeckung durch den Vier-Komponenten-Impfstoff in verschiedenen Teilen der Welt abschätzen zu können, wurde das Meningococcal Antigen Typing System (MATS) als neue Labormethode entwickelt. Hierbei wird die Erkennung diverser Stämme durch spezifische Antikörper gegen jedes einzelne Impfstoff-Antigen ermittelt [11]. Es ergab sich für England und Wales, Frankreich, Deutschland, Italien und Norwegen eine Abdeckung zwischen 73% und 87%. Diese Länder melden in Summe etwa zwei Drittel der jährlich auftretenden Meningokokken-B-Erkrankungen in Europa [12]. Auch die Abdeckungszahlen für die USA, Brasilien und Australien liegen in einer vergleichbaren Größenordnung [19, 20, 21]. Allerdings zeigte sich in England und Wales, dass die MATS-Methode die tatsächliche Stammabdeckung und damit die potenzielle klinische Wirksamkeit im Vergleich zu der etablierten Standardmethode (humanes Serumbakterizidieassay/hSBA) unterschätzt: Laut MATS liegt die potenzielle Stammabdeckung bei 73%, der hSBA ergab einen Wert von 88% [17].

**Meningokokken B – News**

Bislang liegt keine allgemeine Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die Meningokokken-B-Impfung vor (Stand: August 2014), da sie ihren Beratungsprozess noch nicht abgeschlossen hat. Der Freistaat Sachsen hingegen hat die Impfung in seine Empfehlungen ebenso aufgenommen wie das Land Mecklenburg-Vorpommern. Auch die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin erachtet die Impfung für Säuglinge ab einem Alter von zwei Monaten, Kinder und Jugendliche sowie für Personen, die einem Meningokokken-Infektionsrisiko ausgesetzt sind, für sinnvoll (Abb. 2). Laut Robert Koch-Institut ist die Impfung zudem für Personen mit Asplenie durchaus empfehlenswert [13]. Bereits 52 der 131 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland sowie einige private Kassen übernehmen mittlerweile offiziell die Meningokokken-B-Impfung als freiwillige Leistung [22]. In einigen Ländern wie Großbritannien, Polen, Tschechische Republik, Österreich und Australien bestehen schon nationale Empfehlungen (Abb. 2). In insgesamt 18 Ländern ist Bexsero® bereits verfügbar (Abb. 3). Laut Herstellerangaben sind weltweit bislang etwa 300.000 Dosen ausgeliefert worden (Stand: August 2014). In Kanada ging im Juni 2014 in einer Region von Québec der erste Teil einer Impfkampagne zu Ende, in deren Rahmen über 45.000 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 2 Monaten und 20 Jahren eine Dosis des Meningokokken-B-Impfstoffes erhalten haben. Ab Herbst bis zum 31. Dezember dieses Jahres wird den Geimpften eine weitere Dosis verabreicht werden. Ziel der Kampagne ist es, die Krankheitslast durch Meningokokken vom Typ B, welche in der betreffenden Region besonders hoch ist, zu mindern [23]. Laut Hersteller zeigten sich dabei keine Auffälligkeiten bei der Verträglichkeit, sie entsprach dem aus den klinischen Studien bekannten Rahmen. In den USA ist Bexsero® noch nicht zugelassen, wurde aber als „Investigational New Drug“ im Rahmen der Ausbrüche an den Universitäten Princeton und Santa Barbara bereits tausendfach erfolgreich zur Eindämmung eingesetzt. Laut den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) traten dabei keine mit der Meningokokken-B-Impfung ursächlich in Verbindung stehenden schweren unerwünschten Ereignisse auf [24]. Nachdem

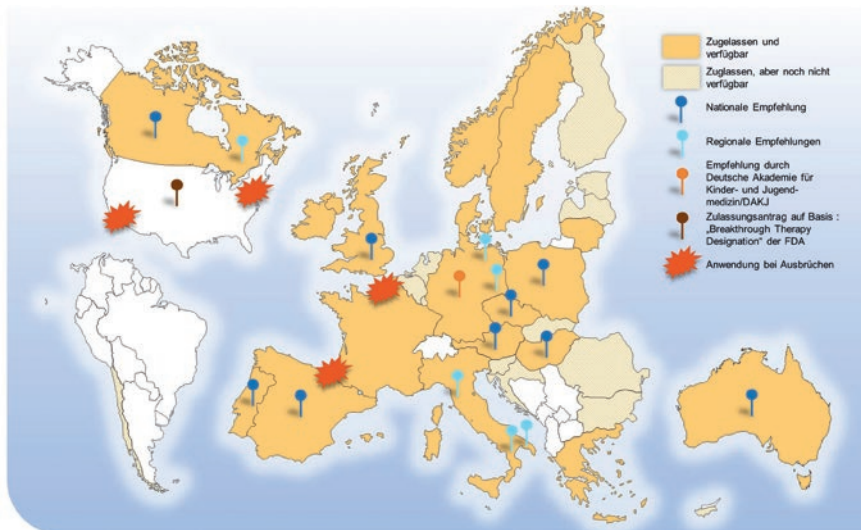


Abb. 3 Aktuell bestehende Zulassungen und Verfügbarkeit von Bexsero®.

der Impfstoff im April 2014 den Status „Breakthrough Therapy“ durch die US Food and Drug Administration (FDA) erhalten hatte, was ein beschleunigtes Zulassungsverfahren ermöglicht, ist ein entsprechender Antrag Mitte Juni gestellt worden [14].

**Literatur**

- 1 Robert Koch-Institut. Meningokokken-Erkrankungen: RKI-Ratgeber für Ärzte. Februar 2014
- 2 Thompson MJ, et al. Lancet 2006; 367:397–403
- 3 WHO. Fact sheet: Meningococcal meningitis. 2012
- 4 Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>
- 5 Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/meningococcal/index.html>
- 6 Su EL, et al. Expert Rev. Vaccines 2011; 10(5):575–588
- 7 Gossger N, et al. JAMA 2012;307:573–582
- 8 Vesikari T, et al. Lancet 2013;381:825–835
- 9 Santolaya ME, et al. Lancet 2012;379:617–624
- 10 Holst J, et al. Vaccine 2009; 27S:B3–B12
- 11 Donnelly J, et al. PNAS 2010;107:19491–19495
- 12 Vogel U, et al. Lancet 2013;13:416–425
- 13 [http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr\\_ImpfGesundheitsschaden/FAQ01.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_ImpfGesundheitsschaden/FAQ01.html)
- 14 Novartis Media Release: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1793710.shtml>
- 15 Claus H, et al. J. Infect. Dis. 2005; 191: 1263–1271
- 16 Hong E, et al. Vaccine 2013; 31: 1113–1116
- 17 Frosi G, et al. Vaccine 2013; 31: 4968–4979
- 18 Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut; Epid. Bull. 2005, 39: 353–364

- 19 Kim E, et al. Presented at: 19th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 9–14 September 2012. Würzburg, Germany. Poster P270.
- 20 Lemos AP, et al. Presented at: 19th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 9–14 September 2012. Würzburg, Germany. Poster P272.
- 21 Nissen M, et al. Presented at: 19th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 9–14 September 2012. Würzburg, Germany. Poster P269.
- 22 <http://www.impfen.de/fachkreise/meningitis/>
- 23 [http://santesaglac.com/medias/documents/vaccination/communique\\_fin\\_campagne\\_printemps\\_140618.pdf](http://santesaglac.com/medias/documents/vaccination/communique_fin_campagne_printemps_140618.pdf)
- 24 <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-02/04-Mening-Patel.pdf>

**Impressum**

Blickpunkt Medizin zu den Publikationen DMW, Gastroenterologie up2date, Zeitschrift für Gastroenterologie, Aktuelle Rheumatologie, Flugmedizin Tropenmedizin Reisemedizin, Aktuelle Dermatologie, Tumor Diagnostik und Therapie, CRM Handbuch Reisemedizin, CRM Handbuch Reisen mit Risiko

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der genannten Publikationen.

Berichterstattung & Redaktion:  
Dr. Sandra Vergin, Düsseldorf

Titelbild: MediDesign Frank Geisler

Eine Sonderpublikation unterstützt von  
Novartis Vaccines Vertriebs GmbH, Holzkirchen.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2014 CRM Centrum für Reisemedizin GmbH, 40549 Düsseldorf