

Anpassung des Schemas für die postexpositionelle Tollwutprophylaxe: Aktualisierung der Empfehlungen

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat zusammen mit der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) und der Schweizerischen Tollwutzentrale die aktuellen Daten zur Immunogenität und Wirksamkeit der postexpositionellen Tollwutprophylaxe (PEP) untersucht. Aufgrund dieser Evaluation wird im Rahmen einer vollständigen postexpositionellen Prophylaxe die empfohlene Zahl der Impfdosen für immunokompetente Personen ohne präexpositionelle Impfung von fünf auf vier herabgesetzt. Für die übrigen Massnahmen zur Impfung gegen Tollwut gelten die Richtlinien und Empfehlungen des BAG von 2004 [1].

EINLEITUNG

Tollwut wird durch neurotrope RNA-Viren der Gattung Lyssavirus (Familie Rhabdoviridae) verursacht. Es werden zurzeit 13 Genotypen unterschieden, von denen 7 Tollwutfälle beim Menschen verursachen können [2, 3]. Die Krankheit ist durch eine sehr variable Inkubationszeit (von einer Woche bis mehreren Monaten, ausnahmsweise auch Jahren) und durch einen kurzen, progredienten Krankheitsverlauf gekennzeichnet. Klinische Zeichen einer enzephalitischen Tollwut sind Verhaltensstörungen, Hyperaktivität, Hydrophobie oder Aerophobie, später folgen Konvulsionen. Die seltenere «paralytische» Form der Tollwut (30% der Fälle) charakterisiert sich hauptsächlich durch eine zunehmende Lähmung. Weisen die Patientinnen oder Patienten klinische Tollwutsymptome auf, endet die Krankheit auch bei einer (symptomatischen) Behandlung praktisch immer tödlich.

Beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse besteht die einzige verfügbare Behandlungsstrategie in einer postexpositionellen Prophylaxe (PEP) bei allen exponierten Personen vor Auftreten von Symptomen. Seit den ersten Tollwutimpfstoffen haben sich Qualität und Wirksamkeit der Impfstoffe verbessert, sodass die empfohlene Zahl der Impfdosen von 14–23 im Jahr 1973 [4] auf 5 zurückgegangen ist [1]. Seit Kurzem empfehlen die Welt-

gesundheitsorganisation (WHO) [5] und die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [6], die Zahl der Impfdosen im Rahmen einer vollständigen PEP bei zuvor ungeimpften immunokompetenten Personen von fünf auf vier zu reduzieren. Aufgrund dieser Entscheidung hat das BAG die Situation in der Schweiz einer Betrachtung unterzogen und evaluiert.

EPIDEMIOLOGIE

Tollwut (Rabies) ist eine wichtige Zoonose, die in über 150 Ländern und Gebieten enzootisch ist [5]. Alle Säugetierarten sind ansteckbar, aber nur Fledermäuse und einige terrestrische Karnivore (hauptsächlich: Hund, Rotfuchs, Waschbär, Stinktier, Kojote, Schakal, Marderhund, Manguste) sind Reservoiertiere (erhalten innerhalb ihrer Art die Tollwut aufrecht). Hunde sind für 99% der menschlichen Tollwut Todesfälle verantwortlich [5]. Weltweit sind pro Jahr mindestens 55 000 menschliche Todesfälle auf die endemische Hundetollwut zurückzuführen [7]. Die am stärksten gefährdete Bevölkerungsgruppe sind Kinder. Rund 40% der Personen, die nach einer Tollwutexposition behandelt werden, sind Kinder unter 15 Jahren [7]. Weltweit beläuft sich die Zahl der PEP auf mehr als 15 Millionen/Jahr. Schätzungsweise 327 000 Todesfälle werden auf diese Weise vermieden [7]. In Europa sind Füchse

und Fledermäuse die wichtigsten Reservoiertiere. Obwohl die meisten Länder der Europäischen Union die terrestrische Tollwut eliminieren konnten, ist es möglich, dass die Krankheit durch infizierte Tiere an den Landesgrenzen wieder eingeschleppt wird. Dies wurde in den letzten drei Jahren in Italien beobachtet [8,9]. Ausserdem droht die Gefahr, dass Tollwut durch die illegale Einfuhr von Haustieren wieder auftritt [10]. In Osteuropa bleibt Tollwut enzootisch. Zwischen 2001 und 2011 wurden dort rund hundert menschliche Tollwutfälle gemeldet [8]. Die Schweiz gilt gegenwärtig bei terrestrischen Säugetieren als tollwutfrei. Letztmals wurde 2003 ein Fall (ein aus Nordafrika eingeführter Hund) beobachtet [10]. Seit 1976 sind in der Schweiz drei Fledermäuse positiv auf eine Tollwutinfektion mit dem European Bat Lyssavirus-2 getestet worden (1992, 1993 und 2002); es wurde allerdings nur eine beschränkte Zahl von Proben untersucht. In der Schweiz sind 1977 die bis anhin letzten Tollwutfälle bei Menschen registriert worden [12–14].

ÜBERTRAGUNG

Am häufigsten wird Tollwut durch perkutane Biss- oder Kratzverletzungen durch ein infiziertes Tier übertragen [5]. Sowohl beim Menschen als auch bei Tieren sind verschiedene biologische Substanzen, wie z.B. Speichel, Nervengewebe oder Cornea virushaltig und können bei Tieren schon einige Tage vor dem Auftreten der erkennbaren Symptome infektiös sein. Eine Übertragung ist möglich durch direkten oder indirekten Kontakt mit einer der genannten biologischen Substanzen oder durch Viren enthaltende Zellkulturen, die auf lädierte Haut oder Schleimhaut gelangen oder durch Transplantation infizierter Organe [5]. Tollwut kann auch unbemerkt übertragen werden. Besonders Fledermäuse hinterlassen aufgrund der kleinen Zähne in jedem Fall Biss- oder Blutspuren; diese Bisse sind zudem häufig schmerzlos. Aufgrund der Epizootie der Tollwutviren bei Fledermäusen muss daher jeder physische Kontakt mit einer Fledermaus als mögliche

Exposition betrachtet und ernst genommen werden. Eine ausführlichere Liste von Beispielen für eine Übertragung befindet sich in den Richtlinien und Empfehlungen des BAG zur prä- und postexpositionellen Tollwutprophylaxe von 2004 [1].

IMPfstoffe und Immunglobuline

Die in der Schweiz zugelassenen Tollwutimpfstoffe und -immunglobuline und ihre Verwendung entsprechen den Empfehlungen der WHO [5]. Das für die passive Immunisierung verfügbare Tollwutimmunglobulin (HRIG), Berirab®, ist menschlichen Ursprungs und enthält mindestens 150 IE/ml neutralisierende Antikörper. Die in der Schweiz erhältlichen Impfstoffe zur

aktiven Tollwutimmunisierung enthalten inaktivierte Tollwutviren, die in humanen diploiden Zellen (Tollwutimpfstoff Mérieux®) oder auf Hühner-Fibroblasten (Rabipur®) kultiviert wurden. In einer Impfserie können sich die beiden Impfstoffe gegenseitig ersetzen. Die Injektion soll intramuskulär (i.m.) in den Deltoides erfolgen, bei Kleinkindern in den anterolateralen Oberschenkel. Der Glutäus ist als Injektionsort ungeeignet. Die auf Nervengewebe produzierten Impfstoffe (NTV) werden nicht empfohlen. In der Schweiz wird die intradermale Injektion nicht empfohlen, weil die Verabreichung schwierig ist und die in der Schweiz erhältlichen Impfstoffe nur für die intramuskuläre Verabreichung zugelassen sind. Neutralisierende Tollwutantikörper ab 0,5 IE/ml im Se-

rumneutralisationstest (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test, RFFIT) [5] gelten gemäss WHO als ausreichender Schutz.

PRÄEXPOSITIONELLE IMPFUNG

Die Empfehlungen für die präexpositionelle Impfung bleiben unverändert [1]. Die präventive Impfung bietet einen effizienten, aber unvollständigen Schutz gegen Tollwut und erleichtert die postexpositionelle Behandlung nach einer Exposition. Mit der präexpositionellen Impfung kann die Verwendung von Tollwutimmunglobulin vermieden werden, das in gewissen Weltregionen oft schwer verfügbar ist. Ausserdem kann die postexpositionelle Impfung damit auf zwei Impfdosen ver-

Abbildung 1
Geometrische Mittel der Tollwut-Antikörpertiter nach PEP, erhoben gemäss vier Publikationen [24–27]. Impfschema mit fünf Dosen (1-1-1-1-1) und HRIG am Tag 0.

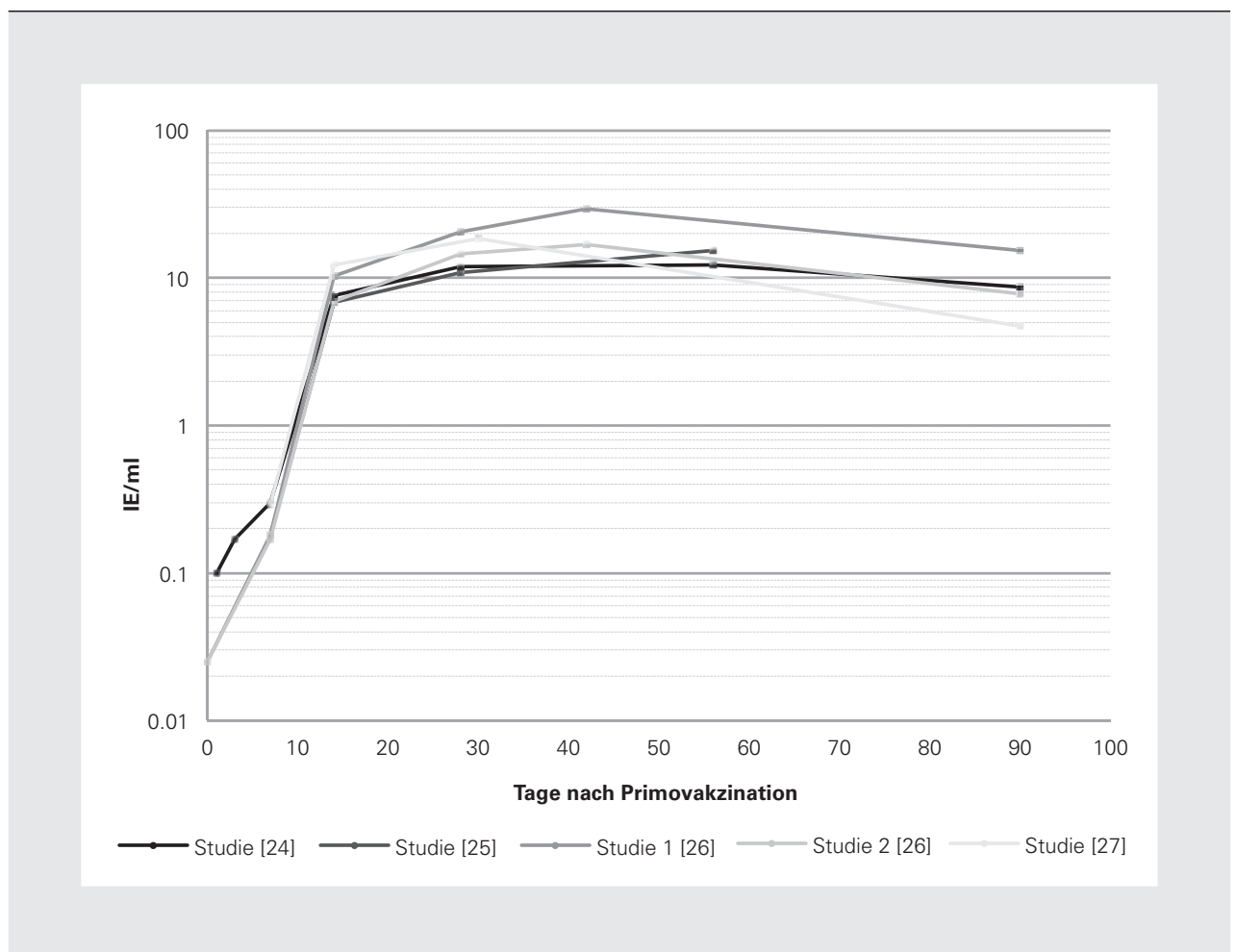
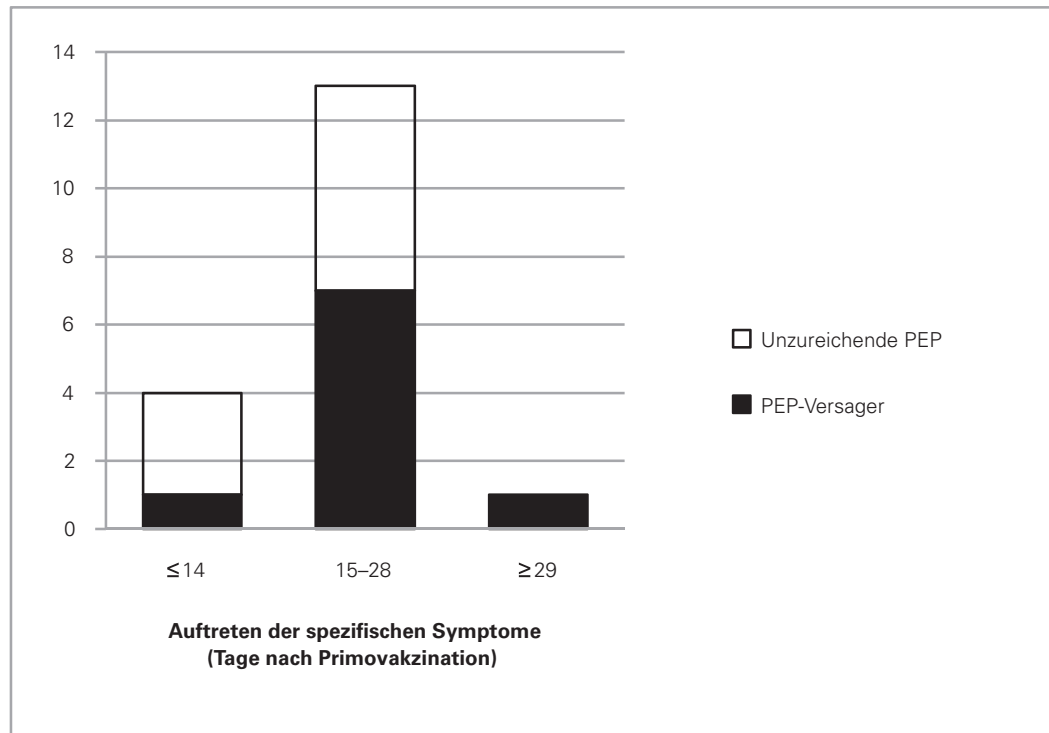


Abbildung 2
Tollwuttodesfälle bei Menschen trotz Durchführung einer PEP zwischen 1985 und 2009 [15–19].



Unzureichende PEP = entspricht nicht den Empfehlungen der WHO [5];
PEP-Versager = entspricht den Empfehlungen der WHO [5].

ringert werden. Die präexpositionelle Impfung wird für Personen empfohlen, die aufgrund ihres Berufs oder ihrer Tätigkeit Umgang mit potenziell infizierten Tieren haben (z.B. eingeführte Haustiere wie Hunde oder Katzen, Tiere unbekannter Herkunft oder Fledermäuse). Weiter wird sie empfohlen für Laborpersonal, das mit Tollwutviren arbeitet. Ausserdem ist sie angezeigt bei Reisen in Enzootiegebieten und/oder bei hohem individuellen Expositionsrisiko. Die Impfung besteht aus einer Primovakzination mit drei Dosen an den Tagen 0, 7 und 28 (oder 21) und, bei weiterbestehendem Risiko, einer vierten Dosis zur Boosterung nach mindestens 12 Monaten. Sie bietet keinen lebenslangen Schutz. Je nach Risiken sind regelmässige Serokontroll-

len sowie bei niedrigem Antikörpertiter (<0,5 IE/ml) eine Boosterimpfung angezeigt. Nach einer Exposition ist die Wunde umgehend gründlich mit Seife und viel Wasser während 15 Minuten zu waschen und zu desinfizieren. Eine Auffrischimpfung ist an den Tagen 0 und 3 vorzunehmen. Wird dieses Vorgehen genau eingehalten, ist die Behandlung (präexpositionelle Impfung und PEP) zu 100% wirksam. Bisher wurde über keinen Fall eines Behandlungsmisserfolgs berichtet.

POSTEXPOSITIONELLE PROPHYLAXE (PEP)

Die PEP ist insofern eine prophylaktische Behandlung, als sie das Auftreten und die Entwicklung der Toll-

wut verhindert. Da kein wirksames Heilmittel gegen Tollwut existiert, wird das Überleben der möglicherweise exponierten Personen durch die präventive Durchführung einer PEP gesichert. Der unmittelbare Schutz, der zur Bekämpfung des Virus vor seiner neuronalen Ausbreitung notwendig ist, wird durch eine HRIG-Injektion um die Wunden oder durch eine präexpositionelle Impfung erreicht. Durch die aktive Impfung wird der Schutz erhöht und hält länger an. Eine solche Behandlung ermöglicht es, die Tollwutviren zu neutralisieren und zu eliminieren und so das Überleben der infizierten Personen zu sichern [1].

Die meisten der trotz PEP verzeichneten Todesfälle waren auf eine nicht korrekte Durchführung (z.B. fehlende Immunglobuline, feh-

lende Infiltration der Immunglobuline in alle Wunden, genähte Wunde, verzögerte Gabe der Immunglobuline, auf Nervengewebe produzierte Impfstoffe) zurückzuführen. In den wenigen Fällen eines Behandlungsmisserfolgs nach korrekter Durchführung befanden sich die Bisse an Stellen, die sehr nervenreich waren oder in der Nähe des zentralen Nervensystems lagen (hauptsächlich Kopf, dann Hand, Hals und Oberkörper [15–18]). Die im Anschluss an eine PEP oder eine präexpositionelle Impfung vorgenommenen Serokontrollen zeigen, dass die Antikörper lange Zeit bestehen bleiben und eine einzige Auffrischimpfung zu einer deutlichen Titererhöhung führt [19, 20]. Diese Resultate belegen, dass die Behandlung wirksam ist, gleichzeitig aber auch, dass die PEP rasch, sorgfältig (die kleinste Wunde muss behandelt werden) und korrekt durchzuführen ist. In Westeuropa [21] oder in den USA [22] ist seit Einführung der heutigen Impfstoffe kein Behandlungsmisserfolg festgestellt worden.

Bisher empfahl das BAG bei nicht gegen Tollwut Geimpften eine komplette PEP mit sofortiger Wundbehandlung, Injektion von HRIG idealerweise am Tag 0 und fünf Impfdosen i.m. an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 30 (Impfschema 1-1-1-1-1) [1].

Verschiedene Studien und die (unveröffentlichten) Daten der Schweizerischen Tollwutzentrale lassen erkennen, dass über 84% der Personen, bei denen eine PEP durchgeführt wurde, spätestens nach der vierten Impfdosis schützende Antikörpertiter erreichen und der Titer nach der fünften Dosis nicht mehr weiter ansteigt. Dabei spielt es

keine Rolle, ob Impfstoffe aus Kulturen von humanen Zellen, von Vogelzellen oder von Affenzellen verwendet wurden [23]. Gleichermassen verdeutlicht die Antikörperkinetik eine Sättigung des Titers zwischen der vierten und fünften Dosis auf einem deutlich über 0,5 IE/ml liegenden Wert (Abbildung 1). Von den PEP-Versagern war keiner auf eine fehlende fünfte Impfdosis zurückzuführen [23]. Mit einer Ausnahme (Abbildung 2) traten die spezifischen Symptome immer weniger als 28 Tage nach der Exposition auf, so dass die fünfte Dosis obsolet ist [23]. Verschiedene in Tiermodellen (kleine Nagetiere, Hunde, nicht-humane Primaten) durchgeführte Studien, die schwere klinische Fälle von kontaminierten Bisswunden nachbildeten, weisen auf die Bedeutung der raschen Verabreichung von HRIG und wirksamer Impfstoffe hin, unabhängig von der Gesamtzahl der Dosen [23]. Aus diesen Gründen empfehlen EKIF und BAG neu eine komplette PEP mit lediglich vier Impfdosen an den Tagen 0, 3, 7 und 14. Gemäss der Schweizerischen Tollwutzentrale wiesen allerdings 15,6% der Personen eine Woche nach der vierten Dosis einen Titer von unter 0,5 IE/ml auf. Deshalb bleibt es von wesentlicher Bedeutung, dass am Tag 21 eine serologische Kontrolle und gegebenenfalls eine zusätzliche Impfung durchgeführt werden [1].

DURCHFÜHRUNG DER PEP

Die Richtlinien und Empfehlungen des BAG von 2004: «1. Risikobeurteilung, 2. Indikationen für eine PEP,

3.1 Wundbehandlung, 3.3 Passive Immunisierung mit Tollwutimmunglobulin und die Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen» bleiben unverändert [1].

Neue Empfehlungen für die post-expositionelle Impfung (Tabelle 1)

Nach einer Exposition muss die Wunde sorgfältig mit Wasser und Seife während 15 Minuten ausgewaschen und mit einer Jod-Povidon-Lösung desinfiziert werden [6]. Personen, die vor der Exposition nicht oder unvollständig geimpft worden sind (<3 Dosen, keine Impfdokumente), benötigen eine komplette PEP (aktive und passive Immunisierung). Die aktive Impfung besteht aus vier Dosen an den Tagen 0, 3, 7 und 14 (Schema 1-1-1-1). Die Dosis ist für Kinder und Erwachsene gleich. Eine Verdoppelung der ersten Dosis (je 1 Einzeldosis in den rechten und linken Deltoidmuskel am Tag 0) (Schema 2-1-1-1) kann angezeigt sein bei Immunschwäche, bei schweren Wunden am Kopf oder an einem nervenreichen Körperteil, wenn die Exposition über 48 Stunden zurückliegt, wenn die Tollwutimmunglobuline vor der aktiven Impfung gegeben wurden oder wenn Tollwutimmunglobuline nicht verfügbar sind. Am Tag 21 sollte eine Serokontrolle erfolgen. Bei ungenügendem Titer wird am Tag 30 eine weitere Dosis verabreicht. Anschliessend wird wöchentlich getestet und so lange geimpft, bis ein Titer im RFFIT den Wert von 0,5 IE/ml erreicht. Wurde mit der Impfung im Ausland begonnen, mit einem Produkt, dessen Wirksamkeit nicht bekannt ist, wird mit Schema 1-1-1-1 wie bei Ungeimpften geimpft. Per-

Tabelle 1
Standardschema für die postexpositionelle, aktive Impfung gegen Tollwut

Impfstatus	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× pro Woche, bis Titer 0,5 IE/ml erreicht.
Ungeimpft/teilgeimpft ^b	4 × 1 Dosis i.m. an den Tagen 0, 3, 7 und 14	Serokontrolle am Tag 21, allenfalls weitere Impfungen und Serokontrollen 1× pro Woche, bis Titer 0,5 IE/ml erreicht. Immer simultan Tollwutimmunglobuline am Tag 0: 1× 20 IE/kg KG, möglichst um die Wunde, restliche Menge in kontralateralen Deltoid oder anterolateralen Oberschenkel i.m. Sind die Immunglobuline nicht sofort verfügbar, können sie noch bis zum 7. Tag nach Beginn der Impfung (= Tag 0) verabreicht werden.

^a Primovakzination (≥3 Dosen) oder postexpositionelle Impfung (4 Dosen) mit einem von der WHO empfohlenen Impfstoff oder Impfung mit jeglichem Tollwutimpfstoff, wenn postvazinal adäquate Antikörpertiter dokumentiert sind.

^b <3 Dosen.

sonen, die eine präexpositionelle Primovakzination (≥ 3 Dosen) oder die nach früherer Exposition eine komplette postexpositionelle Impfung mit einem von der WHO empfohlenen Impfstoff oder einem anderen Tollwutimpfstoff erhalten haben und bei denen nach der letzten Impfdosis adäquate Antikörpertiter ($\geq 0,5$ IE/ml im RFFIT) dokumentiert sind, benötigen lediglich eine postexpositionelle Auffrischimpfung mit zwei Dosen an den Tagen 0 und 3 ohne HRIG. Eine Serokontrolle ist am Tag 14 angezeigt. Bei ungenügendem Titer wird wöchentlich getestet und solange geimpft, bis ein Titer im RFFIT den Wert von 0,5 IE/ml erreicht. Die neuen Empfehlungen unterscheiden sich von den gegenwärtigen Angaben der Hersteller. ■

Bundesamt für Gesundheit
Eidgenössische Kommission
für Impffragen
Schweizerische Tollwutzentrale

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionseinheit Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06

Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit. Directives et recommandations: Richtlinien und Empfehlungen: Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen. BAG 2004.
2. Banyard AC, Hayman D, Johnson N et al. Bats and lyssaviruses. *Adv Virus Res* 2011; 79: 239–89.
3. Freuling CM, Beer M, Conraths FJ et al. Novel lyssavirus in Natterer's bat, Germany. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1519–2.
4. World Health Organisation. WHO Expert Committee on Rabies. 6th report. WHO technical report series No. 523. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1973.
5. World Health Organisation. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2010; 32: 309–20.
6. CDC. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP): Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)* 2010; 59.
7. Knobel DL, Cleaveland S., Coleman PG et al. Re-evaluating the burden of rabies in Africa and Asia. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 360–8.
8. Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research. Rabies Surveillance. Rabies-Bulletin-Europe 2011. <http://www.rbe.fli.bund.de/Queries/Surveillance.aspx>.
9. De Benedictis P, Gallo T, Lob A et al. Emergence of fox rabies in north-eastern Italy. *Euro Surveill* 2008; 13. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19033>.
10. Johnson N, Freuling C, Horton D et al. Imported rabies, European Union and Switzerland, 2001–2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 753–4.
11. Megali A, Yannic G, Zahno ML et al. Surveillance for European bat lyssavirus in Swiss bats. *Arch Virol* 2010; 155: 1655–62.
12. Gräni R, Wandeler A, Steck F et al. Tollwut bei einem Tierarzt. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 593–7.
13. Hohl P, Burger R, Vorburger Ch et al. Zum Wiederauftreten der humanen Rabies in der Schweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 589–92.
14. World Health Organisation. Human Rabies. *Weekly Epidemiological Record* 1977; 52: 393.
15. Wilde H, Sirikawin S, Sabcharoen A et al. Failure of postexposure treatment of rabies in children. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 228–32.
16. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine* 2007; 25: 7605–9.
17. Hemachudha T, Mitrabhakdi E, Wilde H et al. Additional reports of failure to respond to treatment after rabies exposure in Thailand. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 143–4.
18. Shantavasinkul P, Tantawichien T, Wacharapluesadee S et al. Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 77–9.
19. Matha IS, Salunke SR. Immunogenicity of purified vero cell rabies vaccine used in the treatment of fox-bite victims in India. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 611–3.
20. Strady C, Andreoletti L, Baumard S et al. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 1159–64.
21. World Health Organisation. WHO expert consultation on rabies. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2005; 931: 1–88, back.
22. CDC. Human rabies prevention – United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)* 2008; 57: 1–28.
23. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM et al. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine* 2009; 27: 7141–8.
24. Aoki FY, Rubin ME, Friesen AD et al. Intravenous human rabies immunoglobulin for post-exposure prophylaxis: serum rabies neutralizing antibody concentrations and side-effects. *J Biol Stand* 1989; 17: 91–104.
25. Wasi C, Chaiprasithikul P, Auewarakul P et al. The abbreviated 2-1-1 schedule of purified chick embryo cell rabies vaccination for rabies postexposure treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24: 461–6.
26. Jones RL, Froeschle JE, Atmar RL et al. Immunogenicity, safety and lot consistency in adults of a chromatographically purified Vero-cell rabies vaccine: a randomized, double-blind trial with human diploid cell rabies vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 4635–43.
27. Briggs DJ, Banzhoff A, Nicolay U et al. Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 693–8.