

PRÄVENTION

aktuell

05 2022

Auch bei MS: Hauptsache geimpft und geboostert
COVID-19-Impfung und MS-Therapien: Eine sorgfältige
Planung ist sinnvoll

Im Auftrag von

sanofi

Eine Sonderpublikation von

 **Deutscher
Ärzteverlag**

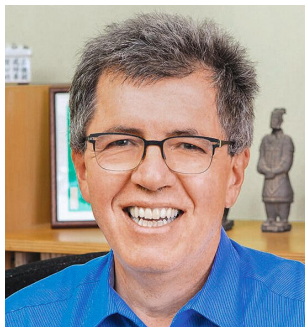
Die rasant wachsende Datenlage und Impferfahrungen zu COVID-19-Impfstoffen deuten darauf hin, dass das Impfansprechen unter krankheitsmodifizierenden Therapien (Disease Modifying Therapies, DMT) nicht ganz einheitlich ist. Daher gaben ausgewiesene Experten der Neurologie im Gespräch praxisrelevante Hinweise zu den Impfstrategien bei Patient*innen mit Multipler Sklerose (MS).

Auch bei MS: Hauptsache geimpft und geboostert

COVID-19-Impfung und MS-Therapien: Eine sorgfältige Planung ist sinnvoll

Die COVID-19-Pandemie hat das Gesundheitswesen vor viele Herausforderungen gestellt. Es wurden Strategien zur Infektionsvermeidung (z.B. Kontaktbeschränkungen) und in kürzester Zeit neue Impfstoffe entwickelt, die im Idealfall eine Herdenimmunität ermöglichen. Aufgrund von stetigen Veränderungen und Anpassungen des Erregers mit Varianten wie Omikron bleibt das Thema Corona weithin aktuell. Mit der rasant wachsenden Studienlage zu COVID-19-Impfungen sind mittlerweile ebenfalls Daten zu speziellen Patientenkohorten z.B. unter immunmodulatorischer und immunsuppressiver Therapie wie bei Multipler Sklerose (MS) zum möglichen COVID-19-Verlauf, Impfansprechen und Impfdurchbrüchen verfügbar.

„Es sind schon sehr viele MS-Patienten geimpft, doch nach wie vor höre ich in meiner Sprechstunde mitunter Sicherheitsbedenken darüber, ob mit einer COVID-19-Impfung der bisher stabil eingestellte Krankheitsverlauf negativ beeinflusst werden könnte“, sagte Dr. Ulrich Kausch, niedergelassener Neurologe in Bogen. Mittlerweile wurden die wesentlichen Nebenwirkungen auch bei Patient*innen mit MS gründlich erfasst. „Die Nebenwirkungen gehen in der Regel nicht über das allgemeine Maß hinaus, wie z.B. Schmerzen im Arm oder



© www.kausch-lippert.de

*„Bei meinen Patient*innen habe ich keinen MS-Schub nach einer COVID-19 Impfung gesehen und die bisherigen Studiendaten belegen das auch.“*

Dr. Ulrich Kausch, Bogen

Kopfschmerzen. Bei meinen Patient*innen habe ich keinen MS-Schub nach einer COVID-19-Impfung gesehen und die bisherigen Studiendaten belegen das auch“, so die Erfahrung von Kausch.

Um vor COVID-19-Varianten wie Omikron geschützt zu sein, gewinnt das Thema Boostern in der Sprechstunde zunehmend an Bedeutung. „Auch hier haben MS-Patient*innen teilweise Bedenken, ob nach einer vollständigen Impfung gegen CO-

VID-19 ein Booster oder zweiter Booster unbedingt nötig ist“, schilderte Kausch. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Booster-Strategien den entscheidenden Zusatznutzen bringen. Daher ist ein umgesetzter Impfschutz samt Booster für alle Risikopatient*innen für schwere COVID-19-Verläufe essenziell, so auch unter gewissen Risikokonstellationen bei Multipler Sklerose. Unter einigen DMT ist die Schutzwirkung der Impfung allerdings deutlich geschwächt und kann unter diesen Umständen nur zum Teil durch Booster-Strategien aufgefangen werden. Dieses trifft insbesondere bei B-Zell-depletierenden Therapien (Anti-CD20-Antikörpertherapien) wie Ocrelizumab, Rituximab und Ofatumumab und S1P-Inhibitoren (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoragonisten) wie Fingolimod, Ozanimod, Siponimod und Ponesimod zu.

Gut vorbereitet Pandemie-Zeiten bewältigen

„Unter diesen DMT ist eine sorgsame Therapieplanung sinnvoll, um mögliche Impfzeitfenster unter oder am besten auch vor Beginn der Therapie zu nutzen“, betonte Kausch [1–4]. Bei anderen DMT wie Glatirameracetat, Interferon- β , Dimethylfumarat, Nata-

Wirkstoff / Zeit nach letzter Gabe	kontinuierlich	0–4 Monate	4–6 Monate	6–12 Monate (bei Impulstherapien)	> 12 Monate (bei Impulstherapien)
Dimethylfumarat	■				
IFN-beta	■				
Teriflunomid	■				
Glatirameracetat	■				
Natalizumab	■				
Fingolimod/Ozanimod/Siponimod	■				
Ocrelizumab		■ (< Abstand 4 Monate)	■		
Cladribin-Tabletten		■*	■*	■	■
Alemtuzumab		■ (< Abstand 4 Monate)	■	■	■
Mitoxantronin	■	■ in Abhängigkeit BB	■ in Abhängigkeit BB	■ in Abhängigkeit BB	■ in Abhängigkeit BB
ahST	■	■	■ Min. erste 6 Monate	■ in Abhängigkeit BB	■ in Abhängigkeit BB

■ voll ■ reduziert, aber ausreichend ■ leicht reduziert, ggf. Titerkontrolle ■ reduziert ■ nicht zutreffend
 *Boschert ACTRIMS 2021 (normale AK-Titer bei Lymphopenien bis Grad 2, geringe Fallzahlen)

Tabelle 1 Wirksamkeit und Impfvorgehen unter verschiedenen MS-Therapien [10]

lalizumab, Cladribin und Teriflunomid sind nach aktueller Datenlage keine signifikanten Beeinträchtigungen bezüglich des Impfschutzes gegen SARS-CoV-2 bekannt (Tab. 1). Das Impfsprechen ist z.B. bei MS-Patient*innen unter Cladribin und Teriflunomid in Bezug auf Anti-SARS-CoV-2-IgG-Titer genauso hoch, wie bei therapie-naiven MS Patient*innen und Gesunden [5–9].

Besondere Vorsicht bei Lebendimpfstoffen und im Schub

Unter MS-Therapie ist grundsätzlich besondere Vorsicht bei Lebendimpfstoffen (wie Gelbfieber, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen) geboten. MS-Patient*innen erhalten mitunter zusätzlich Kortison und werden im akuten Schub nicht geimpft. Während dieser Zeit sollten MS-Patient*innen zur Prävention einer Ansteckung mit

SARS-CoV-2 besser in Selbstisolation gehen, empfahl der Experte. Es wird empfohlen, Lebendimpfungen unter Ocrelizumab, Alemtuzumab, Cladribin, Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Natalizumab oder Mitoxantronin zu vermeiden. Die von der STIKO empfohlenen Impfungen im Erwachsenenalter und für ältere Menschen sind überwiegend Totimpfstoffe, die auch für MS-Erkrankte uneingeschränkt empfohlen werden können, erläuterte Kausch. Einen guten Überblick zum Thema Impfen bei MS gibt beispielsweise die Pocketcard der KKNMS für MS-Patient*innen, die als Grundlage für die Beratung und als Handreichung in der Sprechstunde genutzt werden kann [10]. Die derzeit zugelassenen COVID-19-Vakzine werden konzeptuell den Totimpfstoffen zugeordnet, da sie keine vermehrungsfähigen Viren enthalten. MS-Patient*innen haben ein erhöhtes Risiko für ei-

nen schweren COVID-19-Verlauf ab einem Alter von 60 Jahren, bei starker Beeinträchtigung (EDSS 6), bei primär-progredienter MS, bei männlichen MS-Patienten sowie bei Komorbidität wie z.B. Diabetes mellitus, Übergewicht, Lungen- oder Herzerkrankungen. Diese MS-Patient*innen sollten priorisiert geimpft werden [10].

Dr. Kausch hat in seiner Sprechstunde schon viele MS-Patient*innen gegen COVID-19 geimpft und plädierte für einen intensiveren Austausch zwischen Hausärzt*innen und Neurolog*innen sowie eine rasche Implementierung des digitalen Impfpasses, um Versorgungslücken für alle empfohlenen Impfungen zu schließen. „Nur so können MS-Patient*innen vom aktuellen medizinischen Fortschritt profitieren und gut vorbereitet Pandemiezeiten bewältigen“, schlussfolgerte Kausch.

Prof. Dr. Sven Meuth, Direktor der Klinik für Neurologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Dr. Boris-Alexander Kallmann, niedergelassener Neurologe im mszb (multiple sklerose zentrum bamberg), warben im Gespräch ebenfalls dafür, alles daran zu setzen, Risikogruppen, wie MS-Patient*innen von einer vollständigen Impfung gegen COVID-19 zu überzeugen und auch eine zeitnahe Inanspruchnahme und Umsetzung von Booster-Impfungen anzuregen.

Interview mit Prof. Dr. Sven Meuth und Dr. Boris-Alexander Kallmann

„Optimalen Impfschutz zügig ermöglichen“

Wie wichtig ist eine Impfung gegen das SARS-CoV-2 für Menschen mit Multipler Sklerose?

Kallmann: Ich halte die Impfung für uns alle für sehr wichtig und dazu gehören natürlich auch Patient*innen mit MS. MS-Patient*innen haben nicht per se ein Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf. Wenn jedoch bestimmte Schweregrade bei MS-Patient*innen, wie z.B. Rollstuhlpflichtigkeit oder Bettlägerigkeit mit weiteren Komorbiditäten (z.B. Adipositas, Diabetes mellitus) zusammenkommen, kann eine SARS-CoV-2-Infektion gravierender verlaufen. Diese MS-Patient*innen stehen natürlich noch mehr in unserem Fokus, aber im Prinzip behandeln wir alle gleich. Daher Impfung für alle.

Meuth: Ich möchte seine Ausführungen unterstreichen und ergänzen, dass wir die Patient*innen je nach Therapie stratifiziert aufklären. Denn es gibt DMT, wo wir kein Impfansprechen sehen, und andere Optionen, wo Impftiter bestimmt werden sollten, um ggf. noch mal zu überlegen nachzuimpfen.

Wie sieht die Situation unter einer Therapie mit Teriflunomid aus? Ist mit einer guten Immunantwort zu rechnen?

Meuth: Unter Teriflunomid sind die Impfantworten genauso hoch wie bei unbehandelten MS-Patient*innen oder

Gesunden. Das war auch so zu erwarten, da es zuvor schon Studien zur Grippe- und Tollwutimpfung (Neoantigen) unter Teriflunomid gab, die jeweils adäquate Immunantworten dokumentierten [11–13]. Zusätzlich hat Teriflunomid gewisse antivirale Eigenschaften, was an Zellkultur-experimenten gezeigt werden konnte.

Kallmann: Die potentiellen antiviralen Eigenschaften von Teriflunomid werden durch den hypothetisierten Wirkmechanismus erklärt. Unter Teriflunomid

liegen essenzielle Bestandteile zur Virusreplikation nur begrenzt vor, so dass sich deren Vermehrung limitiert. Teriflunomid zählt aufgrund der verfügbaren Studienlage zu den sehr gut untersuchten Medikamenten bei MS, die auch ausreichende Impfantworten ermöglichen. Das deckt sich auch mit meinen Erfahrungen aus dem Praxisalltag. Wenn wir den Impftiter überprüft haben, war unter Teriflunomid immer eine starke humorale Impfantwort zu beobachten.

Mit welchen Nebenwirkungen der Impfung ist zu rechnen? Speziell auch mit Blick auf die neurologischen Nebenwirkungen oder Krankheitsschübe?

Meuth: Diese Frage wurde schon in den Jahren vor der Pandemie ausführlich z.B. in Bezug auf die Grippe-Impfung diskutiert. Die Sorge der MS-Patient*innen, ob durch eine Impfung das Immunsystem so weit getriggert wird, dass es einen schlechteren Krankheitsverlauf oder Schubaktivität hervorruft, ist unbegründet. Hierzu hat sich auch die STIKO eindeutig geäußert. Der Schutz, den die Impfung bringt, übersteigt den potenziellen Schaden. Somit können wir in Bezug auf Grippe- und COVID-19-Impfung proaktiv in diese Richtung beraten. Wesentliche Einschränkungen gibt es bei aktiven Lebendimpfstoffen, wie beispielsweise Gelbfieber, da sind wir eher zurückhal-



© P. Wattendorf

*„Alle MS-Patient*innen sollten mindestens einen Booster erhalten, weil die 3. Impfdosis den entscheidenden Zusatznutzen bringt.“*

Prof. Dr. Sven Meuth,
Düsseldorf

tend. Wir haben schon einzelne Fälle mit schweren Exazerbationen bei MS gesehen, weil jemand unbedingt eine Gelbfieber-Impfung wegen einer Urlaubsreise haben wollte.

Zu COVID-19-Impfnebenwirkungen wurde ein großes Spektrum meist milder Symptome beschrieben. Sie umfassen z.B. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Muskelschmerzen. Und dann gibt es noch einzelne Fallberichte von Enzephalitiden, Myelitis, ADEM (Akute Disseminierte Enzephalomyelitis), Guillain-Barré-Syndrom und zerebrovaskuläre Nebenwirkungen, wie Durchblutungsstörungen, Schlaganfälle, Thrombosen [14, 15].

Kallmann: Ich betone nochmal die grippeähnlichen Symptome, die wir auch von anderen Impfungen kennen. Ich habe in meiner Sprechstunde mindestens 500 MS-Patient*innen geimpft, überwiegend mit dem mRNA-Impfstoff von Biontech/Pfizer. Darunter gab es keinen einzigen Fall mit außergewöhnlichen Nebenwirkungen oder Schubaktivität. Meine Patient*innen berichteten allenfalls von Müdigkeit und Schmerzen im Arm. Der Impfstoff wurde ohne relevante Komplikation insgesamt sehr gut vertragen.

Wie hoch ist die Schutzwirkung gegen eine Corona-Infektion bei MS-Patient*innen nach der Impfung? Wovon ist es abhängig, ob eine volle Immunantwort erreicht wird?

Kallmann: Das Impfansprechen ist per se gut, weil eine Impfantwort bei MS-Patient*innen eben nicht grundsätzlich krankheitsbedingt verändert ist. Allerdings können bestimmte Immuntherapien aufgrund ihrer Wirkprinzipien das Immunsystem dahingehend beeinflussen bzw. dämpfen.

Meuth: Was mich an den aktuellen Forschungen zu COVID-19-Impfungen überrascht hat, ist, dass sich das zu erwartende Impfansprechen unter DMT nicht unbedingt von der Lympho-



© privat

*„Ich plädiere dafür, impfwillige Risiko-Patient*innen auch schon innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis zu boostern.“*

Dr. Boris-Alexander Kallmann,
Bamberg

zytenzahl ableiten lässt. Wir hatten in der Neurologie eine Art Daumenregel zur Orientierung, dass Lymphozytenzahlen von MS-Patient*innen über 800/ μ l immunologisch für Impfungen OK sind. Aber die aktuellen COVID-19-Impfstudien haben gezeigt, dass auch Patient*innen die unter diesem Wert lagen, unter bestimmten DMT trotzdem ein gutes Impfansprechen hatten und andere MS-Patient*innen unter anderen Medikamenten kein gutes Impfansprechen bei normalisierten Lymphozytenzahlen aufwiesen. Das hätte ich im Vorfeld anders erwartet. Daher sind die Lymphozytenzahlen kein verlässlicher Parameter für das zu erwartende Impfansprechen, sondern eher der Wirkmechanismus einer MS-Therapie.

Wäre es sinnvoll, bei MS-Patient*innen stets das Impfansprechen zu messen?

Meuth: Bei bestimmten Medikamenten wie beispielsweise Glatirameracetat, Interferon- β , Dimethylfumarat, Natalali-

zumab und Teriflunomid erwarten wir ganz normale Impfantworten. Bei B-Zell-depletierenden Therapien und S1P-Inhibitoren bestimmen wir ganz routinemäßig die Impftiter, um die MS-Patient*innen vernünftig beraten zu können.

Kallmann: Zu Beginn der Pandemie waren wir sehr daran interessiert, die Impftiter zu messen. Das haben wir dann bei manchen Fällen auf eigene Kosten gemacht, weil es von den Kassen nicht bezahlt wird. Es hat sich aber gezeigt, dass das Impfansprechen außer unter B-Zell-gerichteten Therapien und S1P-Inhibitoren kein Problem ist. Bei diesen beiden Wirkstoff-Gruppen müssen wir aber aufpassen und ganz bestimmte Impfzeitfenster nutzen.

Sind Booster-Impfungen auch für MS-Patient*innen sinnvoll?

Kallmann: Insbesondere MS-Patient*innen unter B-Zell-depletierenden Therapien und S1P-Inhibitoren sollten zu Booster-Impfungen motiviert werden. Sie sollten mindestens eine Booster-Impfung erhalten und ggf. sogar eine zweite, auch wenn das studientechnisch noch nicht abschließend belegt wurde. In solchen Fällen muss das Immunsystem mehr trainiert werden, weil es etwas abgeschwächt ist. Ich plädiere dafür, impfwillige Risiko-Patient*innen auch schon innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis zu boostern. 3-Monats-Intervalle abzuwarten, halte ich für unnötig und immunologisch nicht immer sinnvoll. Es wäre ein viel pragmatischeres Vorgehen, den optimalen Impfschutz so früh wie möglich anzustreben.

Meuth: Die Studienlage zum Boostern bei MS ist eindeutig. Vorreiter war Israel, mittlerweile liegen auch Daten aus England, Spanien, Italien und auch aus Deutschland dazu vor. Ein Booster erhöht auch den Impfschutz vor speziellen Virusvarianten, wie beispielsweise Omikron. Manche MS-Patient*innen

beginnen Diskussionen, ob nach 2 erhaltenen Impfdosen auch noch ein Booster unbedingt nötig sei. Eine Grundimmunsierung mit 2 Dosen schützt aber kaum vor Varianten wie Omikron, was durch einen Booster wesentlich verbessert werden kann. Alle MS-Patient*innen sollten mindestens einen Booster erhalten, weil die 3. Impfdosis den entscheidenden Zusatznutzen bringt.

Welche Bedeutung haben die aktuellsten Ergebnisse der COVID-19-Impfstudien für den Praxisalltag?

Meuth: Mittlerweile liegen auch Daten zu Impfdurchbrüchen bei MS-Patient*innen unter DMT vor. So ist die Rate an Impfdurchbrüchen unter B-Zell-depletierenden Therapien und S1P-Inhibitoren erhöht [15]. Die laborchemischen und klinischen Daten sind in dieser Hinsicht konsistent. Daher sollten diejenigen MS-Patient*innen, die schon fortgeschritten in der Erkrankung sind, oder die B-Zell-depletierende Therapien oder S1P-Inhibitoren erhalten oder MS-Patient*innen mit Komorbidität wie ein hoher BMI und kardiovaskuläre Probleme, dahingehend beraten werden, schon bei den ersten Anzeichen einer COVID-19-Infektion und nach gesicherter Diagnose umgehend Medikamente zu bekommen, die das Risiko für einen schweren Verlauf mindern. Hierzu stehen Wirkstoffe wie Remdesivir, die Kombination aus Nirmatrelvir + Ritonavir, Molnupiravir und SARS-CoV-2-neutralisierende monoklonale Antikörper (Sotrovimab) zur Verfügung.

Kallmann: Wir sollten bei bestimmten Kohorten von MS-Patient*innen äußerst wachsam sein und nicht abwarten, insbesondere bei den oben genannten DMT. In dieser Hinsicht kläre ich die betreffenden MS-Patient*innen gut darüber auf, bei bestätigter Diagnose proaktiv in eine Klinik zu gehen, um sofort die medikamentösen Therapien bei COVID-19 zu veranlassen.

Gibt es besondere Sicherheitsmaßnahmen vor einer Impfung oder bei einer Corona-Infektion, die MS-Patient*innen besonders beachten sollten?

Kallmann: Corona-positive MS-Patient*innen sollten ihre MS-Therapie nicht einfach absetzen. Was man über einen gewissen Zeitraum immunologisch therapeutisch verändert hat, kann nicht so schnell wieder rückgängig gemacht werden. Insofern würde ein Absetzen der MS-Therapie den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion in keiner Weise positiv beeinflussen.

Meuth: Eine Impfung unter B-Zell-depletierenden Therapien, z.B. Ocrelizumab oder Rituximab (Therapie-regime mit Dosisintervallen alle 6 Monate), sollte vernünftig geplant werden, z.B. 4 Monate nach der letzten Infusion. Das Impf-Zeitfenster liegt dann bei 2 bis 4 Wochen für eine Impfdosis oder einen Booster bis zur nächsten Gabe des DMT. Diese Impfzeitfenster gehen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einher, dass sich die B-Zell-Populationen wieder etwas erholt haben, was mit einem besseren Impftiter assoziiert ist.

Literatur

1. Pressemitteilung der DMSG und KKNMS vom 21.01.2022
2. König M et al.: JAMA Neurol. Published online Jan 24, 2022
3. Bonelli M et al.: Ann Rheum Dis. 2022; 81(5): 687–694; doi:10.1136/annrheumdis-2021-221558
4. Achtnichts L et al.: Vaccines (Basel) 2022; 10(2): 341, Published Feb 21, 2022; doi:10.3390/vaccines10020341
5. Achiron A et al.: Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 1–8
6. Sormani MP et al.: EBioMedicine. 2021; 103581
7. Räuber S et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022; jnnp-2021-328197. doi:10.1136/jnnp-2021-328197
8. Sabatino JJ Jr et al.: JCI Insight. 2022; 7(4): e156978, Published Feb 22, 2022; doi:10.1172/jci.insight.156978
9. Disanto G et al.: JAMA Neurol. 2021; 78(12): 1529–31, doi:10.1001/jamaneurol.2021.3609

10. www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/03/KKNMS_Pocketcard-Impfen_08.03.2021_final.pdf
11. Bar-Or A et al.: Drugs. 2014; 74(6): 659–74 doi:10.1007/s40265-014-0212-x
12. Bar-Or A et al.: Neurology. 2013; 81(6): 552–8; doi:10.1212/WNL.0b013e31829e6fbf15
13. Bar-Or A et al.: Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2(2):e70. Published Feb 12, 2015; doi:10.1212/NXI.0000000000000070
14. Ciampi E et al.: Mult Scler Relat Disord. 2022; 59:103690. doi:10.1016/j.msard.2022.103690
15. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurologische Manifestationen bei COVID-19, Update vom 22.02.2021; https://dgn.org/wp-content/uploads/2020/08/LL_Neurologische_Manifestationen_bei_COVID-19_2021.pdf (Letzter Zugriff am 16.03.2022)
16. Garjani A et al.: Mult Scler Relat Disord. 2021; 57:103458

Hinweis: In den hier gezeigten Daten waren ausschließlich Patienten über 18 Jahren eingeschlossen.

Impressum

Verlag: Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln
Geschäftsführung: Jürgen Führer,
Patric Tongbhoyai
Telefon 02234 7011-0 (Zentrale)

Autorin: Dr. rer. nat. Christine Willen

Druckerei: L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG
DruckMedien, Marktweg 42, 47608 Geldern

Diese Sonderpublikation erscheint im Auftrag und inhaltlichen Verantwortungsbereich der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Industriepark Höchst, K703 Brüningstr. 50 65926 Frankfurt.

Der Verlag kann für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen keine Gewähr übernehmen. Durch sorgfältige Prüfung der Fachinformationen der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten ist jeder Benutzer angehalten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten ist eine solche Prüfung besonders wichtig. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Diese Sonderpublikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs des Deutschen Ärzteverbandes.