

# GRIPPEIMPFSTOFFE: WAS HAT DIE MRNA-PLATTFORM ZU BIETEN?

[www.medscape.org/cmetv/influenza-vaccine-mrna-platform-german](http://www.medscape.org/cmetv/influenza-vaccine-mrna-platform-german)

**Susan Mayor, PhD:** Warum beginnen wir diese Folge nicht mit einem Rätsel? Was haben Klatsch und Tratsch im Internet, Waldbrände und die Grippe gemeinsam? Sind Sie bereit für die Antwort? Sie können sich schnell ausbreiten und sind schwer zu bekämpfen.

In der heutigen Zeit wird die Grippe nicht immer als ernsthafte Krankheit angesehen – Kopfschmerzen, laufende Nase, Husten und Muskelschmerzen sind Symptome, von denen die meisten Menschen glauben, dass sie sie durch reine Bettruhe auskurieren können. Dennoch sterben jedes Jahr bis zu 650.000 Menschen an der saisonalen Grippe. Auf der ganzen Welt und auch hier im Herzen Londons hat die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Grippe in diesem Jahr die höchsten Werte der Jahre vor Covid erreicht.

Hallo und herzlich willkommen zu Staffel 1 - Folge 3 - von CME-TV: Neue Grenzen der Vakzinologie. Ich bin Susan Mayor, Ihre Gastgeberin.

Grippeimpfstoffe sind wichtig, insbesondere zum Schutz von Kleinkindern, älteren Menschen, Schwangeren, Menschen mit chronischen Krankheiten und Menschen mit einem schwachen Immunsystem. Aber Grippeimpfstoffe haben Stärken und Grenzen, die wir unbedingt verstehen müssen. Und die wir den Patienten erklären können müssen.

Deshalb habe ich Sie heute eingeladen. Erlauben Sie mir, Ihnen einen guten Freund von mir vorzustellen. Dieser Herr weiß alles, was es über Grippe und Impfstoffe zu wissen gibt. Seit 27 Jahren ist Dr. George Kassianos der nationale Impfbeauftragte des Royal College of General Practitioners. Er ist Vorstandsmitglied der Wissenschaftlichen Arbeitsgruppe für Influenza. Präsident der British Global and Travel Health Association. Und wurde 2020 von Ihrer Majestät der Königin zum Commander of the Order of the British Empire für seine Verdienste um die Allgemeinmedizin und die Reisemedizin ernannt.

Er ist auch sehr bescheiden, und deshalb muss ich Ihnen das alles sagen, bevor er da ist.

Sind Sie bereit? Also los.

Dr. Kassianos, darf ich vorstellen... die Medscape-Welt. Welt... das ist Dr. Kassianos.

**George Kassianos, CBE, MD (Hons), FRCGP:** Hallo, Welt. Schön, heute hier zu sein.

**Dr. Mayor:** Sollen wir gleich in die Vollen gehen?

**Dr. Kassianos:** Tun wir das.

**Dr. Mayor:** Also gut. Sind die derzeitigen Grippeimpfstoffe wirksam bei der Vorbeugung der Grippe?

**Dr. Kassianos:** Wir gehen davon aus, dass die Impfung sowohl eine Grippeinfektion als auch deren Komplikationen verhindern kann.

Unsere derzeitigen Grippeimpfstoffe sind für beides geeignet. Aber sie sind nicht perfekt. Und sie variieren in ihrer Wirksamkeit je nach Jahreszeit und Stämmen.

Lassen Sie mich Ihnen die folgenden Daten zeigen.

In einer Metaanalyse der weltweiten Daten von 2004 bis 2015 – also über 11 Grippesaisons – war die Wirksamkeit des Impfstoffs am höchsten gegen A/H1N1- und B-Viren und am niedrigsten gegen A/H3N2. Und bei Menschen über 60 Jahren war die Wirksamkeit gegen A/H3N2 sehr gering – sie lag nur bei 24 %. Bei den Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter waren es 35 %. Und 43 % für die pädiatrische Bevölkerung.

**Dr. Mayor:** Glauben Sie, dass dieser Trend sich heute fortsetzt?

**Dr. Kassianos:** Möglicherweise. A/H3N2 ist im Vereinigten Königreich häufig der vorherrschende Stamm, gegen den die Impfstoffe jedoch weniger wirksam sind als gegen andere verbreitete Stämme.

Zuletzt – am Ende der Grippesaison 2019-2020 – lag die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen alle bestätigten Grippefälle durchschnittlich bei 43 %. A/H3N2 dominierte die Saison, und die Wirksamkeit des Impfstoffs dagegen lag nur bei 31 %. Dies galt für alle Altersgruppen, also für alle im Vereinigten Königreich verwendeten Impfstoffe.

Nach Altersgruppen betrachtet, sank die Wirksamkeit gegen A/H3N2 bei Erwachsenen ab 65 Jahren auf 23 % ab. Und bei der pädiatrischen Bevölkerung auf etwa 31 %.

Ähnliches gilt für die Jahre 2021-2022, wobei auch hier A/H3N2 der vorherrschende Stamm war. Bei Erwachsenen – diesmal im Alter von 50 Jahren und älter – betrug die vorläufige bereinigte Gesamtwirksamkeit des Grippeimpfstoffs 26 % gegen alle bestätigten Fälle unter Verwendung inaktivierter vierwertiger Impfstoffe, 76 % gegen A/H1N1 und 28 % gegen A/H3N2.

Die bereinigte Wirksamkeit des Grippeimpfstoffs für den intranasalen attenuierten Lebendimpfstoff war mit 72 % wesentlich höher.

**Dr. Mayor:** Spielt es eine Rolle, wann die Impfung erfolgt?

**Dr. Kassianos:** In Europa kann die Grippesaison bis Ende Mai dauern, und man geht davon aus, dass die Impfung für die gesamte Dauer der Saison Schutz bietet. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die durch den Impfstoff hervorgerufene Immunität im Laufe einer Grippesaison nachlässt. Die europäische I-MOVE-Studie analysierte Daten aus Grippesaisons zwischen 2010 und 2014-2015 und stellte fest, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen A/H3N2 nach 111 Tagen – also etwa nach drei bis vier Monaten – auf 0 absank.

In jüngster Zeit – von der Grippesaison 2015 bis zur Saison 2018-2019 – ist die Wirksamkeit der Impfung gegen grippebedingte Krankenhausaufenthalte bei Erwachsenen in den USA jeden Monat um etwa 9 % zurückgegangen. Im Speziellen betrug dieser monatliche Rückgang um 10 bis 11 % für die über 65-Jährigen. Das mag wenig erscheinen, aber man muss beachten, dass schon der anfängliche Schutz nicht 100 Prozent beträgt. Mehrere andere Studien, die weltweit durchgeführt wurden, haben ergeben, dass die Abnahme der durch Impfstoffe vermittelten Immunität bei älteren Erwachsenen stärker ausgeprägt ist.

**Dr. Mayor:** Was könnte angesichts der bisher diskutierten Daten dazu führen, dass der Schutz gegen bestimmte Influenzastämme oder in bestimmten Bevölkerungsgruppen geringer ist?

**Dr. Kassianos:** Laut dem britischen Joint Committee on Vaccinations & Immunisations (JCVI) gibt es drei Hauptgründe, die eine geringere Wirksamkeit des Impfstoffs erklären, insbesondere bei älteren Erwachsenen und speziell bei A/H3N2. Antigendrift. Immunoseneszenz. Und die Anpassung der Eier.

Ich möchte anmerken, dass sich die Wirksamkeit der Impfstoffe und die Dauer des Schutzes mit neueren Impfstofftechnologien verbessert haben, aber es bestehen immer noch Herausforderungen.

Beginnen wir mit der Antigendrift.

Die Weltgesundheitsorganisation sagt voraus, welche Grippestämme im kommenden Jahr am häufigsten vorkommen werden. Und gibt jährliche Empfehlungen für die Impfstoffproduktion ab. Die Wirksamkeit des Impfstoffs hängt davon ab, wie gut die im Impfstoff enthaltenen Stämme mit den im Umlauf befindlichen Stämmen übereinstimmen.

Von Antigendrift spricht man, wenn während der viralen Replikation allmählich genetische Mutationen auftreten, die das Erscheinungsbild des Virus verändern. Und trotz Impfung kann das Immunsystem eines Menschen einen durch Mutation teilweise veränderten Virusstamm entweder erkennen oder nicht.

In der Regel ändert die Weltgesundheitsorganisation jedes Jahr ein oder zwei der für den Impfstoff empfohlenen Influenzastämme, um u. a. mit den der Antigendrift geschuldeten Varianten Schritt zu halten.

Die Herstellung von Impfstoffen ist jedoch ein langwieriger Prozess. Es dauert etwa 6 Monate, bis der Impfstoff aktualisiert wird und zur Anwendung bereit steht.

Und leider ist es in dieser Zeit möglich, dass das zirkulierende Virus erneut mutiert. In der Saison 2017-2018 war der Driteffekt so stark, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs für A/H3N2 im Minusbereich lag.

Das ist die Antigendrift. Die zweite ist die Immunoseneszenz.

Dies ist eine Schwächung des Immunsystems, die mit zunehmendem Alter auftritt. Wenn wir älter werden, sprechen wir nicht mehr so gut auf Impfstoffe an, und wir reagieren auch nicht mehr so gut auf Infektionen. Ältere Erwachsene haben zwar ein hohes Risiko für Grippekomplikationen, aber unsere wichtigste Schutzmethode – die Impfung – verliert mit zunehmendem Alter an Wirksamkeit.

**Dr. Mayor:** Was wird getan, um die Immunoseneszenz zu überwinden und die Wirksamkeit von Impfstoffen zu verbessern?

**Dr. Kassianos:** Eine Strategie besteht darin, einen Impfstoff mit hoher Antigendosis zu verwenden, was zu höheren Hemmtitern und einem stärker immunogenen Impfstoff führt.

Die meisten symptomatischen Influenza-Infektionen sind selbstbegrenzend, aber akute fieberhafte Erkrankungen können in ihrem Schweregrad von leicht bis schwächend reichen. Und sie können durch sekundäre Komplikationen wie überlagerte Pneumokokken- oder Staphylokokkeninfektionen verschlimmert werden.

Die Grippe kann auch bestehende chronische Krankheiten verschlimmern. Sie kann zu Lungenentzündung, Reye-Syndrom, Myokarditis, Perikarditis und Enzephalopathie führen. Sogar zum Tod.

Es hat sich gezeigt, dass Impfstoffe mit hoher Antigendosis die Wirksamkeit bei der Vorbeugung von grippeähnlichen Erkrankungen, Lungenentzündungen und Krankenhausaufenthalten bei älteren Menschen erhöhen. Und dass sie die grippebedingte Sterblichkeit im Vergleich zu Standardimpfstoffen senken.

Eine weitere Möglichkeit zur Bekämpfung der Immunoseneszenz ist die Zugabe eines Adjuvans.

**Dr. Mayor:** Verstehe. Also, Antigendrift, Immunoseneszenz, und das dritte war...

**Dr. Kassianos:** Und die Anpassung der Eier. Influenza-Impfstoffe aus inaktivierten, in Eiern gezüchteten Viren gibt es seit über 50 Jahren. Die Infrastruktur dafür ist solide. Und die meisten Grippeimpfstoffe werden in befruchteten Eiern hergestellt.

Die Skalierbarkeit ist jedoch begrenzt, und es besteht eine Abhängigkeit von der Versorgung mit befruchteten Eizellen. Es ist auch möglich, dass in Eiern gezüchtete menschliche Influenzaviren Mutationen im Hämagglutinin erwerben. Dadurch kann das Virus im Ei wachsen und ähnelt weniger der Grippe, die wir für die Herstellung des Impfstoffs verwendet haben, aber auch weniger den Grippeviren, die in der menschlichen Bevölkerung zirkulieren.

Hämagglutinin ist das Hauptziel der schützenden Immunantwort gegen Influenzaviren. Und selbst geringfügige Unterschiede im Hämagglutinin zwischen den im Ei gezüchteten und den zirkulierenden Viren können die Wirksamkeit des Impfstoffs verringern.

**Dr. Mayor:** Kommt die Anpassung der Eier bei manchen Virusstämmen häufiger vor als bei anderen?

**Dr. Kassianos:** Sie kommt sowohl bei Influenza-A- als auch bei Influenza-B-Viren vor. Bei A/H3N2-Viren ist dies jedoch häufiger der Fall. Sie ist zudem mitverantwortlich für die geringere Wirksamkeit dieser Impfstoffkomponente.

**Dr. Mayor:** In jüngster Zeit wurden Impfstoffe aus in Zellkultur gezüchteten Viren sowie rekombinante Impfstoffe zugelassen. Und diese neueren Methoden zur Herstellung von Impfstoffen könnten die derzeitigen Einschränkungen der Herstellung auf Eibasis überwinden.

Bei zellbasierten Impfstoffen werden inaktivierte Viren verwendet, die in kultivierten Säugetierzellen und nicht in Eiern gezüchtet werden. Und rekombinante Impfstoffe werden synthetisch mit Baculoviren hergestellt, einem Virus, das wirbellose Tiere infiziert.

Heute stehen können wir bei Bedarf Zelllinien anfordern und es gibt Möglichkeiten, die Abhängigkeit von befruchteten Eizellen zu vermeiden. Werfen wir doch einen Blick darauf, wie das möglich ist.

Ich finde es faszinierend, auf welcher unterschiedlichen Weise Impfstoffe hergestellt werden. Können Sie uns sagen, wie Zellkulturen und rekombinante Grippeimpfstoffe hergestellt werden?

**Dr. Kassianos:** Klar. Ich finde das auch faszinierend. Der erste zellbasierte quadrivalente Grippeimpfstoff wurde während der Grippesaison 2019-2020 im Vereinigten Königreich eingeführt. Dieser Impfstoff wurde aus Grippeviren hergestellt, die in einer Zelllinie gezüchtet werden, die 1958 aus Nierenzellen von Hunden entwickelt wurde. Die Zellen wurden immortalisiert, und die Zelllinie ist somit jederzeit für die Herstellung von Impfstoffen verfügbar.

Die Züchtung des Virus in Zellen kann eine engere antigene Übereinstimmung mit den zirkulierenden Stämmen des Influenzavirus ermöglichen, indem sie an das Ei angepasste Mutationen vermeidet. Es ist auch einfacher, zellbasierte Impfstoffe zu entwickeln, da sie nicht von Eizellen abhängig sind.

Der rekombinante Influenza-Impfstoff wird synthetisch aus DNA, die für das Hämagglutinin-Antigen kodiert, und einem Baculovirus hergestellt. Das Baculovirus trägt dazu bei, die genetischen Anweisungen für die Herstellung des Antigens in eine Wirtszelle einzubringen. In diesem Fall sind die Wirtszellen Insektenzellen.

**Dr. Mayor:** Bemerkenswert. Im Wesentlichen werden also Kulturen von Insektenzellen mit dem Baculovirus infiziert und in winzige Hämagglutinin-Fabriken verwandelt.

**Dr. Kassianos:** Ja, das haben Sie gut ausgedrückt.

Dann wird das Antigen in großen Mengen gezüchtet, geerntet, gereinigt und als rekombinanter Grippeimpfstoff verpackt. Obwohl das Verfahren kompliziert klingen mag, bietet es die gleichen Vorteile wie zellbasierte Grippeimpfstoffe: Schnelligkeit, Flexibilität und Skalierbarkeit. Außerdem ist man bei der Impfstoffherstellung nicht mehr auf die Replikation des Influenzavirus angewiesen. Da das Virus nicht gezüchtet werden muss, kann der Antigenabgleich genauer

sein. Dieser Impfstoff enthält auch eine höhere Menge an Antigenen als herkömmliche Grippeimpfstoffe. Es enthält jedoch keine Neuraminidase, sondern nur Hämagglutinin.

**Dr. Mayor:**Verstehe. Und, natürlich gibt es neben den Vorteilen auch Einschränkungen. Wo liegen Ihrer Meinung nach die Grenzen dieser Technologien?

**Dr. Kassianos:** Wir sammeln immer noch Erfahrungen mit diesen Technologien. Außerdem sind die Kosten im Vergleich zu Impfstoffen auf Eibasis höher. Keine der beiden Technologien könnte derzeit die gesamte Eiproduktion kostengünstig und ohne erhebliche Investitionen in neue Produktionsanlagen ersetzen. Die Infrastruktur zur Herstellung einer ausreichenden Anzahl von Dosen für eine ganze Grippesaison ist ohne die Herstellung auf Eibasis kann derzeit noch nicht bereitgestellt werden.

**Dr. Mayor:**Impfstoffe sind wohl eine der wichtigsten Erfindungen in der Geschichte der Menschheit. Von der Ausrottung der Pocken bis zur Beendigung von Pandemien – Impfstoffe schützen heute vor mehr als 20 Krankheiten. Aber der Kampf ist noch nicht vorbei. Viren entwickeln sich ständig weiter. Und die meisten von ihnen entwickeln sich sogar schnell weiter.

Bei der Entwicklung von Grippeimpfstoffen zeichnet sich ein Paradigmenwechsel ab: weg von der Verwendung ganzer Viruspartikel und Proteinuntereinheiten, hin zur Verwendung viralen genetischen Materials. mRNA-Impfstoffe, die zum Schutz vor SARS-CoV-2 eingesetzt werden, gelten als weltweiter Erfolg. Und nun stellt sich diese Plattform der Herausforderung der Grippeimpfstoffe und könnte eine neue Generation hochwirksamer Impfstoffe hervorbringen. Fragen wir Dr. Kassianos und erfahren wir, was er über die Anwendung der mRNA-Technologie bei der Entwicklung von Grippeimpfstoffen denkt.

Können Sie beschreiben, wie mRNA-Impfstoffe funktionieren?

**Dr. Kassianos:** Bei mRNA-Impfstoffen wird nicht das Virus als Ganzes oder in Teilen verwendet, sondern der genetische Code des Virus. Dieser genetische Code weist den Körper an, ein kleines, nicht infektiöses Stück des Virus herzustellen, das das Immunsystem auf eine Reaktion vorbereitet.

**Dr. Mayor:**Kann die mRNA-Plattform einige der Einschränkungen überwinden, die wir bei anderen Grippeimpfstoffen erlebt haben?

**Dr. Kassianos:** Angesichts des Erfolgs, den wir mit COVID-Impfstoffen erzielt haben, kann die mRNA-Technologie einige deutliche Vorteile aufweisen. Über ihre Fähigkeiten bei der Grippeprävention können wir derzeit jedoch nur spekulieren. Entscheidend für den Erfolg der Plattform wird sein, wie gut die mRNA-Impfstoffe mit den zirkulierenden Stämmen übereinstimmen. Sowie die Geschwindigkeit, mit der sie formuliert und produziert werden können. Und auch ihre Fähigkeit, die Wirksamkeit von Impfstoffen zu verbessern, insbesondere bei gefährdeten älteren Erwachsenen und immunsupprimierten Patienten.

Allerdings konnten die mRNA-Impfstoffe auf dem Höhepunkt der COVID-Pandemie und während der gesamten Pandemie mehr oder weniger schnell an neue SARS-CoV-2-Varianten angepasst werden, sobald diese auftraten. Aufgrund der Schnelligkeit der mRNA-Technologie könnten die Hersteller Impfstoffe mit neuen genetischen Sequenzen innerhalb von etwa drei Monaten herstellen. Das Gleiche ist für die Grippe zu erwarten, sodass der Impfstoff möglicherweise näher an der Grippesaison entwickelt werden kann. Und um besser gegen zirkulierende Viren gewappnet zu sein. Der Stammabgleich kann auch deshalb genauer sein, weil das Virus nicht gezüchtet werden muss.

**Dr. Mayor:**Und ist es wahr, dass jedes Protein aus mRNA exprimiert werden kann, ohne dass der Produktionsprozess angepasst werden muss?

**Dr. Kassianos:** Ja. Wenn es also zu einer großen Drift des Influenzavirus A/H3N2 käme, wie in den Jahren 2017-2018, wäre die Herstellung eines Impfstoffs gegen den veränderten Stamm noch in derselben Grippesaison möglich.

**Dr. Mayor:** Ist ein multivalenter Grippeimpfstoff mit Hilfe der mRNA-Plattform realisierbar?

**Dr. Kassianos:** Vielleicht. Wir hoffen, dass wir in der Lage sein werden, mehrere Antigene einzubeziehen. Es sollte also machbar sein.

**Dr. Mayor:** Und das Wichtigste ist der Schutz, der zusammen mit der Sicherheit geboten wird. Wissen wir etwas über die Wirksamkeit und Sicherheit von mRNA-Grippeimpfstoffen?

**Dr. Kassianos:** Zwei quadrivalente mRNA-Grippeimpfstoffe befinden sich in Erprobung in der klinischen Phase III. Beide Studien zielen auf die vier Grippestämme ab, die nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation in der Grippesaison 2022-2023 am wahrscheinlichsten zirkulieren werden. Beide Studien sollten im August 2023 abgeschlossen sein.

**Dr. Mayor:** Also sehr bald. Ich habe noch eine letzte Frage. Jahrzehntlang hat die medizinische Community akzeptiert, dass der vorherrschende Grippestamm jedes Jahr wechselt. Und dass eine stark schwankende – und manchmal geringe – Wirksamkeit von Impfstoffen unvermeidlich ist. Was wünschen Sie sich als Kliniker von künftigen Impfstofftechnologien?

**Dr. Kassianos:** Susan, ich habe ein Leben lang darauf gewartet, dass mir jemand diese Frage stellt.

Ich würde mir eine höhere Wirksamkeit der Impfstoffe gegen die Influenza-Viren A/H1N1 und B und insbesondere gegen A/H3N2 wünschen. Außerdem ist die Wirksamkeit des Impfstoffs bei den über 50-Jährigen, insbesondere den über 65-Jährigen, und den chronisch Kranken, insbesondere den immunsupprimierten Patienten, höher. Eine schnellere Produktion von Grippeimpfstoffen. Ein Verfallsdatum des Impfstoffs, das über das vermeintliche Ende der Grippesaison hinausgeht, da wir Reisende in die Tropen und Subtropen haben, wo die Grippe das ganze Jahr über aktiv ist.

Ich kann noch weiter aufzählen.

**Dr. Mayor:** Ja, bitte tun Sie das. Und holen Sie gerne vorher tief Luft.

**Dr. Kassianos:** Ich würde mir wünschen, dass die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen geringer ist als bei den bisherigen Impfstoffen. Und wenn nicht, so doch zumindest ähnlich. Eine geringere Inzidenz unerwünschter Wirkungen an der Injektionsstelle als bei COVID-Impfstoffen. Die Bildung von Antikörpern sowohl gegen Hämagglutinin als auch gegen Neuraminidase. Die Bildung von Antikörpern, die während der gesamten Grippesaison und darüber hinaus bestehen bleiben. Und natürlich ein Impfstoff, der eine Schleimhautimmunität in den oberen Atemwegen auslöst, wo die Influenzaviren in unseren Körper eindringen.

**Dr. Mayor:** Also gut. Hörst du das, Universum?

Im Namen von Dr. Kassianos und mir, danke ich Ihnen für die Zeit, die wir mit Ihnen verbringen durften.

Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der folgenden Fragen fort und nehmen Sie die Bewertung für vor, um Ihre CME-Credits zu erhalten.

Und schauen Sie bald wieder vorbei für Episode 4, in der wir untersuchen, wie sich RSV auf ältere Erwachsene auswirkt.

*Diese Mitschrift wurde nicht redigiert.*

**Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung**

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu [www.medscape.org/viewarticle/992025](http://www.medscape.org/viewarticle/992025)

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CMESchulung unter [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, wenden Sie sich an [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von WebMD Global, LLC, oder von Unternehmen, die dieses Fortbildungsprogramm auf [medscape.org](http://medscape.org) fördern. Es werden womöglich therapeutische Produkte, die nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für den Gebrauch in Europa zugelassen sind, oder der nicht-zugelassene Gebrauch von zugelassenen Produkten besprochen. Vor dem Gebrauch eines jeglichen hier diskutierten therapeutischen Produkts sollte ein Arzt konsultiert werden. Die Leserin und der Leser werden aufgefordert, alle Informationen und Daten vor der Behandlung von Patienten oder vor der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien zu überprüfen.

Medscape Education © 2023 WebMD Global, LLC