impfen-info.de
Wissen, was schützt.

Grippeimpfung

Sicherheit und Wirksamkeit der saisonalen Influenzaimpfung

BZgA Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

ROBERT KOCH INSTITUT

Einleitung

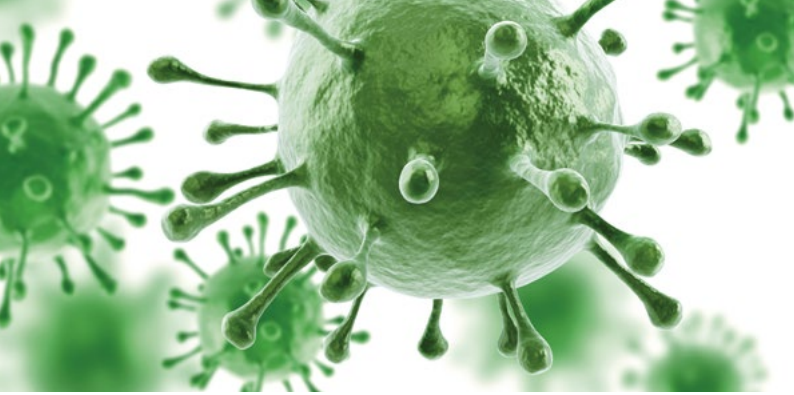
Influenzaerkrankungen betreffen Menschen aller Altersgruppen. Ältere Personen, Schwangere und Personen mit Grunderkrankungen haben jedoch ein höheres Risiko für schwere Krankheitsverläufe. Medizinisches Personal hat durch die Vielzahl an Patientenkontakten ein erhöhtes persönliches Infektionsrisiko. Darüber hinaus besteht durch die Arbeit Kontakt zu vielen besonders gefährdeten Personen.

Saisonale Influenzawellen treten jährlich auf und beginnen meist nach dem Jahreswechsel. Sie können von Jahr zu Jahr erheblich hinsichtlich der Zahl der Infizierten und Erkrankten sowie der Zahl der schweren Krankheitsverläufe und Todesfälle schwanken. Da dies von vielen verschiedenen Faktoren abhängt, ist die Stärke von Grippewellen nicht vorhersagbar.

Zur generellen Abschätzung der Krankheitslast durch Influenza in der Bevölkerung können die Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft Influenza (AGI) herangezogen werden.

Gemäß AGI-Schätzungen verursachen Grippewellen in Deutschland jährlich zwischen einer und fünf Millionen zusätzliche Arztkonsultationen, in Jahren mit starken Grippewellen auch deutlich mehr. Es infizieren sich schätzungsweise fünf bis 20 Prozent der Bevölkerung, aber nicht jeder Infizierte erkrankt, und nicht jeder Erkrankte sucht eine Arztpraxis auf [1].

Die jährliche Impfung gegen Influenza stellt die wichtigste Präventionsmaßnahme gegen eine Influenzaerkrankung dar. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Impfung insbesondere allen Personen ab 60 Jahren, Schwangeren, Personen jeden Alters mit Grunderkrankungen sowie medizinischem Personal. Nach der Impfung dauert es ca. 10 bis 14 Tage bis mit einer Schutzwirkung zu rechnen ist. Deshalb sollte die Impfung vor dem Jahreswechsel und damit vor dem voraussichtlichen Beginn verstärkter Influenza-Aktivität erfolgen, zum Beispiel in den Monaten Oktober und November.



Sicherheit und Wirksamkeit der Impfung sind wichtige Faktoren für die individuelle Impfentscheidung. Im Rahmen dieser Broschüre soll daher ein Überblick über die Sicherheit und Wirksamkeit der in Deutschland erhältlichen Influenzaimpfstoffe gegeben werden. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Besonderheiten der Influenzaviren und auf das Zulassungsverfahren von Influenzaimpfstoffen eingegangen.

Besonderheiten der Influenzaviren und Konsequenzen für die Impfstoffentwicklung

Die Virusoberfläche von Influenza A- und B-Viren ist durch die Hüllproteine Hämagglutinin und Neuraminidase besetzt. Während das Hämagglutinin insbesondere für die Bindung des Virus an die Wirtszelle zuständig ist, wird durch die Neuraminidase die Ablösung neu gebildeter Viruspartikel von der Wirtszelle ermöglicht.

Das Hämagglutinin und in geringerem Ausmaß auch die Neuraminidase sind die beiden Hauptantigene, gegen die eine Immunantwort aufgebaut wird/ausgerichtet ist. Nach einer Infektion bzw. Erkrankung durch Influenzaviren wird eine meist sehr lang anhaltende Immunantwort (Basisimmunität) gegen die jeweilige Virusvariante aufgebaut. Influenzaviren weisen jedoch ein hohes genetisches Verwandlungspotential auf, so dass in jeder Saison unterschiedliche Grippevirusvarianten auftreten können.

Influenzaviren – echte Verwandlungskünstler

Durch Veränderungen der zirkulierenden Influenzaviren ist daher eine erneute Infektion durch eine andere Virusvariante möglich. Influenzaviren verändern die Oberflächenstrukturen zum einen durch Antigendrift und zum anderen werden bei einem sogenannten Antigenshift ganze Genomsegmente zweier verschiedener Influenzaviren ausgetauscht (sogenanntes Reassortment). Wenn dabei Influenza A-Viren anderer Säugetiere oder von Vögeln mit menschlichen Influenzaviren gemischt werden, können völlig neue Influenzaviren entstehen.

Die Neukombination des Genmaterials kann dabei sowohl in menschlichen als auch in tierischen Organismen auftreten. Auch ist es möglich, dass ohne vorheriges Reassortment z. B. ein von Vögeln stammendes Influenza A-Virus durch einzelne Mutationen die Fähigkeit erlangt, sich auch im Menschen zu vermehren und zudem leicht von Mensch zu Mensch übertragbar wird.

Gegen ein solch neues Virus, das zuvor noch nicht in der Bevölkerung zirkulierte, besteht keine oder nur eine sehr geringe Immunität, wodurch es zu großen Ausbruchsgeschehen bis hin zu Pandemien kommen kann.

Das Influenzavirus als Verwandlungskünstler stellt damit aber nicht nur das menschliche Immunsystem, sondern auch die Herstellung wirksamer Impfstoffe vor eine besondere Herausforderung.

Jährliche Überprüfung und Anpassung der Impfstoffzusammensetzung

Um einen Schutz gegen die sich ständig verändernden Influenzaviren zu erzeugen, muss die (Antigen-) Zusammensetzung der Influenzaimpfstoffe stetig überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Auf der Grundlage des jährlichen und weltweiten Monitorings der zirkulierenden Influenzaviren empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Nordhalbkugel bereits im Februar die Impfstoffzusammensetzung für die nachfolgende Influenzasaison. Es kann zwischen verschiedenen Impfstoffprodukten, z. B. zellbasierten oder adjuvantierten Impfstoffen, unterschieden werden. Unabhängig vom Impfstoffprodukt empfiehlt die STIKO seit der Saison 2018/2019 den quadrivalenten Impfstoff. Quadrivalente Impfstoffe enthalten zwei Antigene der Influenza A-Virus Subtypen und zwei Antigene der zwei saisonalen Influenza B-Viruslinien. Eine Bewertung der neuen Impfstoffe wird aktuell durchgeführt.

Verschiedene Influenzaimpfstoffklassen

Bis zur Saison 2012/13 waren in Deutschland ausschließlich inaktivierte Impfstoffe gegen Influenza (sogenannte Totimpfstoffe) zugelassen, die in Spalt- und Untereinheitenimpfstoffe unterteilt werden. Während Spaltimpfstoffe neben

den viralen Hüllproteinen Hämagglutinin und Neuraminidase als Hauptbestandteile noch Reste anderer Virusproteine beinhalten, sind diese Fremdproteine bei den Untereinheitenimpfstoffen fast vollständig entfernt.

Seit 2012 ist in Deutschland ein Lebendimpfstoff für Kinder im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren zugelassen. Während alle inaktivierten Impfstoffe in der Regel intramuskulär verabreicht werden, erfolgt die Anwendung des Lebendimpfstoffs durch Einsprühen in beide Nasenlöcher.

Weltweit wird derzeit ein Großteil der Impfstoffe durch Virusanzucht in Hühnereiern mit anschließender Aufreinigung produziert. Nur wenige Impfstoffe werden durch Anreicherung der Viren in Zellkulturen hergestellt.

Die meisten Influenzaimpfstoffe haben keinen Wirkverstärker. Es gibt jedoch wirkverstärkte (adjuvantierte) Impfstoffe, die mittels Emulsionen (z. B. MF59) oder Virosomen eine stärkere Immunantwort hervorrufen sollen.

Zulassungsverfahren von Influenzaimpfstoffen

Die Zulassung von Influenzaimpfstoffen ist ein streng regulierter Prozess, der den Rechtsvorschriften der Europäischen Union und dem deutschen Arzneimittelgesetz unterliegt. Es gibt verschiedene Zulassungsverfahren, über die ein Influenzaimpfstoff für Deutschland freigegeben werden kann.

Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit

Im Rahmen der Erstzulassung muss anhand eines standardisierten Verfahrens die Eignung des Influenzaimpfstoffs in präklinischen und klinischen Studien belegt werden. Sie wird anhand der Parameter Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit bewertet. Die Qualität wird dabei durch eine Vielzahl von prozess- und produktspezifischen Kontrollen gewährleistet.

Staatliche Chargenprüfung vor dem Inverkehrbringen

Bevor der Impfstoff letztlich in Deutschland erhältlich ist, wird jede Charge, d. h. die in einem Produktionsdurchgang hergestellten Impfdosen, durch ein staatliches Kontrolllabor geprüft. Hierfür muss der Hersteller Unterlagen zur Herstellung und die Ergebnisse aller durchgeführten Qualitätskontrolltests sowie Prüfmuster der hergestellten Charge einreichen. Die finale Chargenfreigabe für Deutschland erfolgt dann durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

Das PEI veröffentlicht auf seiner Internetseite jeweils die für die aktuelle Influenzasaison zugelassenen Influenzaimpfstoffe sowie eine Übersicht der Anzahl freigegebener Impfstoffdosen.

Verträglichkeit der Impfstoffe gegen Influenza

Die aktuell verfügbaren Influenzaimpfstoffe sind in der Regel gut verträglich.

Inaktivierte Impfstoffe können in Folge der natürlichen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff Lokalreaktionen (lokaler Schmerz, Rötung und Schwellung an der Impfstelle) auslösen. Bei adjuvantierten Impfstoffen können diese in stärkerem Maße auftreten. Vereinzelt können auch vorübergehende Allgemeinsymptome wie bei einer Erkältung auftreten (Fieber, Frösteln oder Schwitzen, Müdigkeit, Kopf-, Muskel- oder Gliederschmerzen), die in der Regel innerhalb weniger Tage folgenlos abklingen.

Diese Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien laut Fachinformationen bei 100 Personen ein- bis neunmal beobachtet. **Es ist nicht möglich, durch die Impfung mit inaktivierten Impfstoffen an Influenza zu erkranken.**

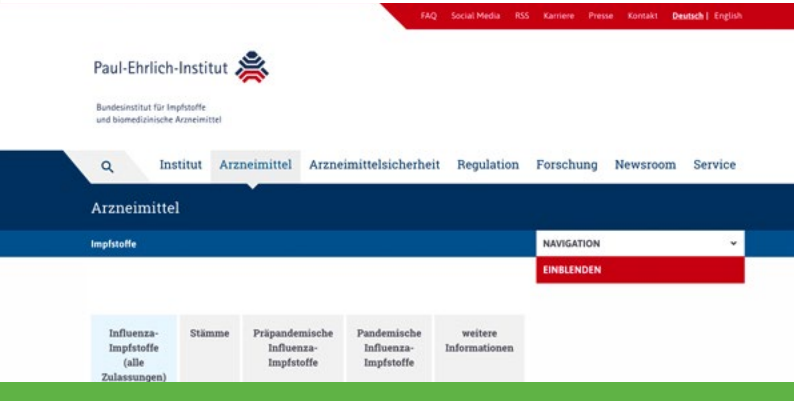
Auch für Schwangere und für das Ungeborene konnte die Sicherheit der Impfstoffe bestätigt werden. In internationalen Studien war bei geimpften Frauen weder die Anzahl der Frühgeburten, Totgeburten oder Kaiserschnitte erhöht, noch gab es Unterschiede im Gesundheitszustand des Säuglings nach der Geburt [2–4].

Beim Lebendimpfstoff sind die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen eine verstopfte oder laufende Nase. Darüber hinaus können ein vorübergehendes allgemeines Unwohlsein, verminderter Appetit oder Kopfschmerzen auftreten. Nach erfolgter Impfung mit dem Lebendimpfstoff sollte der Kontakt zu stark immungeschwächten Personen in den ersten ein bis zwei Wochen vermieden werden, weil das theoretische Risiko einer Virusübertragung auf diese Personen besteht. Fallberichte, in denen eine solche Übertragung tatsächlich stattfand, sind jedoch bislang nicht in der wissenschaftlichen Literatur zu finden.

Meldung möglicher Impfkomplikationen

In sehr seltenen Fällen treten nach einer Influenzaimpfung Nebenwirkungen auf, die über das normale Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen. Diese müssen von der Ärztin oder dem Arzt gemäß Infektionsschutzgesetz dem zuständigen Gesundheitsamt gemeldet werden. Das Gesundheitsamt muss die Meldung dann sowohl an die Landesbehörde als auch ans PEI weiterleiten. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) werden beim PEI in einer Datenbank erfasst und bewertet, inwiefern diese mit der Impfung in Zusammenhang stehen. Somit können mögliche Risikosignale zeitnah erkannt werden.

Seit Oktober 2012 haben auch Betroffene die Möglichkeit, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen über eine gesicherte Internetplattform des PEI und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu melden: www.pei.de/db-uaw.



Kontraindikationen der Impfung

In Hühnereiern hergestellte Impfstoffe enthalten geringe Mengen Hühnereiweiß. Klinisch schwerwiegende Allergien (z. B. Anaphylaxie) gegenüber Hühnereiweiß sind selten. Bei Personen, bei denen eine ärztlich diagnostizierte schwere Allergie gegen Hühnereiweiß vorliegt, ist die Indikation zur Impfung mit hühnereiweißbasierten Influenzaimpfstoffen streng zu stellen. Diese Personen sollten in einem Setting geimpft werden, in dem eine klinische Überwachung nach der Impfung und die Behandlung einer ggf. auftretenden anaphylaktischen Reaktion möglich sind. Zudem dürfen Personen, bei denen eine Allergie gegen einen anderen Bestandteil des Impfstoffs vorliegt, nicht mit dem entsprechenden Impfstoff geimpft werden.

Kinder und Jugendliche, die an einer Immunschwäche oder an schwerem Asthma leiden oder eine Salicylat-Therapie erhalten, sollten nicht mit dem Lebendimpfstoff geimpft werden.

Eine Einnahme immunsupprimierender Medikamente ist bei der Impfung mit einem inaktivierten Impfstoff nicht kontraindiziert. Auch ein leichter Infekt mit Fieber unter 38,5 °C stellt keine Kontraindikation dar.

Für weitere Informationen und die genaue Zusammensetzung der Influenzaimpfstoffe ist die jeweilige Fachinformation zu beachten. Diese kann auf den Internetseiten des PEI über einen Link zu Pharm-Net oder EPAR abgerufen werden.

Ermittlung der Impfeffektivität

Die Abschätzung der Wirksamkeit einer Impfung (auch Schutzwirkung oder Impfeffektivität genannt) ist ein sehr komplexes Verfahren, das von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird.

Die Bewertung der Impfeffektivität erfolgt dabei

- direkt durch sogenannte „klinische Endpunkte" (z. B. laborbestätigte Influenza, Hospitalisierung oder Mortalität) oder
- indirekt durch sogenannte „Surrogatmarker" wie Anti-Hämagglutinin-Antikörper-Titer in Immunogenitätsstudien.

Während bei der Zulassung des Lebendimpfstoffes klinische Prüfungen zu klinischen Endpunkten durchgeführt wurden, beruht die Zulassung der inaktivierten Impfstoffe bisher auf dem Nachweis der Immunogenität, das heißt dem Nachweis, dass die Impfung zur Bildung von Antikörpern führt.

Allerdings weiß man inzwischen, dass bei der Influenzaimpfung die Antikörperbildung allein nicht gleichzusetzen ist mit einem Schutz gegen die Erkrankung. Daher wird Studien mit klinischen Endpunkten eine höhere Aussagekraft zugemessen.

In Studien zur Abschätzung der Wirksamkeit müssen jedoch mögliche Einflussfaktoren auf die Schutzwirkung berücksichtigt werden. Bei klinischen Studien erfolgt dies in der Regel durch Randomisierung und Verblindung. Unter Randomisierung wird die zufällige Aufteilung einer Population von Individuen in zwei oder mehrere zu vergleichende Gruppen verstanden. Bei epidemiologischen Beobachtungsstudien, die üblicherweise nach Zulassung durchgeführt werden, ist die Kontrolle von Einflussfaktoren schwieriger und erfolgt in der Regel durch statistische Verfahren.

Erheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit haben sowohl das Alter als auch bestehende Grunderkrankungen der zu impfenden Person. Mit zunehmendem Alter nimmt die Leistungsfähigkeit des menschlichen Immunsystems ab, so dass die Schutzwirkung der Impfung bei älteren Menschen geringer ausfällt. Dies gilt ebenfalls für Kinder in den ersten Lebensjahren. Auch die Einnahme immunsupprimierender Medikamente kann die Schutzwirkung herabsetzen.

Wirksamkeit der Impfung unterscheidet sich von Jahr zu Jahr

Da sich die Influenzaviren ständig ändern, ist es zudem möglich, dass die in der Saison zirkulierenden Wildviren nicht optimal mit den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen übereinstimmen. Dieser sogenannte mismatch kann ebenfalls zu einer Abnahme der Schutzwirkung führen.

Vorhandene Daten weisen auch daraufhin, dass eine später als gewöhnlich eintretende Influenzawelle zu einer verminderten Schutzwirkung der Impfung führen kann [5, 6].

Nach der Impfung dauert es zehn bis 14 Tage, bis der Impfschutz vollständig aufgebaut ist. Zu einer Erkrankung an Influenza kann es daher auch dann kommen, wenn in der Inkubationszeit geimpft wurde, oder wenn eine Infektion in den ersten Tagen nach der Impfung erfolgte und somit der Impfschutz noch nicht vollständig ausgebildet werden konnte.

Impfeffektivität der Influenza-impfung

Auf Basis verschiedener Metaanalysen liegt die Impfeffektivität bei gesunden Kindern und Jugendlichen unabhängig von der Impfstoffklasse zwischen 59% und 75% [7].

Durch die Impfung kann das individuelle Erkrankungsrisiko verringert werden.

Bei gesunden Erwachsenen fällt die Wirksamkeit im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen insgesamt etwas geringer aus. Inaktivierte Impfstoffe weisen eine durchschnittliche Schutzwirkung von 59% bis 67% auf [7]. Dies bedeutet: Wenn im Laufe einer Influenzasaison von 100 ungeimpften älteren Erwachsenen 10 an Grippe erkranken, erkranken von 100 geimpften älteren Erwachsenen nur etwa 3 bis 4. Der individuelle Schutz kann jedoch deutlich höher oder niedriger als die allgemeine Impfeffektivität sein. Insbesondere bei älteren Menschen, die eine Hauptzielgruppe der Impfung darstellen, fällt die Schutzwirkung geringer aus als bei jungen Erwachsenen [8–10]. Für ältere Menschen ist ein mit MF59 adjuvantierter Impfstoff zugelassen, der in Studien eine bessere Immunogenität zeigte. Ein eindeutiger Nachweis, dass der Impfstoff aufgrund der stärkeren Antikörperbildung auch zuverlässiger vor einer Influenzaerkrankung schützt, steht jedoch aus.

Aufgrund der Influenzaimpfung kommt es darüber hinaus zu einer Verminderung der Morbidität und Mortalität in der Bevölkerung, indem schwere Krankheitsverläufe und Folgeerkrankungen wie Lungenentzündungen, aber auch die Zahl der Krankenhauseinweisungen verringert werden [1, 8, 11–14].

Um die Wirksamkeit der Impfstoffe weiter zu optimieren und um den speziellen Eigenschaften der Influenzaviren gewachsen zu sein, wird stetig an neuen Impfstoffen geforscht, die sich zum Beispiel gegen die unveränderlichen Virusbestandteile richten und somit zukünftig gegen verschiedene zirkulierende Influenzastämme schützen könnten.

Fazit

Die aktuell verfügbaren Impfstoffe sind gut verträglich. Obwohl die Impfung keinen vollständigen Schutz gegen eine Influenzaerkrankung bietet, weshalb auch bei geimpften Personen mit Grippesymptomen differentialdiagnostisch eine Influenza in Betracht gezogen werden sollte, kann das individuelle Erkrankungsrisiko erheblich verringert werden. Daher stellt die Impfung gegen saisonale Influenza nach wie vor die wichtigste Präventionsmaßnahme zur Vermeidung einer Influenzaerkrankung sowie dadurch verursachter Komplikationen und Todesfälle dar.

Zudem gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang zwischen einer Grippeerkrankung und einem Herzinfarkt bzw. einem Schlaganfall besteht. Die Grippe führt zu Entzündungsprozessen im Körper, was bei Vorliegen von anderen Risikofaktoren Herzinfarkte oder Schlaganfälle begünstigen kann. Das Risiko von Herzinfarkten und Schlaganfällen als Folge einer Grippeerkrankung kann durch die Grippeimpfung gesenkt werden.

Neben der eigenen Gesundheit können durch die Impfung auch Personen im näheren Umfeld, wie Familienangehörige oder zu behandelnde Personen, geschützt werden. Insbesondere Menschen mit einem erhöhten Risiko für schwere Krankheitsverläufe können von dieser Schutzwirkung profitieren.

LITERATUR

1. RKI, Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2018/19. 2019, Berlin: Robert Koch-Institut.

2. Eick, A.A., et al., Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011. 165(2): p. 104–11.

3. Oppermann, M., et al., A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy. Vaccine, 2012. 30(30): p. 4445–52.

4. Sheffield, J.S., et al., Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol, 2012. 120(3): p. 532–7.

5. Castilla, J., et al., Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/2012. Euro Surveill, 2013. 18(5).

6. Kissling, E., et al., Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/2012 among vaccination target groups in Europe: Results from the I-MOVE multicentre case-control study. Euro Surveill, 2013. 18(5).

7. Manzoli, L., et al., Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and reanalysis of 15 meta-analyses. Hum Vaccin Immunother, 2012. 8(7): p. 851–62.

8. Jefferson, T., et al., Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev, 2010(2): p. CD004876.

9. Osterholm, M.T., et al., Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2012. 12(1): p. 36–44.

10. WHO, Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Weekly epidemiological record, 2012. 47(87): p. 461–476.

11. Zaman, K., et al., Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med, 2008. 359(15): p. 1555–64.

12. Poehling, K.A., et al., Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. Am J Obstet Gynecol, 2011. 204(6 Suppl 1): p. S141–8.

13. Poole, P.J., et al., Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD002733.

14. Vu, T., et al., A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. Vaccine, 2002. 20(13–14): p. 1831-6.

Weitere Internet-Quellen

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung:

- www.impfen-info.de/grippe
- www.infektionsschutz.de

Robert Koch-Institut:

- www.rki.de/influenza-impfung

Arbeitsgemeinschaft Influenza:

- https://influenza.rki.de

Ständige Impfkommission (STIKO):

- www.stiko.de

Paul-Ehrlich-Institut:

- www.pei.de/influenza-impfstoffe

UAW-Meldung durch Fachkreise:

- https://humanweb.pei.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut: Verbraucherformular zur Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung

- https://nebenwirkungen.pei.de

European Centre for Disease Prevention and Control:

- www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza

Impressum

Herausgeberin: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA),
50819 Köln
Alle Rechte vorbehalten.
Erstellt in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut sowie mit fachlicher Beratung durch das Paul-Ehrlich-Institut.
Gestaltung: dotfly GmbH, Köln
Stand: Juni 2020
Auflage: 10.60.09.20
Bestellnummer: 62100101
Fotos: iStock, Fotolia, Boris Breuer Fotografie, Shutterstock, Michael Wodak/MedizinFotoKöln

Bestelladresse: Diese Broschüre ist kostenlos bei der BZgA, 50819 Köln, im Internet unter www.bzga.de oder per E-Mail an order@bzga.de bestellbar. Sie ist nicht zum Weiterverkauf durch die Empfängerin / den Empfänger oder durch Dritte bestimmt.