

Urs Hess

Bundesamt für Gesundheitswesen, Bern

Mumpsimpfstoffe: Impfversager aus immunologischer Sicht

Zusammenfassung

Anhand der unterschiedlichen Immunantwort auf Polio-Lebendimpfstoff oral (Sabin) gegenüber Polio-Totimpfstoff parenteral (Salk) wird die Bedeutung von Mukosa-Immunität und systemischer Immunität aufgezeigt. Anhand von Röteln- und Masern-Epidemien wird gezeigt, dass in Geimpften klinisch inapparente Reinfektionen der Mukosa offenbar weit häufiger auftreten können als manifeste Erkrankungen. Diese Erkenntnisse erlauben, einen grossen Teil der in Geimpften aufgetretenen Parotitiden in der Schweiz als sekundäre Mukosa-Impfversager bei erhaltener systemischer Immunität zu verstehen. Bedeutung für die Impfstrategie und Konsequenzen für die Impfung in der Praxis werden kurz diskutiert.

In der Schweiz haben sich in den letzten Jahren Meldungen über Mumpserkrankungen, insbesondere auch in Mumps-geimpften Kindern, gehäuft. Eine Information über die Lage Anfang 1993 wurde publiziert¹. Die anschliessende Untersuchung einer Mumpsepidemie unter Schülern in Altstätten ergab, dass von 446 Geimpften insgesamt 115 an Mumps erkrankten. Diese Daten wurden an der Jahresversammlung 1994 der Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin in Genf präsentiert². Unter den erkrankten Geimpften sind insgesamt zwei Komplikationen aufgetreten, 1 Meningitis und 1 Orchitis. Diese niedrige Komplikationsrate kontrastiert mit den

hohen Komplikationsraten, wie sie in amerikanischen Mumpsepidemien in geimpften Schülerkollektiven aufgetreten sind. Aus immunologischer Sicht drängt sich daher die Vermutung auf, dass es sich bei den Mumpsepidemien in der Schweiz um einen Verlust der Mukosa-Immunität handeln könnte bei erhaltener systemischer Immunität, welche gegen Komplikationen schützt. Da gezielte Untersuchungen in diese Richtung bei Mumps nicht vorliegen, wird gezeigt, dass der Verlust der Mukosa-Immunität beim Auftreten von Röteln- und Masernepidemien eine wesentliche Rolle spielt. Voraussetzung dafür ist die sich erst in den letzten Jahren durch-

setzende Erkenntnis, dass Mukosa-Immunität und systemische (humorale und zelluläre) Immunität zwei voneinander unabhängige Immun-Mechanismen darstellen.

Existenz einer selbständigen Mukosa-Immunität

Die Immunabwehr der Schleimhaut wird ausschliesslich stimuliert durch Antigene, welche auf oder in die Schleimhaut gelangen. Am häufigsten ist die Schleimhaut des Respirations- und des Intestinaltraktes betroffen. Die Mukosa-Immunität umfasst eine humorale und eine zelluläre Antwort, genau gleich wie dies bei der systemischen Immunität der Fall ist. Die Induktor- und Effektormechanismen der beiden Immunsysteme unterscheiden sich jedoch grundsätzlich. Die humorale Immunabwehr der Schleimhaut besteht in der Produktion von sekretorischen IgA (sIgA), die in ihrer Entstehung und Funktion nichts gemeinsam haben mit den im Blut zirkulierenden monomeren IgA der systemischen Immunität. Diese sIgA werden am Ort des Erstkontaktes durch sensibilisierte B-Lymphozyten in der Lamina propria hergestellt und durch die Schleimhautzellen hindurch auf die Oberfläche

ausgesondert. Diese B-Lymphozyten kann man am 7. bis 12. Tag nach Stimulation in der Blutbahn nachweisen, nämlich dann, wenn sie ausschwärmen, um die Lamina propria aller übrigen Schleimhäute und Drüsen zu besiedeln. Nach oraler Polio-Impfung beispielsweise kann man sIgA nicht nur im Intestinaltrakt nachweisen, sondern auch im Nasopharynx, in den Tonsillen und in den Sekreten von Brust-, Speichel- und Tränen-drüse^{3,4}. Nach oraler Polio-Lebendimpfung (Sabin) kommt es aber auch zur Ausbildung einer systemischen Immunität, die praktisch identisch ist mit der systemischen Immunantwort auf parenteralen Polio-Totimpfstoff (Salk). Der parenterale Impfstoff ist aber nicht in der Lage, Mukosa-Immunität zu induzieren, insbesondere werden keine sIgA produziert. Ganz allgemein gilt die Regel, dass parenterale Totimpfstoffe nicht in der Lage sind, Mukosa-Immunität aufzubauen. Damit bleibt der Intestinaltrakt suszeptibel für Infektion mit Polio-Wildvirus. In diesem Fall kommt es zur Virusvermehrung im Intestinum, und Wildviren werden mit dem Stuhl ausgeschieden, ohne dass es zu klinischen Symptomen kommt, da die zirkulierenden Antikörper der systemischen Immunabwehr in der Lage sind, einen ZNS-Befall zu verhindern⁴.

Die parenterale Immunisierung mit Lebendimpfstoffen gegen Masern, Mumps und Röteln stellt einen Sonderfall dar. Eine Mukosa-Immunität kann nur dann ausgebildet werden, wenn die Impfviren in genügender Anzahl die Mukosa infizieren⁵.

Zur Immunität
nach Röteln-Impfung

Ogra und Mitarbeiter⁵ haben bereits 1971 festgestellt, dass nach natürlicher Röteln-Erkrankung nicht nur humorale Antikörper im Serum auftreten, sondern bei praktisch allen Erkrankten

anti-Röteln sIgA im Nasopharynx erscheinen. Nach parenteraler Lebendvirus-Impfung (HPV-77-Vakzine) serokonvertierten sämtliche Probanden, aber nur in 10% konnten sIgA nachgewiesen werden. Von geimpften, sIgA-negativen Kindern, welche Röteln-Wildvirus ausgesetzt waren, erkrankte klinisch keines. Im Anschluss an diese Exposition konnten aber sIgA im Nasopharynx nachgewiesen werden.

In einer prospektiven Studie von Horstmann und Mitarbeitern⁶ wurde 1970 eine Röteln-Epidemie in einem Soldaten-Camp beschrieben. Von den Soldaten, welche immun waren wegen früher durchgemachter Röteln-Infektion, machten 3,4% eine subklinische Reinfektion durch, gemessen am Booster Effekt im Serum. Von den Geimpften (Cendehill-Vakzine) erkrankte klinisch ebenfalls keiner, aber 80% zeigten einen Booster Effekt im Serum, wurden also subklinisch reinfiziert.

Aus diesen beiden frühen Arbeiten darf bereits geschlossen werden, dass parenteral Geimpfte ohne Bildung von sIgA im Nasopharynx nicht geschützt sind gegen subklinische Infektion der Mukosa mit Röteln-Wildvirus.

Zur Immunität
nach Masern-Impfung

In einer Masern-Epidemie in Texas⁷ wurden von sämtlichen Schülern am 8. Tag nach Bekanntwerden des ersten Falles Blutproben entnommen. Von den Geimpften mit nachgewiesenen Masern-Antikörpern erkrankte klinisch keiner. Hingegen hatte keiner der Erkrankten, welche die CDC case definition (das Vollbild der Erkrankung) erfüllte, nachweisbare Masern-Antikörper im Serum, es handelte sich also ausschliesslich um primäre Impfversager. Die Autoren kamen zum ernüchternden Schluss, dass Masern-Epidemien selbst dann möglich sind,

wenn mehr als 99% der Schüler geimpft sind. 3 Jahre später beschrieb Edmonson und Mitarbeiter⁸ 1990 eine Masern-Epidemie in einer hochdurchimpften amerikanischen Schülerpopulation, wonach neben den Fällen mit dem Vollbild der Erkrankung (in Ungeimpften und primären Impfversagern) erstmals auch Fälle mit milder Masernerkrankung und sekundäre Impfversager aufgetreten sind. Subklinische Infektionen wurden nicht erfasst, weil nur Serumproben entnommen wurden von Schülern mit Symptomen. Wie gross der Anteil an subklinischen Infektionen in einer Masern-Epidemie wirklich sein kann, wurde in einer epidemiologisch-immunologischen Arbeit von Bigl und Mitarbeitern⁹ bereits 1983 beschrieben. Während einer Masernepidemie in der ehemaligen DDR wurden Riegelungsimpfungen in Form einer Wiederholungsimpfung durchgeführt. Dabei wurden Serumproben vor dieser Impfung und 4 Wochen und 6 Monate nach dieser Impfung entnommen. Da die Antikörpertiter nach Impfung deutlich tiefer liegen als nach natürlicher Erkrankung, aber nach subklinischer Infektion oder in Fällen mit milder Masern in etwa dieselbe Titerhöhe erreichen wie nach natürlicher Erkrankung, kam der Autor zum Schluss, dass die Zahl der inapparenten Infektionen in Geimpften die Anzahl der klinisch manifesten Erkrankungen bei weitem überwog. Der Manifestationsindex betrug 20%, das heisst, dass 80% der serologisch nachgewiesenen Reinfektionen klinisch stumm verliefen.

Zur Immunität
nach Mumps-Impfung

In den beiden letzten in Amerika beschriebenen Mumps-Epidemien in hochdurchimpften Schülerpopulationen^{10,11} kamen die Autoren zu ähnlichen Schlussfolgerungen, wie sie bei der Beschreibung der Masern-Epidemien in Amerika

gezogen wurden. Die meisten Mumpserkrankungen wurden von Schülern mit primärem Impfversagen gestellt. Sekundäre Impfversager konnten nicht ausgeschlossen werden, da die Attack-Rate höher war in Geimpften, bei welchen die Impfung 3–5 Jahre oder länger zurücklag. Subklinische Infektionen wurden nicht erfasst, weil nur Serumproben von Schülern mit Parotitis entnommen wurden. In den beschriebenen Epidemien traten unter den Erkrankten Komplikationsraten auf, wie man sie bei Ungeimpften nach Wildvirus-Exposition erwartet. 50% der Schüler mit Parotitis klagten über Kopfweh und Nackensteifigkeit, und 13%–19% der Buben klagten über schmerzhaftes Hodenschwellung.

Impfkomplikationen

Beim Einsetzen der MMR-Impfkampagne in der Schweiz standen 3 Mumps-Impfstämme zur Verfügung. Wirkung und Nebenwirkungen bei Lebendimpfstoffen sind eng miteinander verknüpft. Grundsätzlich hat man mit denselben Nebenwirkungen zu rechnen, wie man sie antrifft nach Wildvirus-Infektion, nur sollten sie in abgeschwächter Form und viel seltener auftreten. Zusätzlich ist mit allergischen Reaktionen zu rechnen auf Impfstoffkomponenten, wie zugesetzte Antibiotika, Stabilisatoren und Zellbestandteile von den Zellen, welche bei der Produktion verwendet wurden. Was den Nachweis der Wirkung betrifft, so gibt es für alle 3 Mumps-Impfstämme kontrollierte klinische Studien, in welchen die Fähigkeit zur Serokonversion bestimmt wurde. Unter klinischen Bedingungen bestanden praktisch keine Unterschiede, respektive alle 3 Impfstämme wiesen eine Serokonversionsrate von über 95% auf. Der Impfstamm Urabe gilt als stärkster bezüglich Immunogenität, da er in niedriger

Dosierung eine bessere Serokonversionsrate aufzuweisen hat als die Impfstämme Jeryll-Lynn oder Rubini. Letzterer wird in der Schweiz vorwiegend verwendet. Die stärkere Immunogenität des Urabe-Impfstammes wird aber mit einer stärkeren Reaktogenität (häufigere Impfkomplicationen) bezahlt. Wenn man dies mit Zahlen belegen will, so sind diese grossen Schwankungen ausgesetzt, je nachdem, ob diese passiv gemeldet wurden, oder ob aktiv danach gesucht wurde. Für den Urabe-Stamm variierte die passiv gemeldete Meningitis von einem Fall auf 50000–300000 Impfdosen. In einer englischen Studie, wo man gezielt Impfmeningitiden gesucht hat, wurde eine Häufigkeit von einem Fall auf 4000–11000 Impfdosen ermittelt. Dies veranlasste den Hersteller im Herbst 1992, sämtliche Urabe-haltigen Impfstoffe weltweit vom Markt zurückzuziehen. Beim Jeryll-Lynn-Stamm wird aufgrund der ausgedehnten Erfahrung in Amerika mit einer passiv gemeldeten Meningitis auf 1 bis 1,5 Millionen Impfdosen gerechnet. Impfparotitiden treten ebenfalls mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Beim Jeryll-Lynn-Stamm wird mit einer passiv gemeldeten Impfparotitis auf 10000–20000 Impfdosen gerechnet. In einer klinischen Studie hingegen wurde für den Jeryll-Lynn-Stamm eine Impfparotitis in 20% der Untersuchten festgestellt¹². Für Impfmeningitiden oder Impfparotitiden nach Rubini-Impfung liegen bis heute keine Meldungen vor, allerdings ist das Erfahrungsgut vergleichsweise klein.

Zu den Mumps-Epidemien in der Schweiz

Aus der Arbeit von Ogra⁵ kann man entnehmen, dass die Besiedelung der Schleimhaut mit einer genügenden Anzahl Viren notwendig ist für die Stimulation zur sIgA-Produktion. 1992 zeigte

Tanaka et al.¹³, dass anti-Mumps sIgA, welche nach natürlicher Mumpserkrankung oder nach Impfung mit Urabe-Impfstamm gebildet wurden, hauptverantwortlich für die „in vitro“-Inaktivierung (Neutralisierung) von Mumpsviren waren. Die Speicheldrüsen sind Anhangsgebilde der Schleimhaut und zählen zum Mukosa-Immunsystem. Wenn also der Mukosa-Schutz nach Mumps-Impfung ebenso ungenügend ist wie nach Röteln- oder Masern-Impfung, dann ist mit Reinfektionen der Mukosa in Geimpften zu rechnen. Diese können klinisch stumm ablaufen, wie das der Fall ist bei Masern- oder Röteln-Reinfektion, können aber auch, was weit häufiger der Fall zu sein scheint, „per continuitatem“ (von einer Schleimhautzelle zur nächsten) in ihr bevorzugtes Organ, die Parotis, einwandern. Parotitiden können auch haematogen entstehen, wie das ein Bericht im Lancet¹⁴ bestätigt, wonach ein mit Urabe-Impfstamm geimpftes Kind mit Impfparotitis zuhause seine Geschwister mit dem Impfstamm angesteckt hat. Ein guter Teil der Parotitiden im Anschluss an eine Wildvirus-Infektion entsteht aber wahrscheinlich „per continuitatem“. Dafür sprechen folgende Umstände: Es ist hinlänglich bekannt, dass man mit Rekonvaleszenten Serum das Auftreten einer Parotitis in Probanden nach Wildvirus-Exposition nicht verhindern kann. Hingegen ist weniger bekannt, dass man damit die Orchitis-Komplikationsrate deutlich senken konnte¹⁵. Auch die Klinik spricht gegen überwiegende Infektion der Parotis über die Blutbahn. Wäre dies der Fall, müsste sie in einer zeitlichen Relation zu den übrigen haematogenen Infektionen (Meningitis, Orchitis) auftreten. Dies ist aber nicht der Fall. Eine Meningitis kann nach vorausgegangener, gleichzeitiger oder nachfolgender Parotitis auftreten.

Unter dem Gesichtspunkt der eigenständigen Mukosa-Immunität könnte man die Mumps-Epidemien im Waadtland, wo nie Komplikationen gemeldet wurden¹⁶, und die Mumps-Epidemie in Altstätten so interpretieren, dass in Mumps-Geimpften die systemische Immunität offenbar noch funktionierte und damit vor Komplikationen schützte, die Mukosa-Immunität aber gar nicht oder nur noch ungenügend vorhanden war. Hinweise auf einen vorzeitigen Verlust der Mukosa-Immunität könnten darin gesehen werden, dass in der Altersgruppe der 13–17-jährigen Schüler in Altstätten in 43% der Rubini-Geimpften, und in 35% der Jeryll-Lynn-Geimpften wohl eine Parotitis, jedoch keine Komplikationen zu verzeichnen waren¹⁷. So betrachtet ist das Auftreten einer Parotitis in Geimpften harmlos, weil der Geimpfte bei vorhandenen Antikörpern vor Komplikationen geschützt sein dürfte und zudem durch den Wildtypvirus-Booster mit einiger Wahrscheinlichkeit lebenslange Immunität erwirbt. Schwieriger zu erklären sind die klinischen Unterschiede der Mumpsepidemien, wie sie in Amerika und der Schweiz aufgetreten sind. In Amerika wurden die Mumpserkrankungen hauptsächlich durch primäre Impfversager verursacht, was sich in der hohen Komplikationsrate (50 Meningitiden auf 100 Erkrankte) zeigte. Im Gegensatz dazu könnten in der Schweiz die Erkrankungen in erster Linie durch primäre oder sekundäre Mukosa-Impfversager entstanden sein. Hinweise auf eine zur Zeit der Epidemie noch vorhandene systemische Immunität finden sich in der ausgesprochen tiefen Komplikationsrate (1 Meningitis auf 100 Erkrankte). Da die Versagerquoten in der genannten Altersgruppe in Altstätten sich nicht gross unterscheiden, dürfte der Einsatz zweier verschiedener Impfstämme (Rubini und Jeryll-Lynn)

keinen entscheidenden Einfluss ausgeübt haben. Möglicherweise hängen die beobachteten klinischen Unterschiede zwischen den Ausbrüchen in der Schweiz und Amerika damit zusammen, dass in Amerika seit Jahren eine weit höhere Durchimpfungsrate erreicht wird. Dies dürfte zu einer Verminderung des zirkulierenden Wildvirus-Pool geführt haben und damit auch zu einer zeitlichen Verschiebung der Erkrankungshäufigkeit zu den älteren Jahrgängen, wo bereits mit sekundären Impfversagern zu rechnen ist. In der Schweiz könnten sich demnach die Kinder mit Wildvirus im Durchschnitt früher reinfizieren, bei (noch) erhaltener systemischer Immunität.

Aussicht

Parenterale Lebendimpfstoffe (MMR) vermitteln einen guten Schutz vor klinischer Erkrankung. Wie lange dieser Schutz anhält, bleibt abzuwarten. Sie vermitteln aber nur mangelhaften Mukosa-Schutz, der bei Röteln und Masern klinisch unbemerkt bleibt^{5,6,8,9}. Im Gegensatz dazu kann sich die Schleimhautinfektion bei einer Mumpsinfektion in einer Parotitis manifestieren. Will man den Mukosa-Schutz gegen Mumps mit den zur Verfügung stehenden Impfstoffen verbessern, muss man darauf achten, dass der Anteil Lebendviren pro Impfdosis möglichst voll erhalten bleibt. Sinkt dieser infektiöse Anteil unter eine kritische Grenze, muss man ungenügende oder fehlende Mukosa-Immunität in Kauf nehmen. Bei weiterem Absinken riskiert man sogar ein Ansteigen der Versagerquote in der systemischen Immunität. Wegen der ausgesprochenen Temperaturempfindlichkeit der Impfviren bedeutet dies strikte Einhaltung der Kühlkette und sofortiger Verbrauch des Impfstoffes nach Rekonstitution.

Es sind möglichst nur Monodosen zu verwenden.

Epidemiologisch betrachtet ist mit schlechter Mukosa-Immunität auch der Aufbau einer guten Herdimmunität sehr erschwert. Das Ziel der Elimination rückt damit vorerst weiter weg, als man sich das bei Beginn der Impfkampagne vorgestellt hat. Aber an Betrachtung des heutigen Wissens um die Bedeutung der Mukosa-Immunität, steht der Entwicklung oraler Impfstoffe nichts im Wege. Diese neuen Impfstoffe könnten einen dauerhaften Mukosa-Schutz bei gleichzeitigem systemischem Schutz vermitteln³. Wenn solche Impfstoffe auf dem Markt erscheinen, kann die Elimination erneut ins Visier genommen werden mit weit besseren Erfolgchancen.

Summary

Mumps vaccines and failure to protect from an immunological view-point

The significance of mucosal and systemic immunity is illustrated with the example of the different immune response of Poliovaccine live oral (Sabin) and Poliovaccine inactivated parenteral (Salk). On the occasion of rubella- and measles-outbreaks it will be demonstrated that in vaccinated people subclinical reinfections may much more frequently occur than clinically manifest diseases. On the basis of these findings one may consider the large number of parotitis cases without complications in mumps vaccinated Swiss pupils as secondary mucosal vaccine failures at a time, when systemic immunity still was protective. Significance for vaccination policy and consequences for handling of vaccines shall be briefly discussed.

Résumé

Les vaccins anti-ourliens et les échecs du point de vue immunologique

L'importance des deux systèmes immunitaires – immunité mucoale et immunité systémique – est discutée au moyen de la différente réponse immunitaire du vaccin polio vivant par voie orale (Sabin) et du vaccin polio inactivé par voie parentérale (Salk). Il est démontré, à l'exemple d'épidémies de rougeole et rubéole, que les réinfections inapparentes chez les personnes vaccinées semblent être beaucoup plus fréquentes que les maladies manifestes. Ces observations permettent d'interpréter un grand nombre des cas d'oreillons sans complications chez des élèves suisses comme des échecs secondaires d'immunité mucoale alors que l'immunité systémique était encore efficace. Les implications de ces observations pour la future stratégie des programmes de vaccination et les conséquences pour la distribution et manipulation des vaccins sont brièvement discutées.

Literaturverzeichnis

- 1 Bundesamt für Gesundheitswesen. Mumpsfälle bei geimpften Kindern. BAG Bulletin 1993; Nr. 11:183–188.
- 2 Bourquin Mar C, Gugelman RJ, Sennhauser R, Rützler L. Epidémie d'oreillons dans une population d'enfants et d'adolescents à Altstätten, Posterpräsentation, Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Sozial- und Präventivmedizin, Genf, 30. 6. 1994.
- 3 McGhee JR. The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine* 1992; 10:75–88.
- 4 Ogra PL, Fishaut M, Gallagher MR. Viral Vaccination Via the Mucosal Routes. *Rev Infect Dis* 1980; 2:352–369.
- 5 Ogra PL, Kerr-Grant D, Umama G, et al. Antibody Response in Serum and Nasopharynx after Naturally Acquired and Vaccine-Induced Infection with Rubella Virus. *New Engl J Med* 1971; 285:1333–1339.
- 6 Horstmann DM, Liebhaber H, Le Bouvier GL, et al. Rubella: Reinfection of Vaccinated and Naturally Immune Persons Exposed in an Epidemic. *New Engl J Med* 1970; 283:771–778.
- 7 Gustafson TL, Lievens AL, Brunell PA, et al. Measles Outbreak in a Fully Immunized Secondary-School Population. *New Engl J Med* 1987; 316:771–774.
- 8 Edmonson MB, Addiss DG, McPherson JT, et al. Mild Measles and Secondary Vaccine Failure During a Sustained Outbreak in a Highly Vaccinated Population. *JAMA* 1990; 263:2467–2471.
- 9 Bigl S, Pöhle W, Hajduk F, Kluge D. Studie zur Masernimmunität vor und nach Masernwiederholungsimpfung. *Dt Gesundheitswesen* 1983; 38:1022–1024.
- 10 Hersh BS, Fine PEM, Kent WK, et al. Mumps Outbreak in Highly Vaccinated Population. *J Pediatrics* 1991; 119:187–193.
- 11 Briss PA, Fehrs LJ, Parker, et al. Sustained Transmission of Mumps in a Highly Vaccinated Population: Assessment of Primary Vaccine Failure and Waning Vaccine-Induced Immunity. *J Infect Dis* 1994; 169:77–82.
- 12 Lavergne B, Frappier-Davignon L. Clinical Trial of Trivirix (R) for Measles, Mumps and Rubella Immunisation. *Can Dis Wkly Rep* 1986; 12:85–88.
- 13 Tanaka K, Baba K, Okada S, et al. Nasal Antibody Response to Mumps Virus After Vaccination and Natural Infection. *Vaccine* 1992; 10:824–827.
- 14 Sawada H, Yang S, Oka Y, et al. Transmission of Urabe Mumps Vaccine Between Siblings. *The Lancet* 1993; 342:371.
- 15 Gellis SS, McGuinness AC, Peters M. A Study on the Prevention of Mumps Orchitis with Gamma Globulin. *Am J Med Sci* 1945; 210:661.
- 16 Méans F. Vortrag über Mumps im Waadtland, gehalten an der Kantonsärztetagung am 25.11.1993 in St. Gallen.
- 17 BAG Datenblatt, RJG 12/11/93, ALLSIMP.WTK.

Danksagung

Dr. sc. nat. Franz Reigel, Chef der Sektion immunbiologische Erzeugnisse, danke ich für die aktive Unterstützung, die diese Arbeit möglich machte.

Korrespondenzadresse

Dr. med. U. Hess
 Sektion immunbiologische Erzeugnisse
 Abt. Pharmazie
 Bundesamt für Gesundheitswesen
 Bollwerk 27
 CH-3001 Bern