

BLICKPUNKT MEDIZIN

Malaria



**Update zu Verbreitung
und Resistenzen
der Malariaerreger**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Update zu Verbreitung und Resistenzen der Malariaerreger

Malaria ist eine bedeutende Infektionskrankheit der Tropen und Subtropen, die durch Protozoen der Gattung Plasmodium hervorgerufen wird. Durch den Einsatz effektiver Mittel zur Prophylaxe und Therapie konnte die Krankheitslast in den vergangenen Jahrzehnten reduziert werden, allerdings setzte auch eine Resistenzentwicklung bei den Erregern ein.

Verbreitung und Erreger

Laut dem World Malaria Report der WHO gab es im Jahr 2015 schätzungsweise 212 Millionen Malaria-Erkrankungen und 429.000 Malaria-bedingte Todesfälle. Der am stärksten betroffene Kontinent ist Afrika, zudem zählen die tropischen und subtropischen Regionen Amerikas und Asiens zu den Endemiegebieten. Gegenüber dem Jahr 2000 ist die Inzidenz der Erkrankung um 41 % und die Mortalitätsrate um 62 % zurückgegangen [1].

Erreger der Malaria sind die den Protozoen zugehörigen Plasmodien. Fünf Arten sind für den Menschen von klinischer Relevanz: Plasmodium falciparum verursacht die gefährlichste Erkrankungsform, die Malaria tropica; P. vivax und P. ovale führen zu einer Malaria tertiana; die Malaria quartana wird von P. malariae verursacht und P. knowlesi ruft die gleichnamige Knowlesi-Malaria hervor (► Tab. 1).

Die Inkubationszeit der Malaria tropica beträgt meist 7 – 15 (28) Tage (u.U. auch länger), hiernach treten zunächst unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit auf, gefolgt von steigender Temperatur. Das Fieber weist in den allermeisten Fällen keine Rhythmizität auf. Dieses Stadium wird häufig begleitet von Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen, seltener von gastrointestinalen Beschwerden. Wird nicht rasch eine adäquate Therapie eingeleitet, so kann sich eine komplizierte Malaria tropica entwickeln. Die schwerste Verlaufsform stellt hier die zerebrale Malaria dar, die durch unterschiedlich ausgeprägte Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma gekennzeichnet ist; bisweilen kommt es auch zu epileptischen Krampfanfällen. Die Letalität bei einer unbehandelten Malaria tropica kann bis zu 20 % betragen [2].

Eine Malaria tertiana äußert sich nach einer durchschnittlichen Inkubationszeit von 12 – 18 Tagen (u.U. länger) ebenfalls durch unspezifische Beschwerden und Fieber. Nach wenigen Tagen stellt sich ein 48-stündiger Fiebrerrhythmus ein (tertiana = jeden dritten Tag), wobei der Temperaturanstieg meist am späten Nachmittag beginnt und nach etwa vier Stunden wieder abklingt. Die Malaria quartana mit einer Inkubationszeit von meist 20 – 40 (50) Tagen (u.U. auch länger) entspricht in ihrem Ablauf prinzipiell dem der Malaria tertiana, allerdings treten hier die Fieberschübe alle 72 Stunden auf (quartana = jeden vierten Tag). Bei beiden Malariaformen liegt nur eine geringe Parasitämie vor und die Verläufe sind daher meist gutartig. Nach einer überstandenen Primärfektion kann es im Fall der Malaria tertiana zu Rezidiven durch in der Leber persistierende Plasmodienformen (Hypnozoiten) kommen [2].

Bei der Knowlesi-Malaria handelt es sich um eine Zoonose, als Reservoir des Erregers dienen Affen. Nach einer noch nicht exakt bekannten Inkubationszeit macht sich die Infektion durch Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen und ein allgemeines Krankheitsgefühl bemerkbar. Das Fieber weist eine Rhythmizität von 24 Stunden auf. Die Knowlesi-Malaria ist – ebenso wie die Malaria tropica – gekennzeichnet durch

eine unbegrenzte Parasitämie, komplizierte Verläufe einhergehend mit Atemnot oder Nierenversagen bis hin zum Tod des Patienten sind beschrieben [3].

In fast allen afrikanischen Ländern sind Malaria-Erkrankungen nahezu ausschließlich durch P. falciparum verursacht, lediglich in Äthiopien sowie Eritrea findet sich mit um die 30 % auch ein nennenswerter Anteil an P. vivax-Infektionen. Des Weiteren tritt auf der Insel Hispaniola, in Saudi-Arabien und im Jemen die Malaria tropica als beinahe alleinige Form auf. Die durch P. vivax ausgelöste Malaria tertiana ist mit einem Anteil von > 90 % aller Malaria-Infektionen deutlich vorherrschend in den Ländern Afghanistan, Bangladesh, Bolivien, Guatemala, Iran, Mexiko, Panama und Nordkorea, sowie grundsätzlich die häufigste Malaria-Form in Mittel- und Südamerika. In den Endemiegebieten Asiens variieren die prozentuale Verteilung von P. falciparum und P. vivax sowie der jeweils vorherrschende Erreger von Land zu Land [4]. Die Knowlesi-Malaria ist die mit Abstand häufigste Malaria-Form in Malaysia, zudem werden zunehmend Infektionen mit P. knowlesi aus anderen südostasiatischen Ländern wie Indonesien, Thailand, Vietnam oder Myanmar gemeldet [5]. Die Erreger P. ovale und P. malariae sind für das Infektionsgeschehen von untergeordneter Bedeutung.

► Tab. 1 Humanpathogene Plasmodien-Arten und ihre Krankheitsbilder

	P. falciparum	P. vivax	P. ovale	P. malariae	P. knowlesi
Krankheit	Malaria tropica	Malaria tertiana	Malaria tertiana	Malaria quartana	Knowlesi Malaria
Inkubationszeit	7 – 28 d	12 d – 1 a	12 d – 1 a	20 – 50 d	7 d bis Monate?
Fieber	überwiegend nicht periodisch	alle 48 h	alle 48 h	alle 72 h	alle 24 h
Parasitämie	unbegrenzt	1 – 2 %	1 – 2 %	1 – 2 %	unbegrenzt

glenmark

Damit aus einer Mücke kein Elefant wird.
ATOVAQUON/PROGUANIL-HCL GLENMARK
 Zur Vorbeugung und Behandlung der akuten, unkomplizierten Malaria, Typ Plasmodium falciparum

Auch in den Packungsgrößen 24 Stk. und 36 Stk. erhältlich – für mehr Variabilität.

Artikelbezeichnung	Packungsgröße	PZN
Atovaquon/Proguanil-HCl Glenmark 250 mg /100 mg Filmtabletten	12 Stück	10014090
Atovaquon/Proguanil-HCl Glenmark 250 mg /100 mg Filmtabletten	24 Stück	10744552
Atovaquon/Proguanil-HCl Glenmark 250 mg /100 mg Filmtabletten	36 Stück	10744575

☎ 0800 - 453 66 275 (kostenlos) 📠 0800 - 453 66 28 (kostenlos)
 ✉ service.de@glenmarkpharma.com 🌐 www.glenmark.de
 🏠 Glenmark Arzneimittel GmbH Industriestraße 31 82194 Gröbenzell

Auf der Rückseite: Tipps und Hinweise für das Gespräch mit Ihren Patienten. >

Grundregel: Mückenschutz
 Malaria wird durch Mücken übertragen. Durch Schutz vor Mückenstichen kann das Infektionsrisiko deutlich verringert werden (Expositionsprophylaxe).

Kostenloser Download:

Informations- und Dokumentationsbogen unter www.crm.de/malaria

Medikamentöse Prophylaxe
 In Gebieten mit erhöhtem Infektionsrisiko ist zusätzlich zur Expositionsprophylaxe eine medikamentöse Prophylaxe (Chemoprophylaxe) zu empfehlen. Die Einnahme der Medikamente sollte möglichst nicht auf nüchternen Magen erfolgen. Bei akutem Durchfall oder Erbrechen im zeitlichen Zusammenhang mit der Tabletteneinnahme ist evtl. eine zusätzliche Dosis einzunehmen. Es wird empfohlen, die Packungsbeilage der verordneten Medikamente zu lesen und diese auf Reisen mit sich zu führen.

Notfall-Therapie
 In Gebieten mit geringem (oft saisonalem) Infektionsrisiko reichen vielfach Mückenschutzmaßnahmen und die Mitnahme eines Malariamittels für die notfallmäßige Selbstbehandlung („Stand-by-Medikation“) aus. In Regionen mit hoher Resistenz der Malaria Parasiten gegen Malariamittel ist evtl. zusätzlich zur regelmäßigen medikamentösen Prophylaxe ein Malariamittel für eine Notfallbehandlung in der Reiseapotheke mitzuführen.

Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark 250 mg/100 mg Filmtabletten
Wirkstoffe: Atovaquon; Proguanilhydrochlorid; **Zusammens.**: 1 Filmtablette enth. 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanilhydrochlorid. Sonst. Bestand.: Tablettentkern: Poloxamer, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose (5,0 - 16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen), Povidon K30, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 400, Macrogol 8000. **Anw.-gebiete:** Kombinationsarzneimittel, das gegen Blutschizonten und gegen hepatische Schizonten von *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica) wirkt; Erwachsene u. Kinder mit einem Körpergewicht von mehr als 40 kg: Prophylaxe des Malariaartyps *Plasmodium falciparum*; Erwachsenen und Kinder mit einem Körpergewicht von 11 kg oder mehr: Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria des Typs *Plasmodium falciparum*; Die Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark wird vor allem dann zur Prophylaxe und Behandlung von akuter, unkomplizierter Malaria tropica empfohlen, wenn Resistenzen von *P. falciparum* gegenüber anderen Malariamitteln bestehen können, da Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sowohl gegen arzneimittellempfindliche als auch i. d. R. gegen arzneimittelresistente Stämme von *P. falciparum* wirkt. Offizielle Leitlinien und örtliche Informationen über die Prävalenz der Resistenz gegen Antimalariamittel sollten berücksichtigt werden. Zu den offiziellen Leitlinien zählen üblicherweise die Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Gesundheitsbehörden. **Gegenanz:** Überempfindl. gg. die Wirkstoffe o. sonstigen Bestand. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatin-Clearance < 30 mL/min) ist Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark als Prophylaxe des Malariaartyps *Plasmodium falciparum* kontraindiziert. **Schwangersch. u. Stillz.:** Es liegen keine Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung von Atovaquon und Proguanilhydrochlorid als Kombination während der Schwangerschaft vor und das potenzielle Risiko ist nicht bekannt. Die Anwendung von Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark während der Schwangerschaft sollte nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt. Bisher ist nicht bekannt, ob Atovaquon beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Proguanil tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Atovaquon/Proguanilhydrochlorid Glenmark sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden. **Nebenwirk.:** **Blut- und Lymphfunktionsstörungen:** häufig: Anämie, Neutropenie; nicht bekannt: Panzytopenie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen; **Störungen des Immunsystems:** häufig: Allergische Reaktionen; nicht bekannt: Angioödem, Anaphylaxie, Vasculitis; **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** häufig: Hyponatriämie, Anorexie; gelegentlich: Erhöhte Amylasewerte; **Psychiatrische Störungen:** häufig: Anormale Träume, Depression; gelegentlich: Angst; selten: Halluzinationen; nicht bekannt: Panikanfall, Weinkrämpfe, Alpträume; **Psychose:** **Störungen des Nervensystems:** sehr häufig: Kopfschmerzen; häufig: Schlaflosigkeit, Benommenheit; nicht bekannt: Krampfanfall; **Herzfunktionsstörungen:** gelegentlich: Herzklopfen; nicht bekannt: Tachykardie; **Gastrointestinale Störungen:** sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibsschmerzen; gelegentlich: Stomatitis; nicht bekannt: Magenintoleranz, orale Geschwürbildung; **Hepatobiliäre Störungen:** häufig: erhöhte Leberenzymwerte; nicht bekannt: Hepatitis, Cholestase; **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:** häufig: Juckreiz, Ausschlag; gelegentlich: Haarverlust, Urtikaria; nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Blasenbildung, Hautexfoliation, Lichtempfindlichkeitsreaktionen; **Allgemeine Störungen und Zustände des Einnahmeorts:** häufig: Fieber; **Atemweg-, Thorax- und Mediastinalerkrankungen:** häufig: Husten; **Verschreibungspflichtig. Stand August 2016** Pharmazeutischer Unternehmer: **Glenmark Pharmaceuticals Europe Ltd.,** Laxmi House, 2-B Draycott Avenue, HA3 0BU Kenton, Middlesex, Vereinigtes Königreich **Mitvertrieb: Glenmark Arzneimittel GmbH,** Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell

Prophylaxe und Therapie

Da für Reisende bislang keine Impfung gegen Malaria zur Verfügung steht, besteht der beste Schutz in der Vermeidung von Mückenstichen. Zu diesem Zweck werden das Tragen körperbedeckender, heller Kleidung und die Nutzung eines Insektenabwehrmittels mit mindestens 30 %iger Konzentration an Diethyltoluamid (DEET) empfohlen. Nachts sollte unter einem Moskitonetz geschlafen werden, das zur Verstärkung des Schutzes noch imprägniert werden kann.

Bei einem hohen Malaria-Risiko kann ergänzend eine Chemoprophylaxe in Erwägung gezogen werden. Es stehen hierfür die Mittel Atovaquon / Proguanil, Doxycyclin und Mefloquin zur Verfügung (► **Tab. 2**). Die Fixkombination Atovaquon / Proguanil ist relativ gut verträglich und insbesondere für Kurzreisen und Last-Minute-Reisen geeignet. Da das Mittel bereits auf die Leberformen der Plasmodien wirkt, muss die Einnahme lediglich noch sieben Tage nach Verlassen des Endemiegebietes fortgeführt werden, bei den zwei anderen Mitteln sind es jeweils vier Wochen. Auch eine Langzeitprophylaxe mit Atovaquon / Proguanil ist möglich, wobei hier die notwendige tägliche Einnahme ggf. eine Kostenfrage für den Reisenden darstellt. Durch die Verfügbarkeit von Generika wird diese Problematik jedoch abgemildert [6, 7]. Doxycyclin kann ebenfalls bei Last-Minute-Reisen zum Einsatz kommen und beugt neben der Malaria auch weiteren Infektionen wie bspw. einer Leptospirose oder einer Rickettsiose vor. Personen, die dieses Mittel einnehmen, müssen allerdings mit dem Auftreten photoallergischer Reaktionen rechnen, sobald sie sich intensiver Sonnenstrahlung aussetzen. Eine Anwendung bei z.B. Strandurlaube empfiehlt sich daher nicht [6, 8]. Doxycyclin ist in Deutschland zur Malaria-Prophylaxe nicht zugelassen und kann daher in diesem Rahmen nur off-label eingesetzt werden. Mefloquin wird in Deutschland nicht mehr vertrieben, kann aber bei Bedarf aus dem Ausland importiert werden. Als Nebenwirkungen sind etwa Albträume, Depressionen oder Angstzustände beschrieben. Wird das Mittel zur Malaria-Prophylaxe in Erwägung gezogen, so sollte noch vor Reiseantritt die Verträglichkeit überprüft werden. Eine Langzeiteinnahme ist möglich, für Last-Minute-Reisen ist Mefloquin hingegen nicht geeignet [7, 9]. Zu allgemeinen und spezifischen Kontraindikationen beachten Sie bitte die entsprechende Fachinformation.

► **Tab. 2** Vergleichende Bewertung verschiedener Malariaprophylaxe-Mittel

	Atovaquon/Proguanil	Doxycyclin	Mefloquin
Wirksamkeit	++	++	++
Nebenwirkungen	+	+/-	+/-
Interaktionen	+	-	-
Kurzreisen	++	-	-
Last-Minute-Reisen	++	+/-	-
Langzeitaufenthalte	+	+/-	+

++: sehr positiv +: positiv +/-: Vor- und Nachteile abwägen -: eher nachteilig

Besteht lediglich ein mittleres bis geringes Risiko einer Malaria-Infektion, so kann auf eine kontinuierliche Chemoprophylaxe verzichtet und stattdessen ein Mittel zur sog. Notfallselbsttherapie mitgegeben werden. Dieses nimmt der Reisende ein, falls malariaverdächtige Symptome auftreten und innerhalb der nächsten 24 Stunden keine medizinische Hilfe erreichbar ist. Auch nach Einnahme des Notfallmedikaments muss schnellstmöglich ein Arzt aufgesucht werden. Als Mittel der ersten Wahl zur Therapie einer unkomplizierten Malaria werden seitens der Weltgesundheitsorganisation Artemisinin-Kombinationspräparate empfohlen, die rasch und effektiv die Plasmodien eliminieren [10]. In Deutschland stehen die Kombinationen Artemether / Lumefantrin sowie Dihydroartemisinin / Piperaquin zur Verfügung, wobei letzteres Präparat für die Indikation der Notfallselbsttherapie nicht zugelassen ist. Alternativ kann die Kombination Atovaquon / Proguanil angewendet werden. Bitte beachten Sie auch hier zu möglichen Kontraindikationen die entsprechende Fachinformation.

Mittlerweile besteht in nahezu allen Teilen der Welt eine Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Chloroquin, und auch *P. vivax* weist bereits in einigen Ländern eine entsprechende Resistenz auf [11, 12]. Aus diesem Grund sollte Chloroquin generell nicht mehr zur Prophylaxe oder Therapie einer Malaria eingesetzt werden. Eine Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Mefloquin wurde aus einigen Ländern Südostasiens, Westafrikas sowie Südamerikas (insbesondere aus dem Amazonasgebiet) berichtet (► **Abb. 1**) [12]. In den südostasiatischen Ländern Kambodscha, Laos, Myanmar, Thailand und Vietnam sowie der südchinesischen Provinz Yunnan wird eine zunehmende Unempfindlichkeit von *P. falciparum* gegenüber Artemisininen beobachtet (► **Abb. 1**) [1, 13]. Zur Notfallselbsttherapie ist in den genannten Ländern momentan Atovaquon / Proguanil die einzige verlässliche Option. Eine Ausweitung dieser Resistenzentwicklung auf die Endemiegebiete Afrikas und Amerikas hat bislang nicht stattgefunden. Bei den drei übrigen Malaria-Erregern *P. ovale*, *P. malariae* und *P. knowlesi* wird von einer bestehenden Empfindsamkeit gegenüber allen gängigen Malariamitteln ausgegangen, lediglich für *P. malariae* wurde eine Chloroquin-Resistenz auf Sumatra nachgewiesen [14].

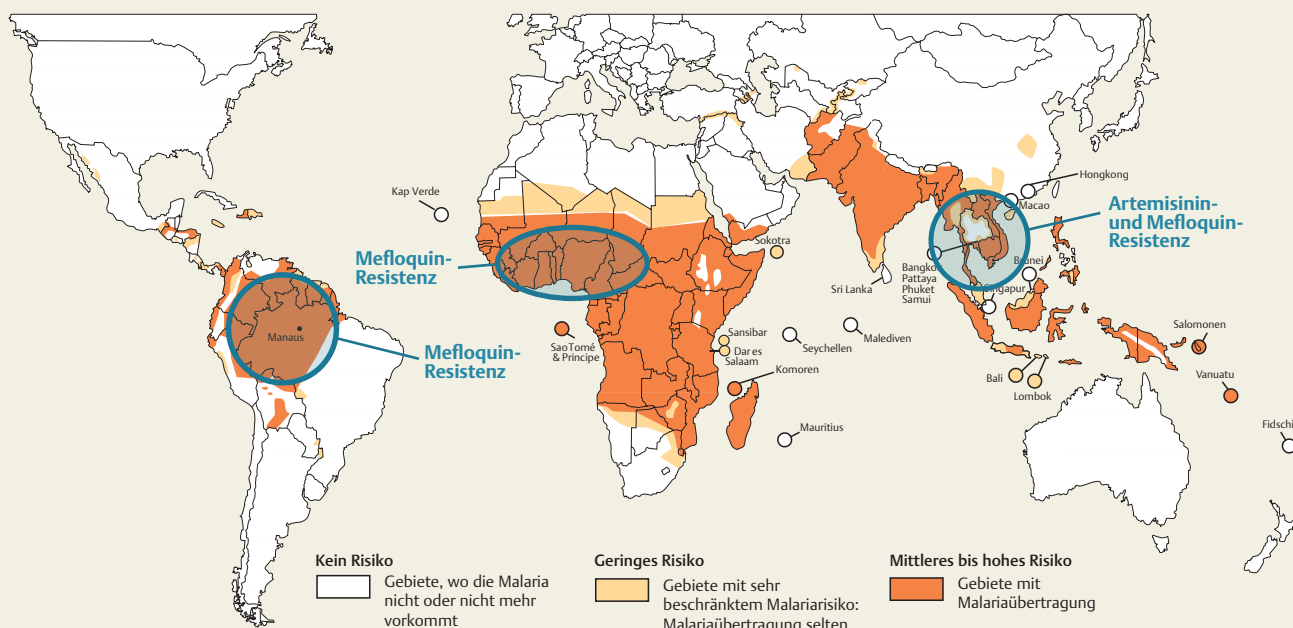
Resistenzentwicklung

Eine Resistenz der Plasmodien gegen ein Malariamittel liegt dann vor, wenn trotz korrekter Anwendung und Aufnahme des Mittels in der empfohlenen Dosierung eine fortdauernde Überlebens- und/oder Replikationsfähigkeit der Parasiten gegeben ist.

Zusammenfassung

Aufgrund weitreichender Resistenzen ist der Einsatz von Chloroquin zur Malariaprophylaxe oder -therapie heutzutage nicht mehr zu empfehlen. Zur Vorbeugung stehen die Mittel Atovaquon / Proguanil, Doxycyclin und Mefloquin zur Verfügung, die erste Wahl zur Therapie einer unkomplizierten Malaria sind Artemisinin-

MALARIA-RISIKOGEBIETE 2017 MIT ERREGERRESISTENZEN



© Centrum für Reisemedizin, mod. nach WHO, DTG, Swiss TPH

► **Abb. 1** Übersicht über die aktuellen Malaria-Risikogebiete und Regionen mit bekannten Resistenzen von Plasmodium falciparum (Stand: Mai 2017). Insbesondere in Afrika können aufgrund eines unsicheren Meldesystems neben den bezeichneten Gebieten auch in weiteren Ländern Resistenzen vorliegen. Auf die Darstellung der Chloroquin-Resistenz wurde aufgrund des mittlerweile beträchtlichen weltweiten Vorkommens verzichtet, der Einsatz von Chloroquin wird generell zur Prophylaxe und Therapie einer Malaria nicht mehr empfohlen.

Kombinationspräparate wie Artemether / Lumefantrin oder Dihydroartemisinin / Piperaquin (letzteres in der Notfall-selbsttherapie als off-label Anwendung). Da auch gegen diese momentan genutzten Medikamente bereits in manchen Regionen eine Resistenzentwicklung eingesetzt hat, ist bei der Auswahl eines geeigneten Mittels für einen Reisenden neben den allgemeinen und spezifischen Kontraindikationen auch immer die Resistenzlage zu berücksichtigen.

Interessierte finden für die reisemedizinische Beratung einen kostenfreien Malaria Informations- und Dokumentationsbogen unter www.crm.de/malaria/ sowie einen kostenfreien Ratgeber zu Malaria unter www.crm.de/aktionen/.

Literatur

[1] WHO. World Malaria Report 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1>

[2] Robert Koch-Institut. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html

[3] Singh B et al. Clin Microbiol Rev 2013; 26: 165 – 184

[4] WHO. World Malaria Report 2016, Country Profiles. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/WMR-2016-profiles.pdf?ua=1>

[5] Barber BE et al. Malar J 2017; 16: 135

[6] https://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=057_01&artikel=1606057_01k

[7] DTG. Empfehlungen zur Malariavorbeugung 2016. http://www.dtg.org/uploads/media/DTG_Malaria_2016.pdf

[8] Gaillard T et al. Malar J 2015; 14: 445

[9] Schlagenhauf P et al. Malar J 2010; 9: 357

[10] WHO. Guidelines for the treatment of malaria, Third edition 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>

[11] Commons RJ et al. Int J Parasitol Drugs Drug Resist 2017; 7: 181 – 190

[12] WHO. Drug resistance in malaria. <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/malaria.pdf>

[13] Woodrow CJ et al. FEMS Microbiol Rev 2017; 41: 34 – 48

[14] Maguire JD et al. Lancet 2002; 360: 58 – 60

Impressum

Blickpunkt Medizin zu den Publikationen DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift, Flugmedizin Tropenmedizin Reisemedizin, CRM Handbuch Reisemedizin 2018, CRM Handbuch Reisen mit Risiko 2018.

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

Berichterstattung & Redaktion: Dr. Sandra Vergin, Düsseldorf

Titelbild: Fotolia, toeytoey

Eine Sonderpublikation unterstützt von Glenmark Arzneimittel GmbH, Gröbenzell.

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.

© 2017 CRM Centrum für Reisemedizin GmbH, 40549 Düsseldorf