©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 9 (1987) 147 - 155

Institut für Medizinische Virologie und Immunologie (Komm. Leiter: Prof. Dr. Norbert Scheiermann)
am Universitätsklinikum der Gesamthochschule Essen
WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Neurological Zoonoses

Zur Frage des Einsatzes der neuen PCEC-Tollwutvakzine beim Menschen

J. Baer, Ingrid Marcus, O. Thraenhart, N. Scheiermann

Einleitung

Das Tollwutvirus ist in tropischen, subtropischen und gemäßigten Klimazonen innerhalb von Wildpopulationen weit verbreitet. Dennoch ist die Lyssa des Menschen — was ihr tatsächliches Auftreten angeht — als Krankheit der Armut anzusprechen.

Der Weltgesundheitsorganisation wurden 1981 insgesamt 20.482 Tollwutfälle beim Menschen gemeldet, darunter ganze vier Fälle in Europa und Nordamerika (13). Wenn auch die wirkliche Zahl aufgrund unzureichender Erfassungs- und Meldesysteme vermutlich weit größer ist, so wird doch deutlich, daß so gut wie alle menschlichen Tollwutopfer in Afrika, Lateinamerika und insbesondere in Asien zu beklagen sind. Auch die in diesem Jahr in Deutschland aufgetretene Tollwutvirusinfektion wurde in Asien akquiriert. Eine 29jährige Frau erkrankte und verstarb drei Monate, nachdem sie in Indien von einem Hund gebissen worden war (6).

Neben Bekämpfungsverfahren, die am Hauptvirusüberträger ansetzen — in Europa der Fuchs, in vielen sogenannten Entwicklungsländern streunende oder halbwildlebende Hunde — ist die postexpositionelle Immunprophylaxe beim Menschen die wirksamste Methode zur Verhinderung der immer fatal verlaufenden manifesten Tollwutvirusinfektion. In Westeuropa und Nordamerika steht für diese Impfprophylaxe seit nunmehr fast zehn Jahren eine hervorragend wirksame und durch keine nennenswerte Nebenwirkungen belastete Gewebekulturvakzine zur Verfügung, die Human Diploid Cell Strain- oder HDCS-Vakzine. Sie hat die vorher auch hier eingesetzten hochreaktiven und in ihrer Wirksamkeit umstrittenen Tollwutimpfstoffe aus tierischem Nervengewebe abgelöst.

Eine niedrigere Teilungsrate humaner diploider Zellkulturen und eine geringe Virusausbeute aus diesem Substrat führen zu einem hohen Preis für die HDCS-Vakzine und verhindern damit ihren Einsatz in Entwicklungs- und Schwellenländern. Der Anteil aller Lyssaimpfungen, die schon mit Gewebekulturvakzinen durchgeführt werden, wurde 1985 für Afrika auf 15%, für Südostasien auf 3% und für Lateinamerika auf ganze 0,3% geschätzt (7).

1984 wurde die Purified Chick Embryo Cell- (PCEC-) Vakzine vorgestellt (3), ein Tollwutgewebekulturimpfstoff, der preiswerter und in größeren Mengen zu produzieren ist.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

TABELLE 1
Purified Chick Embryo Cell-Vakzine — Charakteristika

Zellkultur	Primäre Hühnerembryofibroblasten
Impfvirus	Flury LEP-C 25
Reinigung und Konzentration	kontinuierliche Dichtegradienten-ultrazentrifugation
Inaktivierung	Betapropiolakton
Antigengehalt	Mind. 2,5 IU/Dosis
Hersteller	Behringwerke AG, Marburg Bundesrepublik Deutschland

Wir haben in einer klinischen Studie geprüft, ob diese Gewebekulturtollwutvakzine der zweiten Generation den unbestritten hohen Standard des derzeit etablierten HDCS-Impfstoffes hinsichtlich Reaktogenität und Immunogenität erreicht.

Vakzine, Probanden, Material und Methoden

Geimpft wurde mit der Purified Chick Embryo Cell-Tollwutvakzine (Rabipur®) der Behringwerke AG, Marburg, Charge 516016. Die Charge hatte einen Antigengehalt von 8,7 IU/Dosis.

Insgesamt 88 freiwillige gesunde Probanden, 40 Frauen und 48 Männer, wurden nach sechs verschiedenen Impfschemata immunisiert (Tab. 2). Die Probanden waren zwischen 21 und 38 Jahren alt. Während an die Probanden in den Gruppen I bis IV an den einzelnen Impftagen jeweils 1 ml PCEC-Vakzine i. m. verabreicht wurde, erhielten die 10 Impflinge in Gruppe V am Tag 0 die dreifache Dosis auf beide Mm. deltoidei verteilt.

TABELLE 2
Impfschemata

Gruppe	n	Impfungen an den Tagen						
I	15	0	3	7	14		30	90
II	19	0		7	14		30	90
III	14	0	3	7	14		30	
IV	19	0		7	14		30	
V	10	0 (3×)		7		21		
VI	11	0 (1×)		7		21		

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Anhand eines über drei Tage zu führenden Verträglichkeitsfragebogens mußten die Probanden allgemeine und lokale Symptome an der Impfstelle hinsichtlich Dauer und Gewichtung subjektiv notieren. Eine Überprüfung durch den Impfarzt erfolgte nicht.

Blutproben wurden an den Tagen 0, 7, 14, 21, bzw. 30, 90, 120 und 180 entnommen.

Serologische Tests

Prä- und postvakzinal gewonnene Serumproben wurden im Radio Allergo Sorbens Test (Phadebas RAST® — Pharmacia Diagnostics) auf das Vorhandensein von allergenspezifischen IgE-Antikörpern gegen Hühnereiweiß untersucht.

Neutralisierende Tollwutserumantikörper wurden sowohl mittels des Mäuseneutralisationstests (1) als auch der in vitro-Methode Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT) bestimmt (9). Darüberhinaus wurden alle Seren auch in der Komplementbindungsreaktion untersucht (4).

Ermittlung der Thermostabilität

Die PCEC-Vakzine wurde in lyophilisiertem Zustand bis zu 120 Tagen bei + 37° C, lyophilisiert und aufgelöst bei + 56° C bis zu 24 Stunden aufbewahrt. Zur Wertigkeitsbestimmung des Impfstoffes vor und im Verlauf dieser Inkubation wurde zum einen der tollwutglykoproteinspezifische Antigengehalt mittels ELISA gemessen (10). Daneben wurde die verbleibende Schutzkraft auch in der WHO-Referenzmethode "National-Institutes-of-Health-Test" (NIH-Test) bestimmt, einem in vivo an der weissen Maus durchgeführten Schutzversuch (8).

Ergebnisse

Reaktogenität

Über das Auftreten von mit Allgemeinsymptomen einhergehenden Nebenwirkungen wurde nach 15,1% aller PCEC-Verabreichungen von den Impflingen berichtet. Dabei imponierte das Symptom „Müdigkeit" mit 11,3%. Außerdem wurden Kopfschmerz nach 5,5%, Schwindel nach 1,7%, gastrointestinale Symptome nach 1,0% und Temperaturerhöhung nach 0,7% der Impfinjektionen genannt.
An lokalen Symptomen an der Impfstelle wurden am häufigsten Schmerzen (nach 15,4% der Impfinjektionen) angegeben. Über Verhärtung (2,4 %), Schwellung (1,7%) oder Rötung (0,7%) wurde weit seltener berichtet.

Im RAST zeigten alle Probanden weder vor noch nach drei bzw. vier PCEC-Impfungen meßbare hühnereiweißspezifische IgE-Serumspiegel.

Immunogenität

Alle Impflinge entwickelten hohe Serumtiter sowohl neutralisierender als auch komplementbindender Tollwutantikörper; die Serokonversionsrate betrug also 100%. Diese wurde hinsichtlich neutralisierender Antikörper bereits am Tag 14 nach erstmaliger PCEC-Verabreichung erreicht. Die Probanden wurden zunächst ein halbes Jahr lang serologisch kontrolliert und blieben bis zu diesem Datum antikörperpositiv, und zwar alle mit Antikörperwerten oberhalb der laut WHO-Empfehlung Immunität bedeutenden 0,5 IU/ml Serum.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

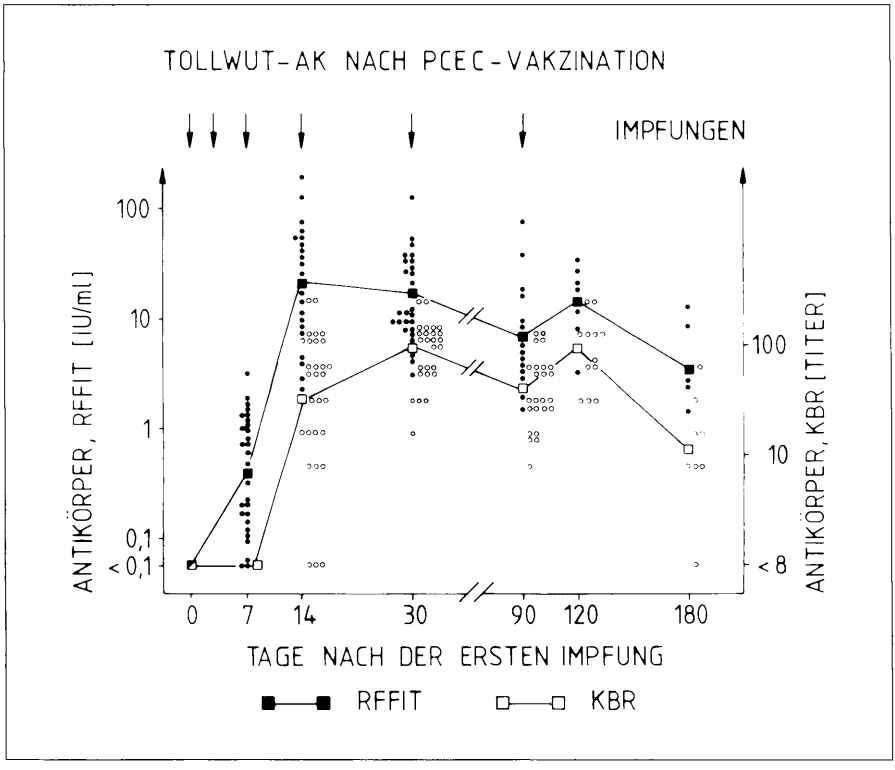

Abb. 1:
Neutralisierende (RFFIT) und komplementbindende Tollwutantikörper (Einzelwerte, GMT) bei 29 Probanden, die nach dem post-expositionellen Essener Impfschema an den Tagen 0, 3, 7, 14, 30 und 90 mit je 1 ml PCEC-Impfstoff vakziniert wurden. Bis zum Tag 90 nach Impfbeginn sind die in den Gruppen I und III beobachteten Werte zusammengefaßt, danach wurden die für die am Tag 90 geboosterte Gruppe I ermittelten Antikörperwerte aufgetragen.

Für die Studienteilnehmer, die nach dem post-expositionellen Essener Impfschema (Impfungen an den Tagen 0, 3, 7, 14, 30 und 90) vakziniert wurden, ergab sich die folgende Antikörperkinetik (Abb. 1). Bis zum Tag 7, also nach zwei Vakzinedosen, waren 26 der 29 Probanden (89,7%) im RFFIT antikörperpositiv, 15 der 29 (51,7%) hatten neutralisierende Antikörperwerte oberhalb der kritischen 0,5 IU/ml-Grenze; das geometrische Titermittel betrug 0,4 IU/ml. Es stieg bis zum Tag 14 auf 20,1 IU/ml, der höchste RFFIT-Mittelwert innerhalb des hier eingehaltenen Beobachtungszeitraumes. 14 Tage nach Impfbeginn wiesen alle Seren dieser Gruppe neben neutralisierenden auch komplementbindende Antikörper auf.

Für die Probanden, die am Tag 90 eine sechste Impfung erhielten, ließ sich auch eine deutliche Boosterreaktion ablesen; der Antikörpermittelwert stieg von 7,3 IU/ml auf 13,9 IU/ml für den RFFIT bzw. von 1 : 41 auf 1 : 93 für die KBR. Nach sechs Monaten war der RFFIT-Mittelwert bei den am Tag 90 geboosterten Probanden mit 4,8 IU/ml um den Faktor 2,7 höher als bei den nicht geboosterten Impflingen, die am Tag 180 einen mittleren neutralisierenden Antikörperwert von 1,8 IU/ml aufwiesen.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

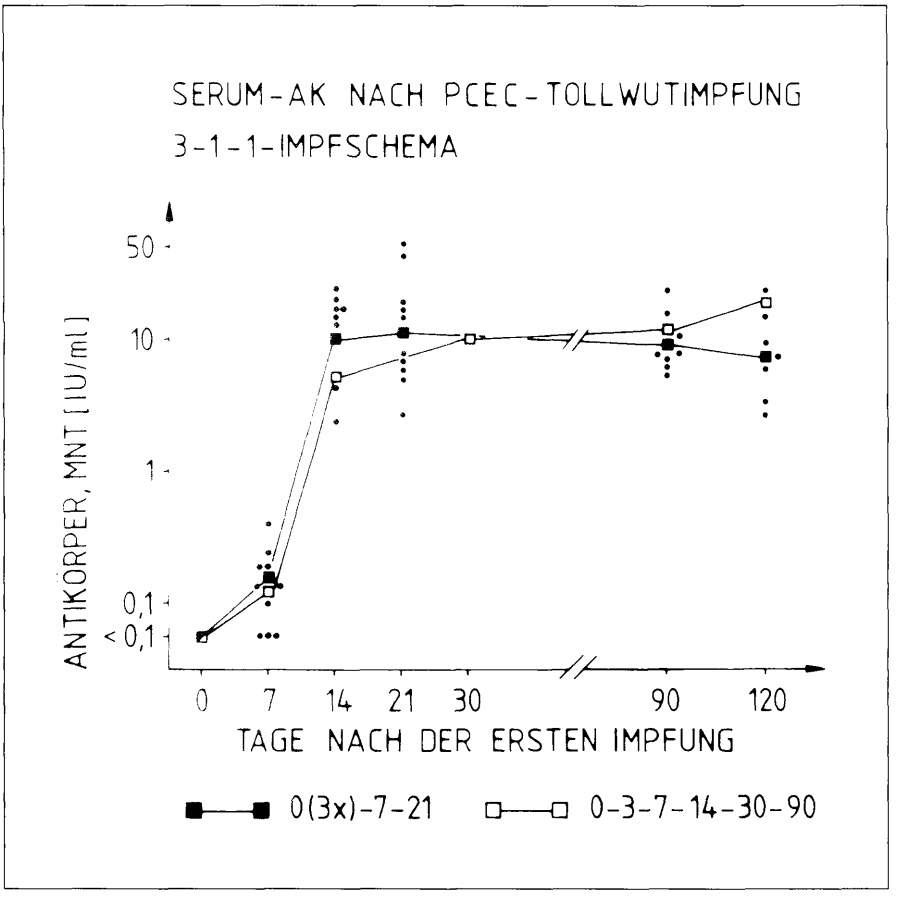

Abb. 2:
Vergleich der in Gruppe V (10 Personen) nach PCEC-Impfung mit einem 3-1-1-Impfschema beobachteten Antikörperwerte (MNT, Einzelwerte und GMT) mit den bei sechsfacher Immunisierung (Essener Schema) aufgetretenen Antikörpermittelwerten.

3-1-1-Impfschema

Den zehn Probanden in Gruppe V unserer Studie wurde bei der erstmaligen Impfung eine dreifache Vakzinedosis, verteilt auf zwei Körperstellen, verabreicht, gefolgt von zwei Wiederholungsimpfungen an den Tagen 7 und 21 jeweils in der einfachen Dosierung (Abb. 2). Sieben Tage nach dreifacher PCEC-Erstimpfung hatten 7 der 10 Probandenseren Tollwutantikörper im Vergleich zu 11 der 29 (37,9%) an den Tagen 0 und 3 jeweils einmal Geimpften (gemessen im Mäuseneutralisationstest, MNT).
Am Tag 14 lag der MNT-Antikörpermittelwert der initial dreifach Geimpften mit 9,9 IU/ml deutlich über dem Mittelwert der dreimal an den Tagen 0, 3 und 7 vakzinierten Probanden (4,9 IU/ml).

Am Tag 90 nach Erstimpfung betrug der mittlere Serumantikörpergehalt in der nach dem 3-1-1-Schema vakzinierten Gruppe V 9,3 IU/ml, während die bis dahin nach dem Essener Impfschema fünfmal geimpften Probanden einen solchen von

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

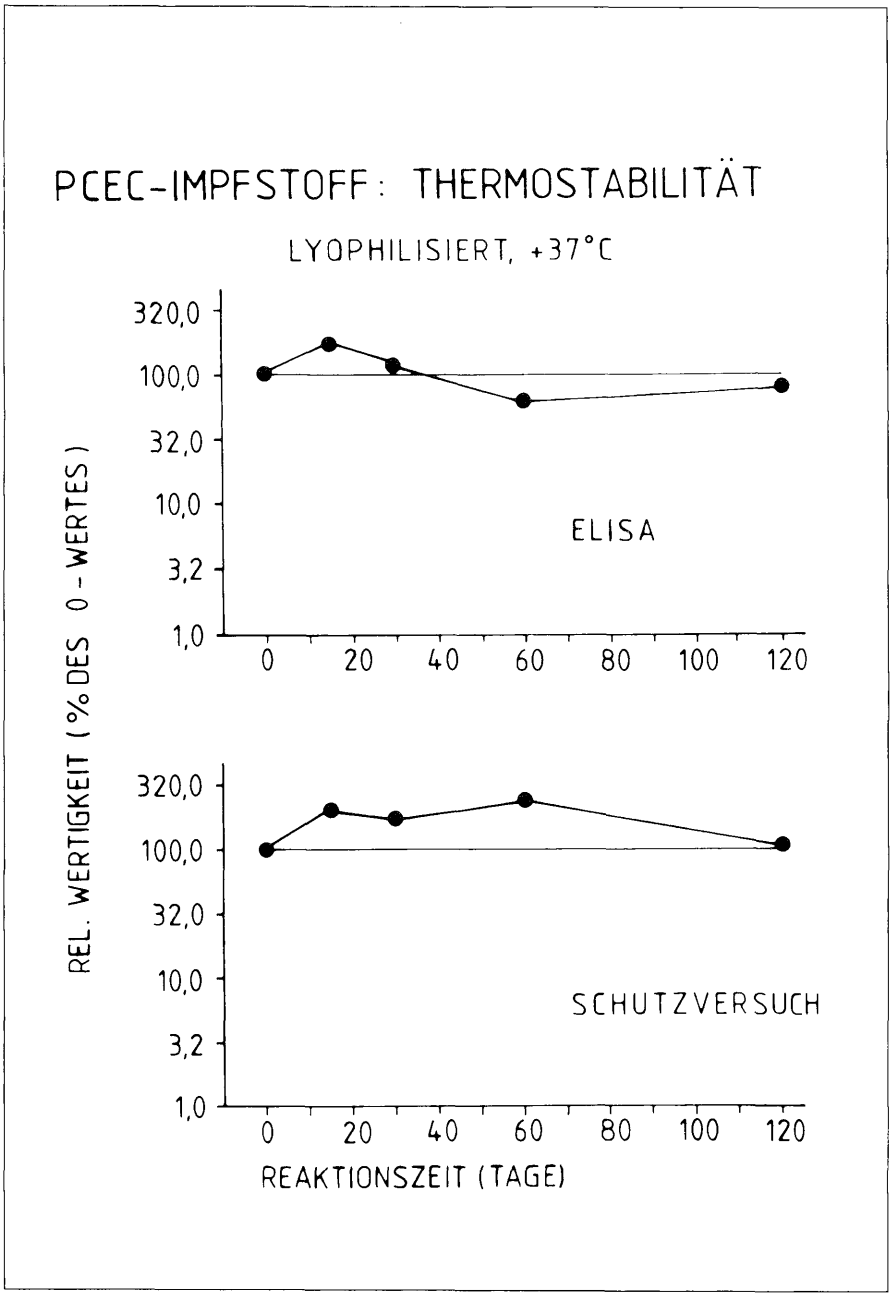

Abb. 3:
Antigenitäts- und Protektionsstabilität des lyophilisierten PCEC-Tollwutimpfstoffes (Charge 516016) bei + 37° C. Der verbleibende glykoproteinspezifische Antigengehalt wurde im ELISA, die Schutzkraft im in vitro-Versuch an der weißen Maus (NIH-Test) ermittelt.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

11,3 IU/ml aufwiesen (MNT). Die im Rahmen des Essener Impfschemas am Tag 90 durchgeführte Boosterimpfung führte zu einer Steigerung des mittleren MNT-Titers auf 18,7 IU/ml , einen Monat später zu einem um das 2,6fache höheren Wert als bei den am Tag 21 zuletzt geimpften Probanden in Gruppe V.

Thermostabilität

Im Verlaufe der 120tägigen Inkubation des lyophilisierten PCEC-Impfstoffes bei + 37° C konnte zunächst ein Anstieg sowohl der in vitro bestimmten Glykoproteinantigenität auf 115% des Ausgangswertes am Tag 30 als auch der Schutzkraft in vivo auf 170% am selben Tag beobachtet werden (Abb. 3). Nach vier Monaten bei + 37° C besaß der lyophilisierte PCEC-Impfstoff im ELISA noch eine spezifische Antigenität von 79% und eine Schutzkraft in vitro von 110% des Ausgangswertes.

Auch bei + 56° C bleiben innerhalb 24 Stunden in vitro-Antigenität und in vivo-Schutzkraft des lyophilisierten Impfstoffes ebenfalls erhalten. Im aufgelösten Zustand geht bei + 56° C die spezifische Antigenität jedoch innerhalb von 24 Stunden auf 25% des Ausgangswertes zurück, die Schutzkraft sogar auf 13%. Für den aufgelösten Impfstoff ist nach 24 Stunden bei + 56° C keine Schutzkraft in vivo mehr nachweisbar.

Diskussion

Der PCEC-Tollwutimpfstoff hat in dieser Studie an gesunden Mitteleuropäern insbesondere auch unter Berücksichtigung der Methode — die unkontrollierte Selbstbeobachtung medizinisch vorgebildeter Probanden — eine geringe Reaktogenität unter Beweis gestellt. Unter den Allgemeinsymptomen nach PCEC-Verabreichung imponierten subjektive, nur dem eigenen Empfinden zugängliche Nebenwirkungen. Darüberhinaus konnte mit dem sehr empfindlichen Radio Allergo Sorbens Test keine hühnereiweißspezifische IgE-Antikörperinduktion bei den Impflingen nachgewiesen werden, was wegen der Impfvirusvermehrung im heterogenen Zellkultursystem von besonderer Bedeutung ist.

Die Wirksamkeit wurde hier als frühzeitige und rasche Induktion von Serumantikörpern mit hohen Titern nach simulierter post-expositioneller Impfung aber auch nach Verabreichung im Rahmen eines prä-expositionellen Impfschemas nachgewiesen. In unserer Studie erreichte die PCEC-Tollwutvakzine also durchaus die anfangs angesprochenen hohen Maßstäbe des teureren HDCS-Impfstoffes.

Darüberhinaus wurde 1984 über damals insgesamt 115 Patienten berichtet, die nach Biß durch nachgewiesenermaßen tollwütige Tiere — darunter Füchse, Hunde, Katzen und Dachse, aber auch Wolf — in Jugoslawien und Thailand mit PCEC-Vakzine behandelt worden waren und gesund blieben, so daß auch die Schutzkraft der neuen Vakzine nach tatsächlicher Exposition am Menschen bereits demonstriert wurde (11).

Bei Einsatz des PCEC-Impfstoffes im Rahmen einer dreimaligen Impfung an den Tagen 0,7 und 21 mit initial dreifacher Dosis (3-1-1-Schema) wurde eine frühere und etwa bis zum Tag 30 höhere humorale Antikörperantwort induziert als bei Anwendung des derzeit empfohlenen sechsfachen post-expositionellen Immunisierungsschemas. Im weiteren Verlauf des Impfregimes wurde dieser Unterschied ausgeglichen; ein wegen der mitunter langen Inkubationszeit der Tollwut des Menschen durchaus erwünschter Titeranstieg, wie er nach der derzeit üblichen Boosterimpfung am Tag 90 beobachtet wird, blieb bei der 3-1-1-Impfung erwartungsgemäß aus.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Ein solches wegen der Verteilung der initialen Vakzinedosis auf mehrere regionäre Lymphzentren „Multisite" genanntes Impfschema würde die Zahl der notwendigen Impfkonsultationen auf die Hälfte reduzieren, ein Umstand, der unter den Bedingungen der ambulanten Impfung in armen Ländern sicherlich begrüßenswert wäre. Deshalb wurden post-expositionelle Multisite-Impfschemata mit initial einfacher oder doppelter Dosis bereits vorgeschlagen (2, 12).

Unser Vergleich eines 3-1-1-Impfschemas mit dem derzeit etablierten sechsfachen Essener Immunisierungsschema wurde nur auf der Basis humoraler Immunitätsparameter bei nicht wirklich exponierten und ansonsten gesunden Mitteleuropäern angestellt. Der Beweis für die Wirksamkeit eines solchen Impfschemas nach tatsächlicher Tollwutexposition steht noch aus. Da andererseits bei ordnungsgemäßem Einsatz der HDCS-Vakzine bisher keine Berichte über ein Versagen des Essener Impfschemas vorliegen (5), gibt es bis auf weiteres keine Begründung für die Empfehlung eines anderen Immunisierungsschemas bei der post-expositionellen Tollwutprophylaxe des Menschen.

Die hier vorgelegten Befunde zeigen eine gute Thermostabilität des PCEC-Impfstoffes, solange er lyophilisiert bleibt. Diese mag die Eignung der PCEC-Vakzine für einen Einsatz in wärmeren Klimazonen belegen.

Der von uns beobachtete Effekt der vorübergehenden Wertigkeitssteigerung durch mäßige Wärmeeinwirkung ist bekannt und wird im Sinne der Freilegung zusätzlicher Bindungsstellen am Glykoproteinantigen, die immunogen wirksam sind, interpretiert.

Der rasche und vollständige Antigenitätsverlust des flüssigen Impfstoffes bei + 56° C macht jedoch deutlich, daß bei unkontrolliertem Abweichen von den Anwendungs- und Lagerungsanweisungen des Herstellers Wertigkeitsverluste und möglicherweise Impfdurchbrüche zu erwarten sind.

Zusammenfassung

In einer klinischen Studie an 88 gesunden Erwachsenen konnte für den neuen PCEC-Tollwutimpfstoff eine hohe Immunogenität bei gleichzeitig geringer Reaktogenität gezeigt werden. Für allergisierende Potenzen der im heterogenen Zellkultursystem produzierten Vakzine gab es keinerlei Hinweise. Ein 3-1-1-Impfschema führte zusammen mit der PCEC-Vakzine ebenfalls zu einer frühzeitigen Immunantwort mit hohen Antikörpertitern. Weitere Untersuchungen bei abgekürzten Impfschemata stehen noch aus. Der lyophilisierte PCEC-Impfstoff verfügt über eine gute Thermostabilität, die ihn für den Einsatz in den Tropen geeignet erscheinen läßt.

Schlüsselwörter: neue Tollwutvakzine (PCEC)

Summary

On the use of the new PCEC rabies vaccine in man

Purified chick embryo cell (PCEC) rabies vaccine proved its low reactogenicity and high immunogenicity in a clinical study in 88 healthy adults. There was no evidence for any sensitization against chicken proteins after immunization with PCEC vaccine produced in chick embryo cell cultures. A 3-1-1 inoculation regimen also led to an early and high antibody response. Further research on the post-exposure protective capacity of abbreviated schedules is needed. Freeze dried PCEC rabies vaccine showed a high stability of potency even at elevated temperature levels, a fact rather relevant for its use in the tropics.

Key words: new rabies vaccine (PCEC).

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Literatur

1. ATANASIU, P. (1973): Quantitative assay and potency test of antirabies serum and immunglobulin. In: KAPLAN, M. M., KOPROWSKI, H. (Eds.): Laboratory Techniques in Rabies, 3rd Ed., WHO Monograph Series No. 23, Geneva, 314-318.
2. BAKLAIC, Z., VODOPIJA, I., SVETLICIC, M., SMERDEL, S., LJUBICIC, M., SUREAU, P., ROLLIN, P. E., LOUCQ, C., MARIE, F. N., FRITZELL, B. (1985): Standard versus alternative inoculation regimes of the Foetal Bovine Kidney Cell rabies vaccine: a comparative study. In: VODOPIJA, I., NICHOLSON, K. G., SMERDEL, S., BIJOK, U. (Eds.): Improvements in rabies post-exposure treatment, Zagreb Institute of Public Health, Zagreb, 179-186.
3. BARTH, R., GRUSCHKAU, H., BIJOK, U., HILFENHAUS, J., HINZ, J., MICKE, L., MOSER, H., JAEGER, O., RONNEBERGER, H., WEINMANN, E. (1984): A new inactivated tissue culture rabies vaccine for use in man — evaluation of PCEC vaccine by laboratory tests. J. Biol. Stand. 12, 29-46.
4. KUWERT, E. (1973): The complement fixation test. In: KAPLAN, M. M., KOPROWSKI, H. (Eds.): Laboratory Techniques in Rabies, 3rd Ed., WHO Monograph Series No. 23, Geneva, 124-134.
5. KUWERT, E., TRIAU, R., THRAENHART, O.: Innocuity and side effects of human diploid cell rabies vaccine: rationale and facts after vaccination of 500.000 persons. In: Kuwert, E., C. Mérieux, H. Koprowski, K. Bögel (Eds.): Rabies in the Tropics. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1985.
6. MARCUS, I., SCHEIERMANN, N., NEUNZIG, H.-P. (1986): Tödliche Tollwut-Virusinfektion beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. 111, 1342.
7. ROUMIANTZEFF, M., AJJAN, N., MONTAGNON, B., VINCENT-FALQUET, J. C. (1985): Rabies vaccines produced in cell culture. Ann. Inst. Pasteur/Virol. 136 E, 413-424.
8. SELIGMANN, E. B. (1973): The NIH test for potency. In: KAPLAN, M. M., KOPROWSKI (Eds.): Laboratory Techniques in Rabies, 3rd Ed., WHO Monograph Series No. 23, Geneva, 279-286.
9. SMITH, J. S., YAGER, P. A., BAER, G. M. (1973): A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. Bull. W. H. O. 48, 535-541.
10. THRAENHART, O. (1986): Wertbemessung von Gewebekulturimpfstoffen gegen Tollwut für Mensch und Hund. Habilitationsschrift, Klinikum der Universität Essen — Gesamthochschule.
11. VODOPIJA, I., NICHOLSON, K. G., SMERDEL, S., BIJOK, U. (Eds.): Improvements in rabies post-exposure treatment. Zagreb Institute of Public Health, Zagreb, 1985.
12. VODOPIJA, I., SMERDEL, S., LJUBICIC, M., BAKLAIC, Z., VODOPIJA, M. (1985): Towards a new regimen structure for post-exposure rabies immunization: outline of the 2-1-1 approach. In: VODOPIJA, I., NICHOLSON, K. G., SMERDEL, S., BIJOK, U. (Eds.): Improvements in rabies post-exposure treatment, Zagreb Institute of Public Health, Zagreb, 167-170.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION (ED.): WHO World Rabies Survey XX., Geneva, 1981.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Ingrid Marcus
Institut für Medizinische Virologie und Immunologie
Universitätsklinikum

Hufelandstraße 55
D-4300 Essen 1

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie

Jahr/Year: 1987

Band/Volume: 9

Autor(en)/Author(s): Baer J., Marcus Ingrid, Thraenhart O., Scheiermann N.

Artikel/Article: Zur Frage des Einsatzes der neuen PCEC-Tollwutvakzine beim Menschen. 147-155