

Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen

Stand: Juli 2004

Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit, der Arbeitsgruppe Tollwut¹ und der Schweizerischen Kommission für Impffragen²

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

Tollwut (Rabies) bleibt eine wichtige Zoonose, die in etwa 100 Ländern enzootisch ist. Tollwutviren zirkulieren hauptsächlich in terrestrischen Karnivoren und Fledermäusen. Jedes Jahr erhalten weltweit mehr als 10 Millionen Personen eine postexpositionelle Tollwut-Prophylaxe, und mehr als 50 000 sterben an Tollwut, da sie keine Prophylaxe erhalten haben. Dieses Supplementum informiert über die prä- und postexpositionellen Massnahmen. Es berücksichtigt die Elimination der ortsansässigen Tollwut bei Landsäugetieren in der Schweiz seit 1996 und ersetzt die Ausgabe vom Juni 1994.

Die präexpositionelle Impfung schützt zuverlässig vor Tollwut, aber nicht vollständig und nicht lebenslang: nach Exposition muss eine frühere Impfung auf alle Fälle aufgefrischt werden. Die präexpositionelle Impfung besteht aus drei Dosen an den Tagen 0, 7 und 28 (oder 21) und einer Auffrischimpfung nach 12 Monaten. Eine serologische Kontrolle 14 Tage nach der Auffrischimpfung vermag Anhaltspunkte über die weiteren Impfindervalle zu liefern. Die Impfung ist gut verträglich. Immunsuppressive Medikamente und Malariamittel können den Impferfolg beeinträchtigen.

In Gebieten ohne terrestrische Tollwut ist die präexpositionelle Impfung indiziert bei:

- Tierärzten inkl. Studenten, tierärztlichen Praxisassistenten, exponierten Tierpflegern, -händlern und -seuchenpolizisten;
- Fledermaus-Forschern, -Schützern und -Liebhabern und anderen Personen mit mehr als einem körperlichen Fledermaus-Kontakt pro Jahr;
- Personal in Diagnostiklabors (mit Tollwut-Diagnostik), Tollwutforschungslabors oder Tollwutimpfstoff-Produktionslabors.

In Gebieten mit terrestrischer Tollwut ist die präexpositionelle Impfung zusätzlich indiziert bei:

- Wildhütern, Tier-Präparatoren, Waldarbeitern, Förstern, Jägern und Schlachthofpersonal,
- medizinischem Personal, das in Gebieten mit Hundetollwut tollwutverdächtige Patienten betreut;
- Reisenden mit hohem Individualrisiko (z.B. Rucksacktouristen), Aufenthalte über 4 Wochen in Hochrisikogebieten (z.B. Südasien), ferner alle Aufenthalte über 3 Monate in Enzootiegebieten (z.B. in der Entwicklungszusammenarbeit tätige Personen und deren Kinder).

Die postexpositionelle Prophylaxe (PEP) ist wirksam, wenn sie rechtzeitig und richtig durchgeführt wird. PEP beinhaltet Wundversorgung, postexpositionelle Impfung und die Gabe von Tollwut-Immunglobulin (Ig).

Indikationen für die PEP sind perkutane (Bisse, Kratzer, Verletzungen), mukosale oder inhalative Exposition mit Tollwutviren durch:

- Land-Säugetiere in oder aus enzootischen Gebieten (zu Ausnahmen bei Hunden und Katzen siehe Text);
- Fledermäuse: alle Bissverletzungen (auch geringfügige), ferner Begegnungen im Schlaf (in Gebäuden);
- Patienten mit Tollwutverdacht oder -nachweis;
- tollwutvirushaltiges Labormaterial;
- lebende attenuierte Tollwutimpfviren aus Ködern.

Die Exposition wird anhand der Anamnese beurteilt. Im Anhang finden sich Adressen, die über die aktuelle epidemiologische Lage, Klinik und Diagnostik Auskunft geben können. Wundreinigung und Wundversorgung sind bei jeder Verletzung durch ein potenziell Tollwutvirus übertragendes Tier (Überträgertier) angezeigt. Zur PEP benötigen bereits Geimpfte 2 Auffrischimpfungen an den Tagen 0 und 3, und eine Serokontrolle am Tag 14. Ungeimpfte benötigen eine vollständige aktive Impfung und gleichzeitig eine passive Immunisierung (Tollwut-Ig).

¹ Mitglieder: Ch. Hatz (Basel, Schweizerisches Tropeninstitut), H.C. Matter (Bern, Bundesamt für Gesundheit), F. Méan (Lausanne, Adjunkt des Kantonsarztes), F. Méslin, (Genf, WHO), H. Ochs (Bern, Bundesamt für Veterinärwesen), H-P. Stutz (Stiftung Fledermausschutz), B. Vöggtli (Spital Bern Tiefenau), R. Zanoni (Bern, Tollwutzentrale), H. Zimmermann (Bern, Bundesamt für Gesundheit).

² Mitglieder: G. Bachmann, Zürich; H. Binz, Solothurn; C. Bourquin, Bern; D. Desgrandchamps, Baar; F. Gurtner, Bern; D. Koch, Bern; L. Matter, Basel; F. Méan, Lausanne; U. Schaad, Basel; J. Roffler, Genf; H-P. Roost, Bern; R. Seger, Zürich; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Bern.

Bearbeitung: D. Stürchler (Stürchler Epidemiologics), Büren.

Die postexpositionelle aktive Impfung Ungeimpfter besteht aus fünf Dosen an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 30. Der Antikörper-Titer wird am Tag 21 kontrolliert; er sollte 0,5 IE/ml erreichen. Tut er dies nicht, soll wöchentlich weitergeimpft und der Titer nachkontrolliert werden, bis er diesen Wert erreicht. Die Dosis für die passive Immunisierung mit humanen Tollwut-Ig ist einmalig 20 IE/kg KG (mit equinen Ig 40 IE/kg KG). Wenn möglich wird die gesamte Menge um und unter die Wunde infiltriert.

Bei akuter, progredienter Enzephalitis ist an Tollwut zu denken. Die Labordiagnostik beruht auf der Untersuchung von mindestens 2 verschiedenen Proben (hauptsächlich Speichel, Serum und Stanzbiopsie der Haut), die im Abstand von 3–7 Tagen entnommen wer-

den. Das Kompetenzzentrum ist die Schweizerische Tollwutzentrale. Für die Suche nach weiteren exponierten Personen ist der Kantonsarzt zu avisieren. Bei Tollwutverdacht beim Menschen besteht eine Meldepflicht an den Kantonsarzt innert 24 Stunden.

ABKÜRZUNGEN

Ig	Immunglobuline
i.m.	intramuskulär
PEP	Postexpositionelle Prophylaxe (gegen Tollwut)
RFFIT	Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test
KG	Körpergewicht
Mt	Monat

EINLEITUNG

Die veränderte Tollwutsituation in der Schweiz und den umliegenden Ländern und neue Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [1] machen eine Revision des Supplementums X von 1994 nötig. Die vorliegende Auflage ersetzt dieses Supplementum und ergänzt die Supplementa VI (Auslandreisen, Ende 2004) und V (passive Immunisierung, Ende 2004) sowie das Kapitel Tollwut (von 2000) in den Richtlinien zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten des Bundesamtes für Gesundheit (BAG).

Ziel des Supplementums ist es, die praktizierenden Ärztinnen und Ärzte³ über das Vorgehen bei der präexpositionellen und postexpositionellen Prophylaxe der Tollwut (Rabies) zu informieren. Die Empfehlungen basieren auf neuen Forschungsergebnissen, neuen Publikationen und den Meinungen von Experten in der Schweiz. Abweichungen von den Empfehlungen in den Fachinformationen der Impfstoff-Hersteller sind möglich.

Tollwut wird durch neurotrope RNA-Viren der Gattung Lyssavirus (Familie *Rhabdoviridae*) verursacht. Es werden zur Zeit sieben Genotypen unterschieden: das klassische Tollwutvirus (Genotyp 1), die europäischen Fledermaus-Tollwutviren (European Bat Lyssavirus 1 und 2 [EBLV1 und EBLV2], Genotypen 5 und 6), das Australische Fledermaus-Tollwutvirus (Australian Bat Lyssavirus [ABLV], Genotyp 7) [2, 3], und drei seltene Genotypen (Lagos bat virus oder Genotyp 2, Mokola virus oder Genotyp 3 und Duvenhage virus oder Genotyp 4). Von allen Genotypen ausser Genotyp 2 sind Tollwutfälle beim Menschen beschrieben. Tollwutviren werden durch Trockenheit, Sonnenlicht und bestimmte Desinfektionsmittel rasch inaktiviert [1].

EPIDEMIOLOGIE

Weltweit. Tollwut ist eine Zoonose, die in etwa 100 Ländern enzootisch vorkommt [1]. Alle Säugetierarten sind ansteckbar, aber die Empfänglichkeit der Arten ist unterschiedlich [1, 4]. Reservoirtiere (erhalten innerhalb ihrer Art die Tollwut aufrecht) sind terrestrische Karnivoren und Fledermäuse (*Chiroptera*). Zu den Reservoir-Karnivoren zählen in den meisten tropischen und subtropischen Ländern in erster Linie der Hund, in Europa der Rotfuchs (*Vulpes vulpes*), in den Polargebieten der arktische Fuchs (*Alopex lagopus*), in Nordamerika der Waschbär (*Procyon lotor*), das Stinktier (*Mephitis mephitis*) und der Koyote (*Canis latrans*), und in Afrika Schakale (*Canis*

aureus und andere Spezies) [1, 3, 4]. Fledermäuse unterhalten einen von der terrestrischen Tollwut weitgehend unabhängigen enzootischen Zyklus: in Europa mit EBLV1 und EBLV2, in Nord- und Südamerika mit einer Variante des klassischen Tollwutvirus und in Australien mit ABLV [1, 4]. Die Reservoirtiere können Tollwut auf viele andere Wild- und Haus-Säugetiere übertragen. Der Hund ist allerdings das einzige Haustier, das zum enzootischen Vorkommen beitragen kann. Laut Statistik der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [5] wurde weltweit bei folgenden Säugetieren Tollwut nachgewiesen (25 530 Meldungen): Hunde (32%), Füchse (16%), Wiederkäuer (14%), Waschbären (13%), Stinktiere (10%), Katzen (5%), Fledermäuse (5%), Pferdeartige (1%), andere (4%).

Grundsätzlich können alle infizierten Tiere Tollwut auf den Menschen übertragen. In Industrieländern, in denen die Tollwut mit der Impfung von Hunden und Wildtieren kontrolliert wird, sind Katzen und andere Haustiere, wildlebende Karnivoren und Fledermäuse die wichtigsten möglichen Überträgertiere [1,6]. In Ländern ohne wirksame Kontrollprogramme sind dies der Hund und die Katze [1, 7, 8]. In Nepal betrug die Häufigkeit der Tollwut-Exposition bei Touristen und Langzeit-Aufenthaltern um 2–6/1000 Personen-Jahre [9]. Hundebisse und Affenbisse waren die häufigsten Expositionsarten [9]. In Thailand erlitten gut 1% der Reisenden Hundebisse; bei Langzeit-aufenthaltern betrug dieses Risiko jährlich knapp 2% [10]. Laut Statistik der WHO [5] veranlassten weltweit folgende Tiere PEP (896 256 Meldungen): Hunde (93%), Katzen (4%), andere Haustiere (1,4%), Fledermäuse (0,5%), Nagetiere (0,3%), Füchse (0,2%), andere Wildtiere (0,6%).

Die WHO schätzt die Zahl der menschlichen Tollwut-Todesfälle weltweit auf über 50 000/Jahr [1]. Alle Altersgruppen sind gefährdet, am meisten Kinder [1]. Die Zahl der prophylaktischen postexpositionellen Behandlungen beläuft sich weltweit auf mehr als 10 Millionen/Jahr [1].

Europa. Wichtige Reservoirtiere sind Füchse und Fledermäuse. In den Nachbarländern der Schweiz ist die Tollwut bei terrestrischen Wildtieren entweder vollständig verschwunden, oder die Inzidenz ist sehr gering. In Osteuropa ist Tollwut enzootisch. In Europa sind 1977–2000 insgesamt 281 menschliche Tollwutfälle gemeldet worden: 30 importierte (15 aus Afrika, 12 aus Indien, 1 aus Mexiko und 2 mit unbekannter Herkunft) und 251 lokal übertragene (112 in Russland, 52 in Rumänien, 40 in der Türkei und 47 in 14 andern Ländern) [3].

Schweiz. Die enzootische Lage ist dynamisch und wird durch die Tollwut bei Land-Säugetieren und Fledermäusen in den Nachbarländern beeinflusst. Nach jahrzehntelangen Massnahmen ist es seit 1996 gelungen, die Schweiz

³ Der Lesbarkeit halber wird in der Folge jeweils nur eine Geschlechtsform erwähnt; gemeint sind stets beide Geschlechter.

von Tollwut bei ortsansässigen, terrestrischen Säugetieren frei zu halten [6]. Dieser Zustand bringt nicht nur Vorteile, er birgt auch ein Risiko: Tiere, insbesondere Hunde, aber auch Katzen, die aus Gebieten mit enzootischer Tollwut eingeführt werden, sind eine Gefahr für das Wiederauftreten der Tollwut. Dies zeigen neuere Importfälle mit zum Teil weitreichenden Folgen für Mensch und Tier [11–14]. Mit Fällen von Fledermaus-Tollwut ist jederzeit zu rechnen [15].

In der Schweiz sind 1977 die bis anhin letzten drei Tollwut-Todesfälle bei Menschen registriert worden. Ein Tierarzt erkrankte 174 Tage nach der Untersuchung einer Kuh, bei der er sich die Hand verletzte [16]. Ein Mann erkrankte 157 Tage nach dem Biss durch eine Hauskatze [17]. Ein 33-jähriger Hundezüchter starb 64 Tage nach Biss durch einen Polarhund aus seiner Schlittenhundherde, welcher bei einem Fluchtversuch angesteckt worden war [18].

Tollwutfreie Gebiete. Als tollwutfrei gelten nach WHO und Office International des Epizooties (OIE) Gebiete, in denen bei wirksamer Importkontrolle und Überwachung während 2 Jahren kein Fall von lokal erworbener, bestätigter Tollwut weder beim Mensch noch bei Tieren erfasst worden ist [19]. Die Definition umfasst gemäss WHO die Tollwut bei terrestrischen Säugetieren *und* Fledermäusen; Gegenden mit Fledermaus-Tollwut sind demnach gemäss WHO nicht tollwutfrei. Angaben zur aktuellen Lage finden sich bei den Quellen im Anhang.

Übertragung. Sie kann apperzept (wahrgenommene und erinnerliche Episode) oder inapperzept (unbemerkt) stattfinden. Am häufigsten ist die Übertragung durch perkutane Biss- oder Kratzverletzung durch ein infiziertes Säugetier [1]. Auch durch direkten oder selten indirekten Kontakt mit virushaltigem biologischem Material (Speichel, Nervengewebe, Zellkulturüberstände aus Virusproduktion), das auf Schleimhaut oder auf frisch lädierte Haut gelangt, ist Übertragung möglich [1].

Im Speichel ist das Tollwutvirus meist mit dem Beginn der Symptome nachweisbar, gelegentlich schon gegen Ende der Inkubationszeit (infektiöse Zeitspanne). Bei Hund und Katze dauert die präsymptomale Ausscheidung in aller Regel <10 Tage [8, 20–22].

Übertragung durch Transplantation virushaltiger Cornea ist extrem selten, aber dokumentiert [23–25]. Weitere Formen unbemerkter Übertragung sind zum Teil nur mangelhaft belegt: die massive Inhalation von virushaltigen Aerosolen in Höhlen, die von Zehntausenden von Fledermäusen bewohnt sind (keine derartigen Kolonien in der Schweiz) [26, 27], die akzidentelle Inokulation beim Umgang mit verstorbenen Tieren [28, 29], die Übertragung durch Arbeiten im Labor [30, 31] und bei der Intensivpflege von Tollwutpatienten [32–34].

Auch bei Fledermäusen erfolgt die Übertragung der Tollwut auf den Menschen durch Biss, obwohl die kleinen Zähnchen keine Biss- oder Blutspuren hinterlassen müssen [35]. Ein Biss, häufig schmerzlos, wird daher leicht falsch eingeschätzt und als geringfügig abgetan. Jeder noch so geringe, wahrgenommene Biss durch eine Fledermaus hat als Exposition zu gelten. Bei der Stiftung zum Schutz der Fledermäuse gingen in 12 Monaten (10/02–9/03) 463 telefonische Anfragen ein, in 88% der Fälle, weil Tiere aufgefunden wurden: draussen, in einer Scheiterbeige, von einer Katze gebracht oder in einem Raum.

Speichel, Speicheldrüsen, Gehirn und Cornea von Tier und Mensch sind kurz vor oder ab Ende der Inkubationszeit infektiös. Eine Virämie ist kaum je nachweisbar [36], weshalb Blut nicht als infektiös gilt. Tollwutvirus-Nukleinsäure kann aus dem Urin von Patienten mit Tollwut amplifiziert werden [37], trotzdem gilt auch Urin nicht als infektiös. Kein Risiko der Übertragung besteht bei Kontakt der intakten Haut mit infektiösem Material, wenn die Haut anschliessend gründlich gewaschen wird. Auch eine Übertragung durch Milch wurde bisher nie beobachtet [38].

IMPfstoffe und Immunglobuline

In der Schweiz sind zurzeit (3. Quartal 2004) zwei Tollwut-Impfstoffe und ein Tollwut-Immunglobulin (Ig) zugelassen (Tabelle 1).

Tabelle 1: In der Schweiz zugelassene Tollwut-Impfstoffe und -Immunglobuline [39]^a

Indikation	Produkt	Wirkstoff, Herstellung	Hilfsstoffe ^b
Aktive Impfung (prä- und postexpositionell)	Tollwut-Impfstoff Mérieux ^c (Pro Vaccine AG)	Inaktivierte Viren Zucht auf diploiden Humanzellen (HDC)	Neomycin (Spur), Phenolrot (Spur), Humanalbumin
	Rabipur [®] (Berna Biotech AG)	Inaktivierte Viren Zucht auf Hühnerfibroblasten	Polygeline Neomycin (Spur), Chlortetracyclin (Spur), Amphotericin B (Spur), Hühnereiweiss (Spur)
Passive Immunisierung (post-expositionell)	Berirab [®] (ZLB Behring AG)	Tollwut Ig 150 IE/ml Kälte-Äthanolfraktionierung	Glycin

^a Stand 3. Quartal 2004

^b vgl. Fachinformationen

^c bis 2005 (Herbst?) nicht im Handel

Die Impfstoffe zur aktiven Immunisierung enthalten inaktivierte, in Zellen kultivierte, lyophilisierte Tollwutviren [1]. Impfstoffe aus Zellkultur sind äquivalent bezüglich Immunogenität und können sich in einer Impfsreihe gegenseitig ersetzen [40]. Die Injektion soll immer i.m. in den Deltoideus erfolgen, bei Kleinkindern in den anterolateralen Oberschenkel. Der Glutäus ist als Injektionsort wegen verminderter Immunogenität ungeeignet [41]. Eine Einzeldosis (in der Schweiz 1,0 ml) entspricht einer biologischen Aktivität von $\geq 2,5$ IE/ml [1]. Ein alternativer Weg ist die intradermale Injektion [42]. Für die Routine wird dieser Weg nicht empfohlen, weil die Verabreichung schwierig ist, keine geeignete Packungsform vorliegt [1], Chloroquin und andere Malariamittel sowie Langzeit-Behandlung mit Prednisolon den Erfolg der intradermalen Impfung beeinträchtigen können [43–45] und der Langzeit-Erfolg nicht gesichert ist [43]. Etwa 3 Wochen nach der dritten Dosis erzielte die intradermale Impfung bei 144 Reisenden in Australien eine Serokonversion von 98% und mittlere Antikörpertiter von 7 IE/ml [43].

Zu Lagerung und Haltbarkeit sind die Vorschriften der Hersteller zu beachten. Wegen der Gefahr, die Kühlkette zu unterbrechen, wird davon abgeraten, Impfstoffe im Reisegepäck ins Ausland mitzunehmen. Im Ausland werden zum Teil andere Produkte als in der Schweiz verwendet. Speziell gewarnt werden muss vor Nervengewebs-Impfstoffen, die in vielen tropischen und subtropischen Ländern gebräuchlich, aber weder bezüglich Wirksamkeit noch Sicherheit (neuromuskuläre Erscheinungen) akzeptabel sind [8, 44]. In manchen tropischen und subtropischen Gebieten ist der Nachschub mit humanen oder equinen Tollwut-Ig nicht gewährleistet, wie tragisch endende Fälle zeigen [46].

PRÄEXPOSITIONELLE IMPFUNG

Die präexpositionelle Tollwutimpfung schützt vor Tollwut nach inapperzepter Exposition und vereinfacht die postexpositionellen Massnahmen. Dennoch sollten sich auch präexpositionell Geimpfte des Tollwutrisikos bewusst sein. Nach einer Exposition ist die Wunde umgehend gründlich zu waschen und zu desinfizieren (Seife und Desinfektionsmittel mitnehmen!), und es ist so schnell wie möglich ein Arzt zur Auffrischimpfung aufzusuchen (Impfausweis mitnehmen!).

Die präexpositionelle Impfung ist eine Indikationsimpfung (Tabelle 2). Für die Indikation ist zwischen Gebieten ohne und mit terrestrischer Tollwut zu unterscheiden.

In Gebieten **ohne terrestrische Tollwut** (ungeachtet der Tollwut bei Fledermäusen) ist die präexpositionelle Impfung folgenden Personengruppen empfohlen:

- Tierärzte inkl. Studenten, tierärztliche Praxisassistenten, Tierpfleger, Tierhändler und Tierseuchenpolizisten, die Umgang mit Import-Säugetieren oder Tieren unbekannter Herkunft haben.
- Fledermaus-Forscher, -Schützer und -Liebhaber, ferner Personen, die beruflich oder in der Freizeit mehr als einmal jährlich mit Fledermäusen körperlichen Kontakt haben. Für Bewohner von Häusern, in denen Fledermäuse Unterschlupf finden, ist die präexpositionelle Impfung wegen des äusserst geringen Risikos nicht erforderlich. Die Anwohner sollten sich hingegen über Tollwut-Risiken informieren können (Internet-Adressen in Anhang).
- Laborpersonal in Labors mit Tollwut-Diagnostik (mässiges

Tabelle 2: **Präexpositionelle Tollwutimpfung: Indikationen, Durchführung und Erfolgskontrollen**, nach [1, 8, 47]

Betroffene Personen	Risiko und Exposition	Impfungen und Nachkontrollen
Personal in Forschungs- und Produktions-Laboratorien	Hoch, oft inapperzept (Aerosol)	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Mt. Serokontrollen 2 Wochen nach der 3. und 4. Impfdosis ^b , danach alle 6 Mt. Booster bei tiefem Titer ^c
Personal in Tollwutdiagnostik-Laboratorien, Wildhüter, Tierpfleger, ... ^e in enzootischen Gebieten	Mässig, apperzept (Biss, Verletzung) oder inapperzept	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Mt. Serokontrollen 2 Wochen nach der 3. und 4. Impfdosis, danach alle 2 Jahre. Booster bei tiefem Titer ^c
Tierärzte, Fledermausliebhaber, ... ^e in Gebieten ohne terrestrische Tollwut	Gering, meist apperzept selten inapperzept (Fledermaus)	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Mt. Dann Booster alle 2–5 Jahre, <i>oder</i> (falls machbar) Serokontrollen alle 2–10 Jahre und Booster bei tiefem Titer ^c
Reisen und längere Aufenthalte in enzootischen Gebieten	Gering, meist apperzept selten inapperzept (Fledermaus)	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Mt. (oder später) ^d
Übrige Bevölkerung	Minim	Keine

^a Impfschema: 3 Dosen i.m. an den Tagen 0, 7 und 28 (oder 21).

^b Weitere Impfdosen und Serokontrollen alle 1–2 Wochen, solange bis der Grenztiter überschritten wird.

^c «Hohe» Titer können von Labor zu Labor variieren. Hingegen sind «tiefe» Titer im Tollwut-Serumneutralisationstest (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT) standardisiert: der Grenztiter ist 0,5 IE/ml.

^d Die Primovakzination vermittelt einen Grundschutz, welcher bei einem tollwutverdächtigen Kontakt möglichst schnell durch zwei weitere Impfdosen an den Tagen 0 und 3 nach Exposition mit hochwertigen Impfstoffen aufgefrischt werden muss.

Auf weitere Booster alle 2–5 Jahre wird in der Reisemedizin aus Gründen der Verhältnismässigkeit verzichtet, doch können solche im Individualfall wie bei anderen Gruppen durchgeführt werden. Titerbestimmungen erfolgen ebenfalls nur in Ausnahmefällen. Reisende sind darüber zu informieren, dass der Zugang zu hochwertigen Impfstoffen und Ig nicht überall gesichert ist. Als hochwertig gelten Impfstoffe aus Zucht auf humanen diploiden Zellen (HDC), Vogelzellen (purified and concentrated duck embryo rabies vaccine, purified chick embryo cell rabies vaccine) und Affenzellen (adsorbed rhesus diploid cell rabies vaccine, purified vero cell rabies vaccine). Als hochwertig gelten Tollwut-Ig humaner Herkunft und gereinigte, mit Pepsin angedaute Tollwut-Ig vom Pferd. Diese Produkte sind teilweise nur in grösseren Städten verfügbar.

^e Siehe Text

Risiko; Serologie, Histologie, Pathologie), Forschungs-labors oder Impfstoff-Produktionslabors (hohes Risiko).

In Gebieten **mit terrestrischer Tollwut** ist die präexpositionelle Impfung zusätzlich folgenden Gruppen empfohlen:

- Berufliche Tierkontakte, zusätzlich zu den oben genannten Berufsgruppen: Wildhüter, Tier-Präparatoren, Waldarbeiter, Förster, Jäger, Schlachthofpersonal. Für Landwirte und Personen, die Gross- oder Kleinvieh hobby-mässig halten, ist die präexpositionelle Impfung in der Regel nicht empfohlen. Hingegen ist die postexpositionelle Prophylaxe bei «Tollwut im Stall» wichtig [48].
- Medizinisches Personal, das in Gebieten mit Hundetollwut Patienten mit Tollwutverdacht oder bestätigter Tollwut betreut (Intensivpflegestationen, neurologische Spitalabteilungen) [25, 33, 34, 49].
- Reisende [8, 10, 50–53] wie folgt:
 - bei hohem Individualrisiko (unabhängig von der Dauer des Aufenthalts im Enzootiegebiet), z. B. Rucksacktouristen und Abenteuerreisende in entlegenen Gebieten, Velofahrer, Motorradfahrer und Forscher, die Höhlen mit grossen Fledermauskolonien besuchen;
 - bei Aufhalten von >4 Wochen in Gebieten mit Hundetollwut z.B. Südasien, Lateinamerika, Afrika (<http://www.bag.admin.ch/infekt/reise/d/index.htm>);
 - generell bei Langzeitaufhalten (Dauer >3 Monate) in Enzootiegebieten. Neben Reisenden betrifft dies

vor allem Mitarbeiter von Organisationen der Entwicklungszusammenarbeit und deren Kinder.

Die Besprechung des Tollwutrisikos ist Teil der Reiseberatung. Für die Beratung wichtig, jedoch für die Indikation nicht ausschlaggebend, ist die Verfügbarkeit hochwertiger Produkte vor Ort (Impfstoffe, Immunglobuline).

Die Primovakzination vermittelt einen Grundschutz, welcher bei einem tollwutverdächtigen Kontakt möglichst schnell durch zwei weitere Impfdosen an den Tagen 0 und 3 nach Exposition mit hochwertigen Impfstoffen aufgefrischt werden muss.

Auf weitere Booster alle 2–5 Jahre wird in der Reisemedizin aus Gründen der Verhältnismässigkeit verzichtet, doch können solche im Individualfall wie bei anderen Gruppen durchgeführt werden. Titerbestimmungen erfolgen ebenfalls nur in Ausnahmefällen. Reisende sind darüber zu informieren, dass der Zugang zu hochwertigen Impfstoffen und Ig nicht überall gesichert ist. Als hochwertig gelten Impfstoffe aus Zucht auf humanen diploiden Zellen (HDC), Vogelzellen (*purified and concentrated duck embryo rabies vaccine, purified chick embryo cell rabies vaccine*) oder Affenzellen (*adsorbed rhesus diploid cell rabies vaccine, purified vero cell rabies vaccine*). Als hochwertig gelten Tollwut-Ig humaner Herkunft und gereinigte, mit Pepsin angedaute Tollwut-Ig vom Pferd. Diese Produkte sind teilweise nur in grösseren Städten verfügbar.

Impfschema. Die präexpositionelle Tollwutimpfung besteht aus vier intramuskulären Dosen: drei zur Primovakzination an den Tagen 0, 7 und 28 (oder 21) und einer vierten Dosis zur Boosterung nach 12 Monaten [1].

Impfschutz. Nahezu 100% aller präexpositionell Geimpften serokonvertieren nach der Primovakzination [47]. Neutralisierende Antikörper erscheinen erstmals an den Tagen 7–10. Nach vier Dosen (Grundimmunisierung plus Boosterung) sind Antikörper während 2–10 Jahren nachweisbar [1, 8, 47]. Für diesen jahrelangen Schutz ist die 4. Dosis unerlässlich. Als schützend gelten Titer >0,5 IE/ml im Tollwut-Serumneutralisationstest (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT) [47]. Die präexpositionelle Impfung schützt zuverlässig, aber nicht vollständig und nicht lebenslang vor Tollwut. Ein adäquat geimpfter Laborant mit dokumentiertem protektivem Antikörpertiter etwa 5 Monate vor Erkrankungsbeginn ist nach massiver unbemerkter Aerosolexposition im Labor an Tollwut erkrankt; er hat überlebt, allerdings mit Spätfolgen [30].

Auffrischimpfungen und Serokontrollen. Im Idealfall (wenn das Referenzlabor den Grenztiter adaptieren kann) erlaubt die Höhe der Antikörpertiter 14 Tage nach der 4. Impfdosis eine Vorhersage über den Impfschutz in den zukünftigen 10 Jahren [47]. Im Übrigen richtet sich die Kadenz der Boosterungen oder Serokontrollen nach dem Risiko (Tabelle 2). Boosterungen oder Serokontrollen sind in der Regel alle 2–5 Jahre angezeigt [1, 47].

Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen. Zu produktespezifischen Angaben sind die Packungsbeilagen der Hersteller zu konsultieren. Kontraindikationen für die präexpositionelle Impfung sind schwere allergische Reaktionen (z.B. Anaphylaxie) auf einen Impfstoffbestandteil oder nach einer früheren Impfung. Bei Unverträglichkeit auf eine Komponente oder ein Produkt soll wenn möglich auf ein anderes Produkt ausgewichen werden [1]. Bei Allergie auf Geflügel-Eiweiss sind Impfstoffe auf der Basis diploider Humanzellen anzuwenden. Für die präexpositionelle Impfung in der Schwangerschaft sind Nutzen und Risiken individuell abzuwägen.

Kortikosteroide und andere immunsuppressive Medikamente können den Impferfolg beeinträchtigen, Malaria-mittel insbesondere denjenigen nach intradermaler Applikation [45, 54]. Besteht bei immunsupprimierten Personen Zweifel über den Impferfolg, ist eine Serokontrolle angezeigt [8]. Bei niedrigem Titer sind im Rhythmus von 14 Tagen Impfungen und Serokontrollen angezeigt, solange bis der Grenztiter von 0,5 IE/ml im RFFIT überschritten ist.

Unerwünschte Impferscheinungen. Nach Impfstoffen aus Zellkultur berichten 5–70% der Geimpften über

Schmerz, Rötung, Schwellung oder Pruritus am Injektionsort, 5–40% über allgemeine Beschwerden wie Kopfweg, Nausea, Schwindel oder Gliederschmerzen, und 1–4% haben Fieber (>37° C) [1, 8, 40, 55–57]. Es gibt gelegentlich Immunkomplex-artige Reaktionen 3–13 Tage nach Auffrischimpfung [58]. Diese sind möglicherweise auf durch (β-Propiolacton verändertes humanes Serumalbumin zurückzuführen (β-Propiolacton wird zur Inaktivierung von Tollwutviren aus Kultur auf humanen, diploiden Zellen verwendet) [54, 56]. Auch equine Produkte können serumkrankheitsähnliche Reaktionen auslösen [59]. Ausserordentlich selten (<1:1 Million) wurde über Fälle von postvakzinalen Guillain-Barré-Syndrom berichtet [60].

POSTEXPOSITIONELLE PROPHYLAXE (PEP)

1. Risikobeurteilung (Abbildung 1)

Für eine aktive und passive Immunisierung ist es nie zu spät, auch wenn die Exposition Tage, Wochen, oder gar Monate zurückliegt (zur Inkubationszeit siehe unten), solange beim Patienten keine Symptome der Tollwut vorliegen. Das Vorgehen im Einzelfall richtet sich nach der Bewertung des Risikos aufgrund der Angaben, die der Patient oder seine Angehörigen machen. Einzelheiten zu folgenden vier Punkten erleichtern die Risikoevaluation [61, 62]:

1.1 Geographie. Von Bedeutung ist die enzootische Situation. Ist das Gebiet frei von terrestrischer Tollwut? Kommt Hundetollwut vor?

1.2 Quelle. Ausschlaggebend ist die Wahrscheinlichkeit einer Exposition mit einer Tollwutviren enthaltenden Quelle (tollwütiges Tier, kontaminiertes Material) oder ob eine solche sicher ausgeschlossen werden kann:

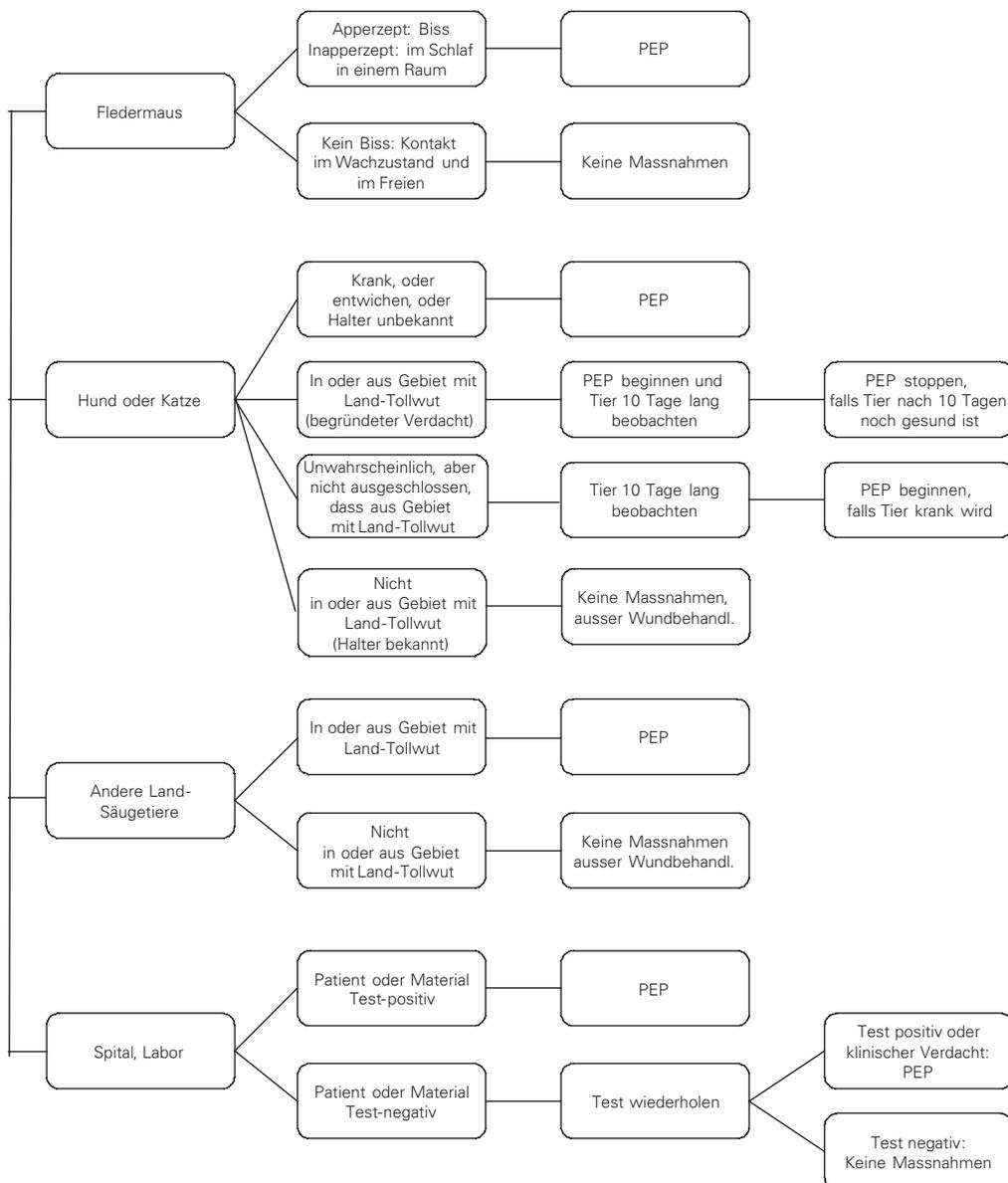
Fledermäuse. Fledermaus-Tollwut kommt weltweit in Betracht. Inapperzepte Bissverletzungen sind vor allem im Schlaf in geschlossenen Räumen oder bei Personen anzunehmen, die nicht imstande sind, verlässliche Angaben zur Exposition zu machen, etwa kleine Kinder oder behinderte Personen.

Hunde oder Katzen. Tollwut kommt in Betracht bei Hunden oder Katzen in oder aus Gegenden mit terrestrischer Tollwut, besonders herrenlosen und ungeimpften Tieren und erfordert eine genaue Abklärung. Wichtige Fragen sind: War das Tier in den letzten 12 Monaten in einem Gebiet mit terrestrischer Tollwut? Stammt es aus einem Gebiet mit terrestrischer Tollwut? Ist es geimpft? Liegen die Impfdokumente vor? War die Exposition provoziert oder unprovociert? Liegt beim Tier eine neurologische Erkrankung oder eine kürzlich eingetretene Verhaltensänderung vor? Ist das Tier entwichen?

Andere terrestrische Säugetiere. Die Fuchstollwut wird lokal von Tier zu Tier übertragen. Innerhalb von Fuchspopulationen beträgt die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Tollwut 20 bis 40 Kilometer pro Jahr. Weitere terrestrische Säugetiere können betroffen sein (Marder, Dachshund usw.). Solange die Schweiz frei von terrestrischer Tollwut ist, kann davon ausgegangen werden, dass Expositionen durch terrestrische Wildtiere in den zentralen Landesteilen kein Tollwutrisiko beinhalten. In den grenznahen Landesteilen soll sich der behandelnde Arzt jedoch vergewissern, dass ein Band von 50 km Tiefe zum Nachbarland tollwutfrei ist (<http://www.who-rabies-bulletin.org>). Dieser Sicherheitsabstand ist damit begründet, dass der Aktions-

radius frei lebender Tiere begrenzt ist und Krankheitsüberwachung eine Ausdehnung der Tollwut aus noch bestehenden Endemiegebieten im Ausland mit einer Verzögerung von Monaten erfassen wird. Im Zweifelsfall ist die Tollwutzentrale zu kontaktieren. Obwohl nicht völlig ausgeschlossen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass ein durch den Menschen aus Endemiegebieten importiertes tollwutinfiziertes Wildtier ausgesetzt wird oder dass Wildtiere von einem ausgesetzten importierten und infizierten Haustier (Hund, Katze) infiziert werden. Dass Fledermäuse in Europa Tollwut auf Land-Säugetiere übertragen, die dann ihrerseits Menschen infizieren, ist als ein bislang nicht beobachtetes Restrisiko anzusehen.

Abbildung 1: **Risikoevaluation und Vorgehen bei Tollwutexposition (Grade II-III nach WHO). Einzelheiten im Text.**



Patienten oder Materialien. Wichtige Fragen sind: Wird eine Infektion der Quelle vermutet oder ist sie laborbestätigt? (z.B. Nervengewebe von einem tollwutverdächtigen oder tollwütigen Tier, Arbeit mit virushaltigen Materialien). Handelt es sich bei der Exposition um die Inhalation eines (konzentrierten) Aerosols, den Kontakt von Speichel mit Mukosa oder um eine akzidentelle, perkutane Verletzung?

1.3 Expositionsgrad. Die WHO unterscheidet drei Grade der Exposition [1]:

- I Berühren oder Füttern von Tieren, Lecken der intakten Haut,
- II Oberflächliche Hautläsionen ohne Blutung, Lecken von lädiertes Haut,
- III Perkutane Biss- oder Kratzwunden, Speichelauftrag auf Schleimhäute beim Lecken.

Bei zuverlässiger Anamnese gilt Grad I nicht als Exposition. Bei Kindern kann die Anamnese schwierig sein. Zudem besteht bei kleinen Kindern die Möglichkeit, dass Speichel tierischer Herkunft mit den Händen in den Mund oder in die Augen gelangt. Bei Unklarheit ist der nächst höhere Grad anzunehmen.

1.4 Exponierte Person. Wichtige Fragen sind: Wann hat die Exposition stattgefunden? Ist die exponierte Person gegen Tollwut geimpft? Liegen Impfdokumente und serologische Untersuchungsergebnisse vor? Welches sind die bisher durchgeführten Massnahmen?

Die Risikobeurteilung ändert sich mit dem Stand der Erkenntnisse, etwa wenn neue Laborresultate eintreffen oder ein gesund erscheinendes Tier krank wird. Auch die epidemiologische Lage ändert sich; deshalb sind dazu aktuelle Informationen einzuholen (Adressen im Anhang).

2. Indikationen für eine PEP

Grundsätzlich gilt die Verhältnismässigkeit, das heisst, der Aufwand für eine PEP sollte durch das Risiko gerechtfertigt sein. Postexpositionelle Wundbehandlung ist nach jeder Verletzung durch ein potenziell Tollwutvirus übertragendes Tier angezeigt. Die aktive, postexpositionelle Impfung und, bei Personen ohne vollständige präexpositionelle Impfung, eine gleichzeitige, passive Immunisierung sind angezeigt, wenn eine Exposition der Grade II oder III nach WHO stattgefunden hat (Abbildung 1):

- durch ein terrestrisches **Säugetier in oder aus einem enzootischen Gebiet** (zu Ausnahmen betreffend Hunde und Katzen siehe unten);
- durch eine **Fledermaus**: alle auch noch so geringfügigen, wahrgenommenen Bisse [63], ferner bei inapperezepten Begegnungen im Innern von Gebäuden: wenn Personen aus dem Schlaf erwachen und eine (lebende, kranke oder tote) Fledermaus vorfinden;

- durch **Patienten**, bei denen Tollwutverdacht besteht oder bei denen Tollwut laborbestätigt ist,
- durch **virushaltige Materialien** in Labors,
- durch direkten oder indirekten Kontakt (offene Wunden, Schleimhäute) mit lebenden attenuierten **Impfviren** aus Impfstoffkapseln von Ködern.

Bei **Hunden und Katzen** ist wegen der vorhersehbaren Virus-Ausscheidung eine Sonderregelung möglich. Folgende Situationen sind zu unterscheiden:

- a) auf das exponierende Tier kann **nicht zurückgegriffen** werden oder eine zuverlässige Beobachtung ist nicht sicherzustellen: immer **PEP**.
- b) das exponierende Tier ist **krank oder** hat sich in den letzten 12 Monaten in einem **Gebiet mit terrestrischer Tollwut** aufgehalten: immer **PEP**. Das Tier ist umgehend von einem Tierarzt zu untersuchen und während mindestens 10 Tagen zuverlässig zu beobachten mit abschliessender Kontrolle beim Tierarzt. Falls sich während den 10 Tagen nach Exposition ein klinischer Tollwutverdacht ergibt, muss das Tier eingeschläfert werden und labordiagnostisch auf Tollwut untersucht werden. Tollwutverdächtige Tiere müssen in jeden Fall sofort dem Kantonstierarzt gemeldet werden, und tote Tiere sind umgehend durch die Tollwutzentrale untersuchen zu lassen.
- c) das Tier ist **gesund und ...**
 - es besteht der begründete Verdacht, dass sich das Tier in den letzten 12 Monaten in einem **Gebiet mit terrestrischer Tollwut** aufgehalten hat: **PEP**. Tier von einem Tierarzt untersuchen lassen und 10 Tage lang zuverlässig beobachten mit abschliessender Kontrolle beim Tierarzt. Wenn das Tier gesund bleibt, Abbruch der Behandlung;
 - ein Aufenthalt in den letzten 12 Monaten in einem **Gebiet mit terrestrischer Tollwut** ist unwahrscheinlich, kann aber **nicht ausgeschlossen** werden: Tier 10 Tage lang **beobachten** mit abschliessender Kontrolle beim Tierarzt. Wenn Tier erkrankt: PEP;
 - das Tier hat sich in den letzten 12 Monaten **nicht** in einem **Gebiet mit terrestrischer Tollwut** aufgehalten: ausser Wundbehandlung und gegebenenfalls Tetanusprophylaxe **keine** weiteren Massnahmen. Dies gilt auch bei schweren Hundebiss-Verletzungen an Kopf und Hals und bei kleinen Kindern.

3. Durchführung der PEP

PEP umfasst Wundbehandlung, postexpositionelle aktive Immunisierung und gegebenenfalls simultane passive Immunisierung mit Tollwut-Ig [1, 8]. Ohne PEP beträgt das Tollwutrisiko nach Biss durch ein tollwütiges Tier 5–80%, nach Kratzverletzungen 0,1–1% [64]. Aus ethischen Gründen ist es nicht möglich, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der postexpositionellen Impfung und der passiven Immunisierung in randomisierten Doppel-

blindstudien zu prüfen. Millionenfache Anwendung hat jedoch gezeigt, dass PEP, wenn rasch und richtig durchgeführt, sicher und äusserst wirksam ist, und die Versagerquote lediglich 1/Million PEP beträgt [1]. Fast alle Versager sind auf schwere Verletzungen am Kopf oder Unterlassungen (keine Wundbehandlung, keine Ig) zurückzuführen [1, 46].

3.1 Wundbehandlung. Sie besteht darin, alle Verletzungen sofort und gründlich mit Wasser und Seife auszuwaschen, auch Wundtaschen. Anschliessend ist mit Desinfektionsmittel gründlich zu spülen. Empfohlen ist Jod-Povidon-Lösung [8] (in der Schweiz u.a. als Betadine®, Braunol®, Destrobac®, Intersept® oder Jodoplex® erhältlich). Tierexperimente haben gezeigt, dass Wundbehandlung das Tollwutrisiko markant reduziert [8]. Tiefe Wunden sind chirurgisch zu versorgen, aber nach Möglichkeit nicht zu nähen. Zur Tetanusprophylaxe siehe die Supplementa VIII (Impfplan) und V (passive Immunisierung).

3.2 Aktive, postexpositionelle Impfung (Tabelle 3 und Abbildung 2). Ungeimpfte und unvollständig Geimpfte (<3 Dosen, keine Impfdokumente) benötigen eine komplette postexpositionelle Serie. Sie besteht aus 5 Dosen an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 30 (Schema 1-1-1-1-1). Die Dosis ist für Kinder und Erwachsene gleich. Eine Verdopplung der ersten Dosis (je 1 Einzeldosis in den rechten und linken Deltoidmuskel am Tag 0) (Schema 2-1-1-1-1) kann angezeigt sein, wenn Tollwut-Ig vor der aktiven Impfung gegeben wurden, bei Immunschwäche, bei schweren Wunden am Kopf, wenn die Exposition >48 Stunden zurückliegt oder wenn Tollwut-Ig nicht verfügbar sind [41]. Bei beiden Schemata ist eine Serokontrolle am Tag 21 angezeigt. Das Impfschema muss auch bei genügendem Titer immer zu Ende geführt werden. Wurde mit der Impfung im Ausland begonnen, mit einem Produkt, dessen Wirksamkeit nicht bekannt ist, wird mit Schema 1-1-1-1-1 wie bei Ungeimpften geimpft. Bei ungenügendem Titer wird wöchentlich getestet und solange

geimpft, bis ein Titer im RFFIT den Wert von 0,5 IE/ml erreicht. Wegen der Gefahr der Interferenz zwischen aktiver und passiver Immunisierung wird von einem verkürzten Impf-Schema (2-1-1: Doppeldosis am Tag 0, Einzeldosis an den Tagen 7 und 21) abgeraten [41, 59, 65].

Vollständig präexpositionell Geimpfte (≥3 Dosen eines Produkts aus Zellkultur) oder Personen mit adäquaten Antikörper-Titern (>0,5 IE/ml im RFFIT nach der letzten Impfung) benötigen lediglich eine postexpositionelle Auffrischimpfung mit 2 Dosen an den Tagen 0 und 3 (2 Dosen erzielen höhere Titer als 1 Dosis [40]). Eine Serokontrolle am Tag 14 ist angezeigt.

3.3 Passive Immunisierung mit Tollwut-Ig. *Ungeimpfte und Teilgeimpfte benötigen mit der aktiven Impfung umgehend auch eine passive Immunisierung mit Tollwut-Ig, in der Regel gleichzeitig mit der ersten postexpositionellen Impfdosis [1].*

Keine Tollwut-Ig benötigen [1, 8]:

- vollständig Geimpfte (≥3 Dosen),
 - wenn der Beginn der aktiven Impfung >1 Woche zurückliegt,
 - Personen mit dokumentiertem Antikörper-Titer >0,5 IE/ml.
- Wenn nicht unmittelbar verfügbar, können Tollwut-Ig bis zum Tag 7 nach Impfbeginn verabreicht werden, danach besteht das Risiko, dass die passive Immunisierung den Erfolg der aktiven Immunisierung beeinträchtigt [8, 66].

Die empfohlene Dosis ist für humane Tollwut-Ig einmalig 20 IE/kg KG [8]. Für equine, im Ausland angewendete Produkte (zurzeit in der Schweiz nicht verfügbar) ist die Dosis 40 IE/kg KG. Wenn anatomisch möglich, wird das ganze Volumen in, um und unter die Verletzung infiltriert. Bei Verletzung des Fingers ist die Fingerbasis zu infiltrieren. Reicht das Volumen für die Versorgung grosser Wunden nicht aus, wird mit NaCl verdünnt [66, 67]. Verbleibendes Volumen wird i.m. verabreicht, in den zur Impfung kontralateralen Deltoid oder in den Oberschenkel, nicht aber intraglutäal [8]. Bei Exposition der Schleim-

Tabelle 3: **Standard-Schema für die postexpositionelle, aktive Impfung gegen Tollwut.**

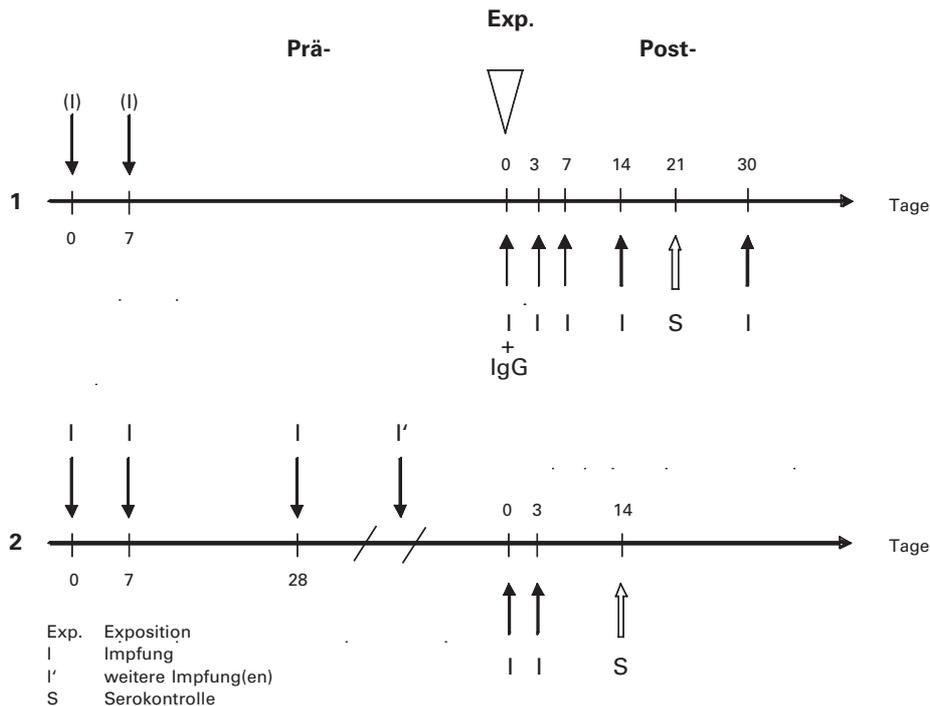
Anwendung	Impfschema	Weitere Massnahmen
Vollständig geimpft ^a	2 × 1 Dosis i.m. an den Tagen 0 und 3	Serokontrolle am Tag 14, allenfalls weitere Impfungen und Serokontrollen 1×/Woche, bis Titer 0,5 IE /ml übersteigt.
Ungeimpft/teilgeimpft ^b	5 × 1 Dosis i.m. an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 30	Serokontrolle an Tag 21, allenfalls weitere Impfungen und Serokontrollen 1×/Woche, bis Titer 0,5 IE /ml übersteigt; Die 5. Dosis am Tag 30 ist in jedem Fall angezeigt. <i>Immer simultan humane Tollwut-Ig am Tag 0: 1x 20 IE /kg KG^c, möglichst um die Wunde, restliche Menge im kontralateralen Deltoid oder anterolateralen Oberschenkel i.m.</i>

^a Präexpositionelle (≥3 Dosen) oder postexpositionelle (5 Dosen) Impfung mit einem in der Schweiz zugelassenen oder äquivalenten Impfstoff, oder Impfung mit jeglichem Tollwut-Impfstoff, wenn postvakzinal adäquate Antikörpertiter dokumentiert sind.

^b <3 Dosen.

^c Equine Ig: 40 IE/kg KG.

Abbildung 2: **Postexpositionelles Impfschema für 1) ungeimpfte/unvollständig geimpfte und 2) präexpositionell vollständig geimpfte Personen**



haut oder ohne sichtbare Wunde ist das ganze Volumen analog i.m. zu verabreichen. Tollwut-Ig vermitteln einen raschen, aber kurzlebigen Schutz, der die Zeit bis zur aktiven Serokonversion überbrückt. Die Halbwertszeit der Tollwut-Ig beträgt 3 Wochen [68].

Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen. Es gibt keine Kontraindikationen gegen postexpositionelle Tollwut-Immunsierung [1]. Auch in der Schwangerschaft ist postexpositionelle Immunsierung möglich [69]. Zur Behandlung einer seltenen Anaphylaxie oder schweren allergischen Reaktion nach früherer Impfung sollten Adrenalin und ein Beatmungsbeutel verfügbar sein. Erste Hilfe und Wiederbelebung werden nach den Empfehlungen des Swiss Resuscitation Council geleistet [70]. Der initiale Adrenalinbolus (wenn möglich durch eine Leitung mit Infusionslösung) beträgt für Erwachsene 50–100 µg i.v., für Kinder 10 µg/kg KG i.v. [71].

Zu **Umgebungsmassnahmen** siehe den entsprechenden Abschnitt unter Tollwutverdacht.

VORGEHEN BEI TOLLWUTVERDACHT

Klinik. Tollwutviren wandern, wenn in peripheren Nerven angelangt, mit einer Geschwindigkeit von 10–100 mm/Tag zum Gehirn [64, 75]. Die Inkubationszeit dauert üblicherweise 20–60 Tage, im Extremfall Jahre [44, 72].

Die Tollwut ist durch ein langes, stummes Intervall zwischen Exposition und Krankheitsbeginn und durch kurze, progrediente Krankheit charakterisiert, die praktisch immer tödlich endet. Abgesehen von Parästhesien an der Bissstelle ist das Prodromalstadium unspezifisch. Erste Zeichen einer Enzephalitis («enzephalitische Tollwut») sind Verstimmung, Lethargie und Erregbarkeit (einschliesslich Hydrophobie, Aerophobie), später folgen Konvulsionen. Erste Zeichen einer «paralytischen Tollwut» sind Lähmungen. Bei jeder akuten, progredienten, neurologischen Erkrankung ist möglichst früh an Tollwut zu denken [4, 64], insbesondere auch, um die Exposition des Pflegepersonals und der Angehörigen zu reduzieren. Eine wichtige Differentialdiagnose der Tollwut ist das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) [64]. Zum Management von Tollwut-Patienten wird auf die Arbeit von Jackson et al. [73] verwiesen.

Labordiagnostik. Es gibt bislang keine Tests zum Nachweis einer inkubierenden Infektion [1]. Eine Serokonversion kann erst bei fortgeschrittener Klinik festgestellt werden. Eine einzelne Labor-Untersuchung ist bei tollwutverdächtiger Klinik ungenügend; es sind mindestens zwei zu verschiedenen Zeitpunkten entnommene Proben zu testen [4, 64]. Der zeitliche Abstand der Proben ist nicht definiert, empfohlen sind 3–7 Tage. Mögliche Proben sind Speichel (für RT-PCR: Sensitivität 30%, oder für Virusisolation in Zellkultur: Sensitivität 30–60%), Ganzhaut-Stanzbiopsien vom Haaransatz des Nackens (für

Antigennachweis mit direkter Immunfluoreszenz und Virusisolation: Sensitivität 60–80%), Serum (für Antikörpernachweis, Sensitivität 30–60%) und Liquor (für Antikörpernachweis und Virusisolation: Sensitivität 20–40%) [4, 74]. Haut- und Speichelproben können bereits ab Tag 4–5 nach Krankheitsbeginn positiv reagieren [44, 74,] kurz darauf (ab Tag 5–8) können Antikörper im Serum und noch später (ab Tag 9–16) im Liquor nachweisbar werden [44, 64, 74]. Das Kompetenzzentrum für die Tollwutdiagnostik ist die Schweizerische Tollwutzentrale (Anhang). Sie empfiehlt als Standard die Untersuchung von Speichel- und Serumproben und wenn möglich einer Haut- oder Hirnbiopsie.

Die postmortale Diagnostik stützt sich auf die Untersuchung des Hirnstamms mittels direktem Fluoreszenz-Antikörpertest (DFA) [4]. Dazu braucht es frisches, unfixiertes Hirngewebe [4]. Der DFA-Test hat einen negativen prädiktiven Wert von nahezu 100% [4].

Umgebungsmassnahmen. Für Tollwutverdacht beim Menschen besteht eine Meldepflicht für den diagnostizierenden Arzt an den Kantonsarzt (innert 24 Stunden). Auch für die Suche nach exponierten Personen hat der behandelnde Arzt den Kantonsarzt zu informieren. Zusammen mit dem Kantonstierarzt und dem BAG koordiniert dieser die Suche nach betroffenen Personen und Tieren im In- und Ausland. Suchaktionen nach Exponierten können aufwändig sein. Die Zahl der Kontaktnahmen liegt im Durchschnitt bei 50 pro Patient, mit Extremwerten bis zu 290 pro Patient, wenn die Verdachtsdiagnose spät gestellt wird [25, 49, 74]. Im Spital ist der Patient zu isolieren, sobald der Verdacht auf Tollwut besteht. Das exponierte Personal ist frühzeitig zu informieren und zu registrieren [34]. Aktive und passive Immunisierung des Betreuungspersonals ist angezeigt, wenn die Diagnose Tollwut laborgesichert ist.

ANHANG: ADRESSEN

Aktuelle epidemiologische Lage

Weltgesundheitsorganisation (WHO) über Rabies
www.who.int/emc/diseases/zoo/rabies.html oder
<http://www.who.int/GlobalAtlas/home.asp>

Rabies Bulletin für Europa
<http://www.who-rabies-bulletin.org>

Tollwut in der Schweiz
http://www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss_Rabies_Center/swiss_rabies_center.html

Tollwutempfehlungen für Reisende
<http://www.safetravel.ch>

Labordiagnostik

Schweizerische Tollwutzentrale, Länggassstrasse 122,
3012 Bern,
www.cx.unibe.ch/ivv/Swiss_Rabies_Center/swiss_rabies_center.html
Tel. 031 631 23 78, Fax 031 631 25 34.

Fledermäuse

Stiftung Fledermausschutz, c/o Zoo Zürich, Zürichbergstrasse 221, 8044 Zürich
Tel. 01 254 26 80, Fax 01 254 26 81
E-Mail: fledermaus@zoo.ch
<http://www.fledermausschutz.ch>

Centre de coordination ouest pour l'étude et la protection des chauves-souris
Case postale 6434, CH-1211 Genève 6, Suisse
Tél. +41 22 418 63 47, Fax +41 22 418 63 01
e-mail: chauves-souris.mhng@ville-ge.ch,
www.ville-ge.ch/musinfo/mhng/cco

Produkte

Berna Biotech AG, Rehhagstrasse 79, CH-3018 Bern und Auberg 6, CH-4051 Basel
Tel. 061 270 80 20, Fax 061 270 80 21
E-Mail: info@bernabiotech.com
www.bernabiotech.ch

Pro Vaccine AG, Lindenstrasse 12, CH-6341 Baar/Zug
Tel. 041 769 10 00, Fax 041 769 10 07
E-Mail: info@provaccine.ch
<http://www.provaccine.ch>

ZLB Behring AG, Herostrasse 7, CH-8048 Zürich
Tel. 01 434 25 66/93, Fax 01 434 26 65
E-Mail: info@zlb.com
www.zlbbehring.ch

LITERATUR

1. World Health Organisation. Rabies vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiologic Record* 2002; 77: 109–19.
2. Hanna JN, Carney IK, Smith GA and al e. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period. *Med J Aust* 2000; 172: 597–9.
3. Müller WW. Review of reported rabies case data in Europe to the WHO collaborating centre Tübingen from 1977 to 2000. *Rabies Bulletin Europe* 2000; 4: 11–9.
4. Rupprecht CE, Hanlon CA and Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Inf Dis* 2002; 2: 327–43.
5. World Health Organisation. World survey of rabies no 35 for the year 1999. WHO unpubl doc 2002; WHO/CDS/CSR/EPH/2002. 10: 1–25.
6. Zanoni RG, Kappeler A, Müller UM and al e. [Rabies-free status of Switzerland following 30 years of rabies in foxes]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2000; 142: 423–9.
7. Matter HC, Daniels TJ. Dog ecology and population biology. In: Macpherson CNL, Meslin FX and Wandeler AI, eds. *Dogs, zoonoses and public health*. New York: CABI Publishing, 2000: 17–62.
8. Centers for Disease Control. Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1–21.
9. Pandey P, Shlim DR, Cave W and al e. Risk of possible exposure to rabies among tourists and foreign residents in Nepal. *J Travel Med* 2002; 9: 127–31.
10. Hatz CFR, Loutan L. La rage chez le voyageur: prévenir et traiter. *Méd Hyg* 2002; 60: 959–61.
11. Bundesamt für Veterinärwesen. Tollwütiger Hund in Nyon identifiziert. *Bull BVet* 2003; Nr. 16: 265.
12. Bruyere-Masson V, Barrat J, Cliquet F and al e. A puppy illegally imported from Morocco brings rabies to France. *Rabies Bulletin Europe* 2001; 25: 12–3.
13. Suess J, Weber A, Berg H, Keller B and Schmahl W. Rabies in a vaccinated dog imported from Azerbaijan to Germany. *Rabies Bulletin Europe* 2001; 25: 14–15.
14. Bundesamt für Veterinärwesen. Tollwut bei einem importierten Hund aus Marokko. *Bull BVet* 1997; Nr. 23: 299.
15. Breitenmoser U, Zanoni R. Tollwütige Fledermaus in Genf. *Bull BAG* 2002; Nr. 40: 697–8.
16. Gräni R, Wandeler AI, Steck F and al e. Tollwut bei einem Tierarzt. *Schweiz Med Wschr* 1978; 108: 593–7.
17. Hohl P, Burger R, Vorburger C and al e. Zum Wiederauftreten der humanen Rabies in der Schweiz. *Schweiz Med Wschr* 1978; 108: 589–92.
18. World Health Organisation. Switzerland. *Weekly Epidemiologic Record* 1977; 52: 393.
19. Schlüter H. Rabies-free area – epidemiological definitions. *Rabies Bulletin Europe* 1999; 23: 10–1.
20. Niezgodá M, Briggs DJ, Shaddock J and al e. Pathogenesis of experimentally induced rabies in domestic ferrets. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1327–31.
21. Fekadu M. Rabies in Ethiopia. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 266–73.
22. Vaughn JB, Gerhardt P and Newell KW. Excretion of street rabies virus in the saliva of dogs. *JAMA* 1965; 193: 363–8.
23. Javadi MA, Fayaz A, Mirdehghan SA and al e. Transmission of rabies by corneal graft. *Cornea* 1996; 15: 431–3.
24. Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet* 1988; 2: 791.
25. Anderson LJ, Williams LP, Layde JB and al e. Nosocomial rabies: investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. *Am J Publ Hlth* 1984; 74: 370–2.
26. Winkler WG, Baker EF and Hopkins CC. An outbreak of non-bite transmitted rabies in a laboratory animal colony. *Am J Epidemiol* 1972; 95.
27. Winkler WG. Airborne rabies virus isolation. *Bull Wildlife Dis Assoc* 1968; 4: 37–40.
28. Kureishi A, Xu LZ, Wu H and Stiver HG. Rabies in China – recommendations for control. *Bull WHO* 1992; 70.
29. Tariq WU, Shafi MS, Jamal S and al e. Rabies in man handling infected calf. *Lancet* 1991; 337: 1224.
30. Tillotson JR, Axelrod D and Lyman DO. Rabies in a laboratory worker. *MMWR* 1977; 26: 183–4, 249–50.
31. Winkler WG, Fashinell TR, Leffingwell L and al e. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. *JAMA* 1973; 226: 1219–21.
32. Fekadu M, Endeshaw T, Alemu W and al e. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. *Ethiop Med J* 1996; 34: 123–7.
33. Helmick CG, Tauxe RV and Vernon AA. Is there a risk to contacts of patients with rabies? *Rev Infect Dis* 1987; 9: 511–8.
34. Remington PL, Shope T and Andrews J. A recommended approach to the evaluation of human rabies exposure in an acute-care hospital. *JAMA* 1985; 254: 67–9.
35. Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 528–36.
36. Aubert MF, Blancou J, Barrat J, Artois M and Barrat MJ. [Transmissibility and pathogenicity in the red fox of two rabies viruses isolated at a 10 year interval]. *Ann Rech Vet* 1991; 22: 77–93.
37. Wacharapluesadee S, Hemachudha T. Urine samples for rabies RNA detection in the diagnosis of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 874–5.
38. McGuill M, Matyas B, Werner B and al e. Mass treatment of humans who drank unpasteurized milk from rabid cows – Massachusetts, 1996–1998. *MMWR* 1999; 48: 228–9.
39. Morant J, Ruppner H. *Arzneimittel Kompendium der Schweiz* 2002. Basel: Documed AG, 2002.
40. Briggs DJ, Dreesen DW, Nicolay U, et al. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine: interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. *Vaccine* 2001; 19: 1055–60.
41. World Health Organisation. Rabies treatment. *Weekly Epidemiologic Record* 1989; 64: 112–4.
42. Fishbein DB, Pacer RE, Holmes DF, Ley AB, Yager P and Tong TC. Rabies preexposure prophylaxis with human diploid cell rabies vaccine: a dose-response study. *J Infect Dis* 1987; 56: 50–55.
43. Lau C, Sisson J. The effectiveness of intradermal pre-exposure rabies vaccination in an Australian travel medicine clinic. *J Travel Med* 2002; 9: 285–8.
44. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 4–12.
45. Papaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW and al e. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 1986; 314: 280–4.
46. Gacouin A, Bourhy H, Renaud JC and al e. Human rabies despite postexposure vaccination. *Eu J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 233–5.
47. Strady A, Lang J, Lienard M and al e. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1290–5.
48. Huberty-Krau P, Wigand R. The epidemiology of the human rabies threat in the Grand Duchy of Luxembourg. *Ann Inst Pasteur Virol* 1988; 139: 113–22.
49. Stantic-Pavlinic M. Rabies treatment of health care staff. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 129–31.
50. Messenger SL, Smith JS and Rupprecht CE. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 738–47.
51. Krause E, Grundmann H and Hatz C. Pretravel advice neglects rabies risk for travelers to tropical countries. *J Travel Med* 1999; 6: 163–7.
52. Hatz CF, Bidaux JM, Eichenberger K, Mikulics U and Jung-hans T. Circumstances and management of 72 animal bites among long-term residents in the tropics. *Vaccine* 1995; 13: 811–5.
53. Phanuphak P, Ubolyam S and Sirivichayakul S. Should travellers in rabies endemic areas receive pre-exposure rabies immunization? *Ann Med Interne* 1994; 145: 409–11.

54. Anderson MC, Baer H, Frazier DJ and al e. The role of specific IgE and beta-propiolactone in reactions resulting from booster doses of human diploid cell rabies vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 861–8.
55. Lang J, Hoa DQ, Gioi NV, et al. Immunogenicity and safety of low-dose intradermal rabies vaccination given during an expanded programme on immunization session in Viet Nam: results of a comparative randomized trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 208–13.
56. Fishbein DB, Yenne KM, Dreesen DW and al e. Risk factors for systemic hypersensitivity reactions after booster vaccinations with human diploid cell rabies vaccine: a nationwide prospective study. *Vaccine* 1993; 11.
57. Ajjan N, Pilet C. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. *Vaccine* 1989; 7: 125–8.
58. Dreesen DW, Bernard KW, Parker RA and al e. Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine* 1986; 4: 45–9.
59. Chutivongse S, Wilde H, Fishbein DB and al e. One-year study of the 2-1-1 intramuscular postexposure rabies vaccine regimen in 100 severely exposed Thai patients using rabies immune globulin and Vero cell rabies vaccine. *Vaccine* 1991; 9: 573–6.
60. Knittel T, Ramadori G, Mayet WJ and al e. Guillain-Barré syndrome and human diploid cell rabies vaccine. *Lancet* 1989; 1: 1334–5.
61. Mortimer PP, Brown DWG. Rabies: dealing with dog bites. *Comm Dis Publ Hlth* 2001; 4: 240–1.
62. Fishbein DB. Rabies in humans. In: Baer GM, ed. *The natural history of rabies*. Boca Raton: CRC Press, 1991 (2nd ed): 519–49.
63. Nathwani D, McIntyre PG, White K, et al. Fatal human rabies caused by European bat lyssavirus type 2a infection in Scotland. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 598–601.
64. Hemachudha T, Laothamatas J and Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurology* 2002; 1: 101–9.
65. Vodopija I, Sureau P, Smerdel S and al e. Interaction of rabies vaccine with human rabies immunoglobulin and reliability of a 2-1-1 schedule application for postexposure treatment. *Vaccine* 1988; 6: 283–6.
66. Khawplod P, Wilde H, Chomchey P and al e. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine* 1996; 14: 389–91.
67. NHaMRC. *The Australian immunisation handbook*. Ministry of Health, Australia, 2000.
68. Cabasso VJ, Loofbourow JC, Roby RE and al e. Rabies immune globulin of human origin: preparation and dosage determination in non-exposed volunteer subjects. *Bull WHO* 1971; 45: 303–15.
69. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M and al e. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 4: 818–20.
70. Osterwalder J, Gerecke P, Oechslin E and von Planta M. Neuerungen der ACLS-Richtlinien 2000 im Überblick. *Schweizerische Ärztezeitung* 2002; 83: 2488–96.
71. Murrant T, Bihari D. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 322–8.
72. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE and Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *N Engl J Med* 1991; 324: 205–11.
73. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, et al. Management of rabies in humans. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 60–3.
74. Crepin P, Audry L, Rotivel Y and al e. Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1117–21.
75. Warell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004; 363: 959–69.