

Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen

Stand: 27. Januar 2021

Bundesamt für Gesundheit, Arbeitsgruppe Tollwut, Eidgenössische Kommission für Impffragen

Das Wichtigste in Kürze

Die vorliegenden Empfehlungen ersetzen diejenigen aus den Jahren 2004 [1] und 2012 [2] und basieren auf dem besonderen epidemiologischen Hintergrund, dass die Schweiz und ihre Nachbarländer frei sind von terrestrischer Tollwut.

Tollwut (Rage, Rabies) ist eine Zoonose, die auf allen Kontinenten mit Ausnahme der Antarktis enzootisch auftritt. Terrestrische Karnivoren und Fledermäuse (*Chiroptera*) sind die Reserviertiere des Virus. Alle Säugetiere können damit infiziert werden. Jedes Jahr erhalten weltweit mehrere Millionen Menschen eine postexpositionelle Prophylaxe (PEP) infolge einer potenziellen Exposition mit dem Tollwutvirus (z. B. Bisse oder Kratzer durch ein Tier) und rund 60 000 Personen sterben an dieser Infektionskrankheit, da sie keine PEP erhalten haben. Verletzungen durch infizierte Hunde sind für 99 Prozent der menschlichen Tollwut-Todesfälle verantwortlich.

Wenn eine Person an Tollwut erkrankt und Symptome aufweist, verläuft die Krankheit fast immer tödlich. Eine Tollwutinfektion kann jedoch durch eine Impfung vor einer möglichen oder bestätigten Exposition mit dem Virus (präexpositionelle Prophylaxe (PrEP)) und/oder danach (postexpositionelle Prophylaxe (PEP)) verhindert werden.

Präexpositionelle Prophylaxe (PrEP)

Die PrEP wird Personen empfohlen, die aufgrund ihrer Berufstätigkeit oder ihrer Freizeitaktivitäten dem Risiko einer Tollwutexposition ausgesetzt sind.

Indikationen für die PrEP

In **Gebieten ohne terrestrische Tollwut** wird eine PrEP folgenden Personen empfohlen:

- Tierärzt/innen, Studierende der Veterinärmedizin, tierärztliche Praxisassistent/innen, Tierpfleger/innen, Tierhändler/innen und Tierseuchenpolizist/innen, die mit importierten Säugetieren oder Tieren unbekannter Herkunft in Kontakt kommen;
- Fledermaus-Forschende, Fledermaus-Schützende und Fledermausliebhaber/innen sowie andere Personen, die in ihrem Beruf oder in ihrer Freizeit regelmässig mit Fledermäusen in Kontakt kommen;

- Personal in Laboratorien mit Tollwut-Diagnostik (mittleres Risiko: Serologie, Histologie, Pathologie), Tollwutforschungslaboratorien und Tollwutimpfstoff-Produktionslaboratorien (hohes Risiko).

In **Gebieten mit terrestrischer Tollwut** wird die PrEP zusätzlich zu den oben genannten Gruppen folgenden Personen empfohlen:

- Personen, die beruflich mit Tieren in Kontakt kommen: Wildhüter/innen, Tierpräparator/innen, Waldarbeitende, Förster/innen, Jäger/innen und Schlachthofpersonal;
- Reisende sowie in der Entwicklungszusammenarbeit tätige Personen.
Die Besprechung des Tollwutrisikos ist Teil jeder reisemedizinischen Beratung. Die Indikation für die PrEP ist individuell zu stellen, die länderspezifischen Empfehlungen werden regelmässig aktualisiert: Siehe Dokument «Reisemedizin: Impfungen und Malaria-schutz bei Auslandsreisen» unter www.bag.admin.ch/reisemedizin.

Präexpositionelle Impfschemata (PrEP)

A) Erwachsene und Kinder ohne Immunsuppression (altersunabhängig)

Die präexpositionelle Impfung umfasst 2 Dosen, die intramuskulär an den Tagen 0 und 28 (möglich ab dem Tag 7) verabreicht werden.

Eine Auffrischimpfung wird bei fortgesetztem oder wiederholtem Expositionsrisiko nach 12 Monaten empfohlen.

In der **Reisemedizin** wird die Gabe einer einmaligen Auffrischimpfung (3. Dosis) vor erneutem Expositionsrisiko, z. B. vor einer weiteren Reise in ein enzootisches Gebiet frühestens 12 Monate nach der präexpositionellen Impfung empfohlen.

B) Immunsupprimierte Personen (altersunabhängig)

Die präexpositionelle Impfung umfasst 3 Dosen, die intramuskulär an den Tagen 0, 7 und 21–28 verabreicht werden.

Eine Auffrischimpfung ist bei fortgesetztem oder wiederholtem Expositionsrisiko nach 12 Monaten indiziert. In der **Reisemedizin** wird die Gabe einer einmaligen Auffrischimpfung (4. Dosis) nach 12 Monaten oder später bei erneutem Expositionsrisiko empfohlen (z. B. vor einer weiteren Reise in ein enzootisches Gebiet).

Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)

Eine PEP sollte sofort eingeleitet werden, wenn eine mögliche Exposition mit dem Tollwutvirus stattgefunden hat. Sie ist wirksam, wenn sie **vor** dem Auftreten von Symptomen erfolgt und richtig angewendet wird. Eine PEP besteht immer aus Wundversorgung und aktiver Impfung, sowie je nach Situation zusätzlich passiver Immunisierung.

Indikationen für die PEP

Eine PEP ist indiziert bei perkutaner Exposition (Bisse, Kratzer, Lecken über verletzte Hautstellen) sowie mukosaler oder inhalativer Exposition mit Tollwutviren durch:

- Landsäugetiere in oder aus enzootischen Gebieten (zu Ausnahmen bei Hunden, Katzen und Hausfrettchen, siehe Text);
- Fledermäuse: alle Bissverletzungen (auch geringfügige) sowie Exposition in geschlossenem Raum (z. B. wenn Personen aus dem Schlafen erwachen und eine lebende, kranke oder tote Fledermaus im Zimmer vorfinden);
- Personen mit Tollwutverdacht oder -nachweis;
- mit Tollwutviren kontaminiertem Labormaterial;
- direkten oder indirekten Kontakt (offene Wunden, Schleimhäute) mit **lebenden attenuierten Impfviren** aus Impfstoffkapseln von Ködern.

Mit einer gezielten Anamnese lässt sich ermitteln, ob eine Person dem Virus ausgesetzt war und ob eine PEP begonnen werden muss (vgl. Abbildung. 1, S. 13)

Ablauf der PEP (siehe Abbildung 2, S. 15)

1. Wundversorgung: Alle Verletzungen, die durch ein tollwutverdächtiges Tier verursacht wurden, müssen möglichst schnell gereinigt und behandelt werden. Verletzungen für 15 Minuten mit Seife und Wasser auswaschen. Wenn möglich mit einem viroziden Desinfektionsmittel desinfizieren.

2. Postexpositionelle, aktive Impfung (siehe Tabelle **PEP-Impfschemata nach Impfstatus**):

A) Bereits gegen Tollwut geimpfte Personen (≥2 Dosen Tollwutimpfstoff): Zwei Auffrischimpfungen an den Tagen 0 und 3 sowie anschliessende Antikörper-Titer Kontrolle (serologische Kontrolle) am Tag 14.

B) Zuvor ungeimpfte Personen (<2 Dosen Tollwutimpfstoff): Vier aktive Impfdosen an den Tagen 0, 3, 7 und 14. Anschliessend serologische Kontrolle am Tag 21.

3. Eine zusätzliche passive Immunisierung mit Gabe von humanem Tollwut-Immunglobulin (= Human Rabies Immunoglobulin = hRIG) **ist indiziert:**

– Bei vorher ungeimpften Personen (<2 Dosen) mit Verletzung der WHO-Kategorie II oder III (siehe Definition WHO-Kategorien, Tabelle 1, S. 8).

Humanes Tollwut-Immunglobulin (hRIG) wird in einer einmaligen Dosis von maximal 20 IE/kg Körpergewicht verabreicht. Die gesamte Menge hRIG bzw. so viel, wie aufgrund der Anatomie der Biss-/Kratzstelle möglich ist, muss in und um die Wunde(n) injiziert werden (i. d. R. ist eine Ampulle à 2 ml (300 IU) ausreichend, auch wenn eine höhere Menge berechnet wurde). Tollwut-Immunglobulin soll gleichzeitig mit der ersten aktiven Impfdosis oder bis spätestens 7 Tage danach verabreicht werden.

Postexpositionelle Impfschemata (PEP) nach Impfstatus

Impfstatus	Impfschema	Weitere Massnahmen
Vollständig geimpft ^a	Je eine Dosis i. m. an den Tagen 0 und 3 (Total 2 Dosen)	Serologische Kontrolle am Tag 14. Falls Titer <0,5 IE/ml wird um Tag 21 eine weitere Impfdosis verabreicht. Dann weitere serologische Kontrollen und Impfungen, bis ein Titer von ≥0,5 IE/ml erreicht ist.
Keine präexpositionelle Impfung, unvollständige Impfung ^b oder unbekannter Impfstatus	Je eine Dosis i. m. an den Tagen 0, 3, 7 und 14 (Total 4 Dosen)	Serologische Kontrolle am Tag 21. Falls Titer <0,5 IE/ml wird um Tag 28 eine weitere Impfdosis verabreicht. Dann weitere serologische Kontrollen und Impfungen, bis ein Titer von ≥0,5 IE/ml erreicht ist. Immer simultan Tollwut-Immunglobuline (hRIG) am Tag 0: Maximal Dosis 20 IE/kg des Körpergewichts, möglichst in und um die Wunde ^c . Sind die Immunglobuline nicht sofort verfügbar, können sie noch bis zum 7. Tag nach Beginn der Impfung (Beginn der Impfung = Tag 0) verabreicht werden [3].

^a PrEP (≥2 Dosen) **ODER** PEP (4 Dosen) mit einem von der WHO empfohlenen Impfstoff oder Impfung mit einem anderen Tollwutimpfstoff, wenn postvazinal adäquate Antikörpertiter dokumentiert sind.

^b PrEP <2 Dosen

^c Die Gesamtmenge an hRIG sollte an die Anatomie der Biss-/Kratzstelle angepasst werden; in der Regel ist eine Ampulle à 2 ml (300 IU) ausreichend, auch wenn eine höhere Menge berechnet wurde.

Serologische Kontrollen

Eine serologische Kontrolle ist nach jeder PEP und in speziellen Situationen auch nach PrEP empfohlen. Ein Antikörper-Wert von $\geq 0,5$ IE/ml (im RFFIT = rapid fluorescent focus inhibition test) ist das von der WHO definierte Korrelat für Schutz nach Impfung.

Wird dieser minimale Antikörper-Wert am Tag 14, bzw. Tag 21 **der PEP** nicht erreicht, sollten Impfung und Kontrolle Woche für Woche fortgesetzt werden, bis ein Antikörper-Wert von $\geq 0,5$ IE/ml erreicht ist.

Serologische Kontrollen werden von der Schweizerischen Tollwutzentrale durchgeführt (siehe www.ivi.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische_tollwutzentrale/index_ger.html > Information zum Einsenden von Blutproben).

Tollwutdiagnostik und Meldung

Bei rasch progredienter, akuter Enzephalitis sollte die Tollwut in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Für die virologische Diagnostik ist die Schweizerische Tollwutzentrale zuständig. Jeder Verdacht auf Tollwut beim Menschen sowie jede bestätigte Tollwut-Infektion muss sofort (innerhalb von 24 Stunden) dem BAG und dem Kantonsarztamt gemeldet werden. Diese müssen auch über die Personen – in der Schweiz und im Ausland –, die möglicherweise mit demselben Tier in Kontakt waren, sowie über diejenigen, die in den vergangenen 10 Tagen engen Kontakt mit der infizierten Person hatten (Umgebungsuntersuchung), informiert werden.

Herausgeber

© Bundesamt für Gesundheit

Aktuelle Version im Internet

www.bag.admin.ch/tollwut oder www.bag.admin.ch/empfehlungen-impfungen-prophylaxe

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
3003 Bern
Telefon 058 463 87 06
epi@bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten, Sektion Impfeempfehlungen und Bekämpfungsmassnahmen

Arbeitsgruppe Tollwut

A. Niederer-Loher, St. Gallen; M. Bouvier Gallacchi, Bellinzona; P. Bovier, Lausanne; S. Graf, Bundesamt für Gesundheit, Bern; Ch. Hatz, Basel, St. Gallen und Zürich; P. Landry, Neuchâtel; R. Zanoni, Schweizerische Tollwutzentrale, Bern.

Eidgenössische Kommission für Impffragen

C. Berger, Zürich; C. Aebi, Bern; C. Berger, Basel; S. Capol, Luzern; A. Iten, Genf; M. Jamnicki Abegg, Glarus und Chur; M. Lazzaro, Bellinzona; N. Ochsenbein-Kölblle, Zürich; S. Stronski Huwiler, Bern; A. Zinkernagel, Zürich.

Referenzierungsvorschlag

Bundesamt für Gesundheit (BAG) und Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: BAG, 2021.

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

Bestellung

Dieses Dokument kann über die Website www.bundespublikationen.admin.ch kostenlos online bestellt und auch als PDF-Datei heruntergeladen werden.

Artikelnummer

311.246.d

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze	1
Definitionen und Abkürzungen	6
1. Einleitung	7
1.1. Erreger und klinisches Krankheitsbild	7
2. Epidemiologie	7
2.1. Weltweit	7
2.2. Europa	7
2.3. Schweiz	7
2.4. Tollwutfreie Gebiete	7
3. Übertragung	8
4. Impfstoffe und Immunglobuline	9
4.1. Impfstoffe	9
4.2. Verabreichung des Impfstoffs	9
4.3. Unerwünschte Impferscheinungen	9
4.4. Humane oder equine Tollwut-Immunglobuline (hRIG/eRIG)	9
5. Präventionsmassnahmen	10
5.1. Präexpositionelle Tollwutimpfung (PrEP)	10
5.1.1. Indikationen für die PrEP	10
5.1.2. Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen	10
5.2. Impfschutz	10
5.2.1. Primovakzination (PrEP)	10
5.2.2. Intervalle zwischen den Impfstoffdosen	10
5.2.3. Auffrischimpfung	10
5.2.4. Impfschutz bei älteren Personen	10
5.2.5. Impfschutz bei Kindern	11
5.2.6. Impfschutz bei immunsupprimierten Personen	11
5.2.7. Impfschutz bei schwangeren und stillenden Frauen	11
5.3. Präexpositionelle Impfschemata (PrEP)	11
A) Erwachsene und Kinder ohne Immunsuppression (altersunabhängig)	11
B) Immunsupprimierte Personen (altersunabhängig)	11
5.4. PrEP: Serologische Kontrollen und Auffrischimpfungen	11
6. Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)	12
6.1. Geographie	12
6.2. Quelle der Exposition	14
6.3. Durchführung der PEP	14
6.3.1. Wundbehandlung	14
6.3.2. Postexpositionelle Impfung	14
6.4. Schemata für die postexpositionelle Impfung	14
A) Vollständig geimpfte Personen	14
B) Personen ohne präexpositionelle Impfung, mit unvollständiger Impfung oder unbekanntem Impfstatus	15
6.4.1. Passive Immunisierung mit Tollwut-Immunglobulinen (hRIG)	16
6.5. Kontraindikationen gegen die PEP	16
7. Vorgehen bei Tollwutverdacht	16
7.1. Labordiagnostik	16
7.2. Umgebungsmassnahmen	16
8. Nützliche Adressen	17
9. Literatur	18

Definitionen und Abkürzungen

CCEEV	cell culture vaccines and embryonated egg-based vaccines
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit (Liquor)
eRIG	equine rabies immunoglobulin
FAT	fluorescent antibody test
hRIG	human rabies immunoglobulin
HDCV	human diploid cell vaccine
i. d.	intradermal
IE	Internationale Einheit
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
PrEP	präexpositionelle Tollwutprophylaxe
PEP	postexpositionelle Tollwutprophylaxe
PCECV	purified chick embryo cell vaccine
PDEV	purified duck embryo cell vaccine
PVRV	purified vero cell rabies vaccine
RIG	rabies immunoglobulin
RFFIT	rapid fluorescent focus inhibition test
RTCIT	rabies tissue culture infection test
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction oder Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

1. Einleitung

Die Veröffentlichung neuer Empfehlungen zur Tollwutimpfung durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) [4] machte eine Überarbeitung der entsprechenden Richtlinien und Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen erforderlich. Das vorliegende Dokument ersetzt die letzte Ausgabe aus dem Jahr 2004 «Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen» [1] und den 2012 im BAG-Bulletin veröffentlichten Artikel «Anpassung des Schemas für die postexpositionelle Tollwutprophylaxe: Aktualisierung der Empfehlungen» [2]. Die Empfehlungen beruhen auf den neusten Publikationen sowie auf Werken und Stellungnahmen von Expertinnen und Experten. Eine ausführliche Dokumentation auf Französisch ist auf der Webseite der Eidgenössischen Kommission für Impffragen zu finden: www.ekif.ch > Impfeempfehlungen > Grundlagendokumente > Évaluation de la vaccination contre la rage selon le cadre analytique de la CFV (in Französisch).

1.1. Erreger und klinisches Krankheitsbild

Tollwut wird durch neurotrope RNA-Viren der Gattung Lyssavirus (Familie Rhabdoviridae) verursacht. Es werden derzeit 14 Varianten des Lyssavirus unterschieden, von denen 8 Tollwut beim Menschen auslösen können [5]. Das Tollwutvirus überlebt nicht lange ausserhalb seines Wirts: Es wird durch Trockenheit, Sonnenlicht (UV-Strahlen) [6] und bestimmte Desinfektionsmittel [7] rasch inaktiviert. Die Tollwut ist durch eine stumme Phase der extraneuralen Replikation zwischen Exposition und Krankheitsbeginn gekennzeichnet. Darauf folgt eine rasch fortschreitende Enzephalitis, die fast immer tödlich endet. Die Inkubationszeit dauert in der Regel 1–3 Monate (Mindestdauer: 5 Tage, Höchstdauer: selten über ein Jahr) [3, 8]. Im Prodromalstadium treten unspezifische Symptome auf: Fieber, Juckreiz, neuropathische Schmerzen oder Parästhesien in der Nähe der (früheren) Verletzungs-/Bissstelle. Tollwut wird vermutet, wenn die Anamnese einen Biss oder einen Kontakt mit einem potenziell infizierten Säugetier ergibt. Die menschliche Tollwut kann sich entweder in der «furiosen» Form (Hydrophobie, Atemmuskelerkrankungen, Hyperextension, Halluzinationen, Angst, Aggressivität, Speichelfluss, Lähmung usw.) oder in der «paralytischen» Form (aufsteigende Lähmung und Verlust von Sehnenreflexen, sensorische Symptome usw.) manifestieren [9]. Wenn klinische Symptome auftreten, sind die Viren im ganzen Körper verbreitet [3]. Die Krankheit verläuft dann in fast 100 Prozent der Fälle tödlich. Es gibt keine spezifische Behandlung. Ohne Zugang zu einer Intensivstation tritt der Tod bei der furiosen Tollwut in der Regel innerhalb von 7–10 Tagen nach den ersten Symptomen ein; bei paralytischer Tollwut kann die betroffene Person einige Wochen überleben [9].

2. Epidemiologie

2.1. Weltweit

Tollwut (Rabies) ist eine Zoonose, die auf allen Kontinenten mit Ausnahme der Antarktis enzootisch auftritt [10]. Alle Säugetiere sind ansteckbar, aber die Empfänglichkeit ist je nach Art unterschiedlich [11]. Nur bestimmte terrestrische Karnivoren (hauptsächlich Hund, Fuchs, Wolf, Waschbär,

Stinktier, Kojote und Schakal) sowie Fledermäuse (Chiroptera) sind Reservoir-Tiere des Virus. Diese können die Tollwut auf viele Säugetier-Arten sekundär übertragen, wobei der Hund das einzige Haustier ist, das zum enzootischen Vorkommen beiträgt.

Grundsätzlich können alle infizierten Tiere in der symptomatischen Phase oder auch im Prodromalstadium Tollwut übertragen. Verletzungen durch infizierte Hunde sind für 99 Prozent der menschlichen Tollwut-Todesfälle verantwortlich [12]. Fledermäuse, Katzen und Affen sind seltene Überträger auf den Menschen.

Weltweit sind gemäss Schätzungen der WHO jedes Jahr über 59000 menschliche Todesfälle auf die endemische Hunde-Tollwut zurückzuführen [3, 12]. Kinder sind die am stärksten gefährdete Bevölkerungsgruppe. Rund 40 Prozent der Personen, die nach einer Tollwutexposition behandelt werden, sind Kinder unter 15 Jahren [12, 13]. Jährlich erhalten über 29 Millionen Menschen eine PEP, und gemäss Schätzungen der WHO werden auf diese Weise mehrere tausend Todesfälle vermieden [13]. Bei den Reisenden sind die gemeldeten Fälle mit durchschnittlich 2,6 Fällen pro Jahr zwischen 1990 und 2012 selten, der Anteil der Reisenden mit Tollwutexposition, die eine PEP benötigen, ist aber deutlich höher. In einem Land mit endemischer Tollwut werden pro Aufenthaltsmonat schätzungsweise 0,4 Prozent der Reisenden von einem potenziell tollwütigen Tier verletzt [14].

2.2. Europa

In Europa sind Füchse und Fledermäuse die wichtigsten Tollwut-Reservoir-Tiere. In den Nachbarländern der Schweiz ist die Tollwut bei terrestrischen Wildtieren vollständig verschwunden. Das gilt auch für die meisten Länder der Europäischen Union. In Osteuropa ist Tollwut enzootisch. Aktualisierte europäische Daten zur Human- und Tierepidemiologie sind im Internet zu finden unter www.who-rabies-bulletin.org > Stichwort: QUERIES.

2.3. Schweiz

Nach Anstrengungen über 20 Jahre (orale Massenimmunisierung von Füchsen) ist die Tollwut bei terrestrischen Säugetieren 1996 verschwunden [15]. Dennoch kann mangelnde Vorsicht im Umgang mit importierten Tieren – insbesondere Hunden und Katzen – zu neuen Tollwutfällen führen, was seit 1999 (Jahr der offiziellen Ausrottung) mehrfach beobachtet wurde und umfangreiche Massnahmen zur Bekämpfung der Epizootien sowie Umgebungsuntersuchungen (Contact Tracing) erfordert [16–21]. Neben der terrestrischen Tollwut ist die Fledermaustollwut weltweit endemisch. In der Schweiz sind bisher vier Fälle bei Fledermäusen diagnostiziert worden, der letzte im Jahr 2017 [22, 23]. Gegenwärtig beschränkt sich das Risiko einer autochthonen Übertragung des Tollwutvirus auf die Exposition mit infizierten Fledermäusen oder illegal aus enzootischen Gebieten eingeführten Tieren, was immer möglich ist.

2.4. Tollwutfreie Gebiete

Als tollwutfrei gelten laut WHO und dem «Office International des Epizooties» (OIE) Länder und Gebiete, in denen:

- in den letzten 24 Monaten kein Fall von lokal erworbener und durch einen Hund oder wilden Karnivoren übertragener Tollwut bei Menschen oder Tieren (Wild- oder Haustiere – mit Ausnahme von Fledermäusen) erfasst wurde;

- durch molekulare Analysen und epidemiologische Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, dass jeder positive autochthone Fall aus einer Übertragung durch Fledermäuse hervorgeht (d.h. von einem Fledermaus-Lyssavirus verursacht wurde) [3].

Die Gebiete, in denen infizierte Fledermäuse leben, sind zwar nicht ganz tollwutfrei, aber ohne terrestrische Tollwut ist das Risiko einer Übertragung auf den Menschen sehr gering. Informationen zur aktuellen epidemiologischen Lage sind zu finden unter www.rbe.fli.de/site-page/epidemiology-rabies.

3. Übertragung

Das Tollwutvirus gelangt durch eine Verletzung oder direkten Kontakt mit den Schleimhäuten in den Körper. Es durchdringt jedoch nicht die intakte Haut [3]. Die WHO definiert drei Expositionsrisiko-Kategorien je nach Art des Kontakts mit dem tollwutverdächtigen Tier (siehe Tabelle 1). Eine Tollwutvirusinfektion geht meist auf ein identifizierbares Ereignis (Expositionsereignis) zurück, dessen sich die betroffene Person bewusst ist, und an das sie sich erinnert. In 99 Prozent der Tollwutfälle beim Menschen erfolgt die Übertragung durch einen perkutanen Biss oder Kratzer, der von einem tollwütigen Hund verursacht wurden [4]. Sehr selten kann die Infektion auf ein nicht identifizierbares Ereignis zurückgeführt werden und bleibt dann unbemerkt (Exposition ohne das Wissen der betroffenen Person). Die Übertragung des Virus ist theoretisch durch direkten oder selten indirekten Kontakt mit virushaltigem biologischen Material (Speichel, Nervengewebe, virushaltige Zellkulturen) möglich, das auf verletzte Haut (z. B. frische Schürfwunde) oder auf Schleimhaut gelangt [4].

Im Speichel ist das Tollwutvirus meist bei Symptombeginn nachweisbar, gelegentlich schon gegen Ende der Inkubationszeit (infektiöses Intervall). Bei Hund, Katze und Hausfrettchen dauert die präsymptomale Ausscheidung in aller Regel we-

niger als 10 Tage [24–28]. Das bedeutet: **Wenn der Hund, die Katze oder das Frettchen 10 Tage nach dem Biss oder Kratzer gesund ist**, war das Tier zum Zeitpunkt der Exposition nicht ansteckend.

Von der Verwendung von Labortests für die praemortale Tollwutdiagnose bei Tieren wird dringend abgeraten [3]. Die Sensitivität solcher Tests variiert stark je nach Krankheitsstadium, Immunstatus des Tieres, zeitlicher Variabilität der intermittierenden Virusausscheidung und der Expertise des Laborpersonals. Ein positives Ergebnis ist zwar ein Indikator für Tollwut, aber ein negatives Ergebnis schliesst diese nicht aus [3].

Die Übertragung der Tollwut durch Transplantation infizierter Organe – zum Beispiel Cornea, Nieren, Leber – ist möglich, und es sind sehr seltene Fälle dokumentiert [26, 29–32]. Auch weitere seltene Übertragungswege ohne direkte Verletzung wurden beschrieben, darunter die massive Inhalation von virushaltigen Aerosolen in Höhlen, die durch Hunderttausende von Fledermäusen besiedelt werden (in der Schweiz gibt es keine derartigen Kolonien) [33, 34], die akzidentelle Inokulation beim Umgang mit toten Tieren [35, 36] und die Übertragung des Virus bei Arbeiten im Labor [34, 37]. Die Übertragung von Mensch zu Mensch, ausser durch Transplantation, ist nicht beschrieben [4].

Auch Fledermäuse, die das Virus mehrere Wochen lang ausscheiden können (gilt auch für insekten- und fruchtfressende Fledermäuse), übertragen Tollwut durch Bisse, auch wenn ihre kleinen Zähne nicht zwingend Spuren hinterlassen oder Blutungen verursachen [38]. Das Risiko, dass solche oft schmerzfreien Bisse nicht ernst genommen werden, ist daher beträchtlich. Jeder noch so kleine Biss einer Fledermaus ist somit ein Expositionsfall.

Speichel, Speicheldrüsen, Gehirn und Cornea von Mensch und Tier sind kurz vor und ab Auftreten der Symptome (<10 Tage) infektiös. In diesen Fällen besteht keine Virämie, weshalb das Blut nicht als infektiös gilt [4, 39]. Der Kontakt zwischen intakter Haut und infiziertem Material stellt kein Risiko dar, wenn die Haut anschliessend gründlich gewaschen wird.

Tabelle 1
WHO Expositionsrisiko-Kategorien nach Art des Kontakts mit dem tollwutverdächtigen Tier [4]

Kategorie	Beschreibung	Massnahmen
Kategorie I	Kontakt mit einem Tier oder Fütterung eines Tieres, Lecken unversehrter Haut	Keine Exposition: keine PEP erforderlich
Kategorie II	Knabbern an unbedeckter Hautoberfläche, oberflächliche Kratzer oder Abschürfungen ohne Blutung	Exposition: sofortige Impfung (ohne PrEP: gleichzeitige Gabe von RIG)
Kategorie III	Einzelne oder mehrfache Bisse oder Kratzer, welche die Haut durchdringen, Kontamination der Schleimhäute oder erodierter Haut mit Speichel nach dem Lecken durch ein Tier, Exposition durch direkten Kontakt mit Fledermäusen	Schwere Exposition: sofortige Impfung (ohne PrEP: gleichzeitige Gabe von RIG)

4. Impfstoffe und Immunglobuline

4.1. Impfstoffe

Unter den aktiven Tollwutimpfstoffen werden besonders diejenigen empfohlen, die inaktivierte, lyophilisierte Tollwutviren enthalten welche auf Zellkulturen oder embryonierten Eiern gezüchtet wurden (CCEEV). Jede Dosis muss mindestens 2,5 IE Wirkstoff pro Ampulle enthalten [4]. In der Schweiz zugelassene Tollwut-Impfstoffe und -Immunglobuline sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Weltweit sind derzeit folgende Impfstoffe zugelassen: Impfstoffe aus Zucht auf

- humanen diploiden Zellen (HDCV)
- Hühnerembryonalzellen (PCECV)
- Affenzellen (PVRV)
- Hamster-Nierenzellen (PPHKCV oder BHKV) [40].

Sie haben die gleichen immunogenen Eigenschaften und sind deshalb – falls nötig – in einer Impfserie austauschbar [41–43]. Die Dosierungen sind bei Erwachsenen und Kindern gleich [44]. Betreffend Lagerung und Haltbarkeit sind die Anweisungen der Hersteller zu befolgen. Auf Reisen ist es nicht empfehlenswert, Impfstoffe im Gepäck mitzuführen, da die Gefahr besteht, dass die Kühlkette nicht eingehalten werden kann.

Im Ausland verwendete Produkte können sich von den in der Schweiz vertriebenen unterscheiden. Besondere Vorsicht ist geboten bei auf Nervengewebe gezüchteten Impfstoffen, deren Herstellung und Verwendung allmählich eingestellt werden sollten und deren Wirksamkeit und Sicherheit nicht gewährleistet sind. Diese Impfstoffe zeigen eine verminderte Immunogenität und bergen ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Impferscheinungen [4]. Nur Algerien, Argentinien, Äthiopien und Bolivien stellen noch solche Impfstoffe her [3].

4.2. Verabreichung des Impfstoffs

Die Injektion soll bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren intramuskulär in den Deltoideus-Muskel erfolgen, bei Kleinkindern unter 2 Jahren intramuskulär (i. m.) in den anterolateralen Oberschenkel (1 Ampulle à 1 ml i. m.) [4]. Die intradermale (i. d.) Injektion ist eine von der WHO empfohlene

Alternative [4], die insbesondere zur Einsparung von Impfdosen beiträgt. In der Schweiz wird sie derzeit nicht routinemässig empfohlen, weil die Verabreichung technisch anspruchsvoll ist, die vom Hersteller vorgesehene Darreichungsform dafür ungeeignet ist und die in der Schweiz erhältlichen Impfstoffe nur für die intramuskuläre Verabreichung zugelassen sind. In speziellen Situationen kann, insbesondere in der Reisemedizin und unter Voraussetzung der entsprechenden technischen Expertise, für die PrEP auf die intradermale Injektion ausgewichen werden (je 2 Dosen à 0,1 ml an verschiedenen Stellen für die Primovakzination). Wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass die heutigen Impfstoffe, i. m. oder i. d. verabreicht wirksam sind [4, 45].

4.3. Unerwünschte Impferscheinungen

Auf Zellkulturen oder Hühnerembryonen gezüchtete Tollwutimpfstoffe (CCEEV) sind sicher und gut verträglich [4]. 35–45 Prozent der Geimpften berichten über Schmerz, Rötung, Schwellung und/oder Pruritus an der Injektionsstelle (diese Reaktionen sind häufiger bei wiederholten intradermalen Injektionen) [4], und 5–15 Prozent über vorübergehende systemische Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Magen-Darm-Beschwerden oder Gliederschmerzen [4]. Schwerwiegende unerwünschte Impferscheinungen sind sehr selten, und kausale Zusammenhänge zwischen der Impfung und neurologischen Symptomen konnten nicht nachgewiesen werden [4, 46].

4.4. Humane oder equine Tollwut-Immunglobuline (hRIG / eRIG)

In der Schweiz ist nur humanes Tollwut-Immunglobulin (hRIG) erhältlich, welches eine Antikörpermenge von mindestens 150 IE/ml gegen das Tollwutvirus enthält und intra- und peri-läsional verabreicht wird. hRIG wird nur in Kombination mit einer Tollwutimpfung im Rahmen einer PEP verabreicht. In vielen tropischen und subtropischen Regionen ist die kontinuierliche Versorgung mit hRIG oder eRIG nicht gewährleistet, insbesondere in kleinen Gesundheitszentren und ländlichen Gebieten [47, 48]. Dies sollte bei der Indikation zur PrEP im Rahmen der Reisemedizin berücksichtigt werden.

Tabelle 2

In der Schweiz zugelassene Tollwut-Impfstoffe und –Immunglobuline (www.swissmedicinfo.ch)^a

Indikation	Produkt	Wirkstoff, Herstellung	Hilfsstoffe ^b
Impfung (prä- und postexpositionell)	Tollwut-Impfstoff Mérieux ^{®c} (Sanofi-Aventis [Schweiz] AG)	Inaktivierte Viren aus Zucht auf diploiden Humanzellen (HDCV)	Neomycin (Spuren) Phenolrot (Spuren) Humanalbumin
	Rabipur ^{®c} (Bavarian Nordic)	Inaktivierte Viren aus Zucht auf Hühnerfibroblasten (PCECV)	Polygelin Neomycin (Spuren) Chlortetracyclin (Spuren) Amphotericin B (Spuren) Hühnereiweiss (Spuren)
Passive Immunisierung (postexpositionell)	Berirab ^{®c} (CSL Behring)	Humane Tollwut-Immunglobuline (hRIG) 150 UI/ml Kälte-Äthanolfraktionierung	Glycin

^a Stand 1. Quartal 2021

^b Siehe Packungsbeilage

^c Allfällige Nichtverfügbarkeit / Lieferengpässe unter www.bwl.admin.ch/bwl/de/home/themen/heilmittel/meldestelle.html

5. Präventionsmassnahmen

Die primäre Massnahme besteht darin, den Kontakt mit unbekanntem Tieren zu vermeiden. So kann das Risiko für Lecken, Kratzer oder Bisse verringert werden.

5.1. Präexpositionelle Tollwutimpfung (PrEP)

Die Tollwutimpfung kann vor einer potenziellen Exposition als PrEP verabreicht werden. Die PrEP verringert das Infektionsrisiko und vereinfacht die postexpositionelle Prophylaxe (kein Tollwut-Immunglobulin erforderlich, halb so viele aktive Impfdosen wie ohne PrEP). Dennoch sollten Personen, die eine PrEP erhalten haben, sich des Tollwutrisikos bewusst sein und bei Exposition sofort die empfohlenen Massnahmen treffen (vgl. Kapitel 6 zur PEP).

5.1.1. Indikationen für die PrEP

In **Gebieten ohne terrestrische Tollwut** wird die präexpositionelle Impfung folgenden Personen empfohlen:

- Tierärzt/innen, Studierende der Veterinärmedizin, tierärztliche Praxisassistent/innen, Tierpfleger/innen, Tierhändler/innen und Tierseuchenpolizist/innen, die mit importierten Säugetieren oder Tieren unbekannter Herkunft in Berührung kommen;
- Fledermaus-Forschende, Fledermaus-Schützende und Fledermausliebhaber/innen sowie andere Personen, die in ihrem Beruf oder in ihrer Freizeit regelmässig mit Fledermäusen zu tun haben;
- Personal in Laboratorien mit Tollwut-Diagnostik (mittleres Risiko: Serologie, Histologie, Pathologie), Tollwutforschungslaboratorien und Tollwutimpfstoff-Produktionslaboratorien (hohes Risiko).

In **Gebieten mit terrestrischer Tollwut** wird die präexpositionelle Impfung den oben genannten Gruppen **sowie** folgenden Personen empfohlen:

- Personen, die beruflich mit Tieren in Kontakt kommen: Wildhüter/innen, Tierpräparator/innen, Waldarbeitende, Förster/innen, Jäger/innen und Schlachthofpersonal;
- Reisende sowie in der Entwicklungszusammenarbeit tätige Personen. Die Indikationen für die PrEP bei Reisenden werden regelmässig aktualisiert: Siehe Dokument «Reisemedizin: Impfungen und Malaria-Schutz» unter www.bag.admin.ch/reisemedizin. Die Besprechung des Tollwutrisikos ist Teil jeder reisemedizinischen Beratung.

5.1.2. Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen

Kontraindikationen bei PrEP sind schwere allergische Reaktionen auf einen Impfstoffbestandteil oder auf eine frühere Tollwutimpfung. Bei Unverträglichkeit soll wenn möglich auf ein anderes Produkt ausgewichen werden [49]. Bei einer Schwangerschaft ist die Indikation einer PrEP von Fall zu Fall abzuwägen. Systemische Kortikosteroide, andere Immunsuppressiva und Immundefizienzen können die Wirksamkeit der PrEP beeinträchtigen.

5.2. Impfschutz

5.2.1. Primovakzination (PrEP)

Entscheidend bei einer PrEP ist der Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses nach Primovakzination («priming»), welches eine rasche Antikörperantwort («boostability») durch weitere Impfungen (z. B. nach Exposition) garantiert. Tollwut-Antikörpertiter von $\geq 0,5$ IE/ml im Tollwutserum-

Neutralisationstest (RFFIT) stehen für eine schützende Immunität im Falle einer Tollwutexposition [40]. Impfstoffe, die aus in Zellkulturen oder embryonierten Hühnereiern angezüchteten Tollwutviren hergestellt werden (CEEV), induzieren ein immunologisches Gedächtnis, das möglicherweise lebenslang fortbesteht, selbst nachdem die Titer der neutralisierenden Antikörper abgesunken oder nicht mehr messbar sind [3]. Nach einer Tollwutexposition wird das immunologische Gedächtnis, das durch die PrEP erzeugt wurde, rasch reaktiviert, unabhängig davon, ob bei der Primovakzination 2 oder 3 Dosen verwendet wurden (i. m. oder i. d.), und unabhängig von der Zeit, die seit der PrEP vergangen ist. Die Gabe zusätzlicher Impfstoffdosen (Boostierung bei PEP) bietet der exponierten Person wirksamen Schutz gegen die Tollwutinfektion [50]. Eine PrEP mit zwei Dosen des Tollwutimpfstoffes ist somit bei immunkompetenten Personen ausreichend.

5.2.2. Intervalle zwischen den Impfstoffdosen

Das Intervall zwischen den Impfstoffdosen gehört zu den Faktoren, die die Immunantwort auf die Primovakzination beeinflussen, wobei längere Intervalle die Immunantwort tendenziell verbessern (höhere Antikörpertiter) [51]. Bei einer Primovakzination können die Impfstoffdosen somit zeitnah (minimal 1 Woche) verabreicht werden, wenn ein schnelles Einsetzen des Impfschutzes erwünscht ist, zum Beispiel im Vorfeld einer Reise mit wenig Zeit bis zur Abreise [51]. Allerdings wird in diesem Fall eine weniger nachhaltige Antwort erreicht als mit der gleichen Anzahl an Impfstoffdosen mit einem längeren Intervall (1 bis 2 Monate) [51]. Die 2. Dosis sollte vor dem Hintergrund der obigen Ausführungen idealerweise am Tag 28 erfolgen, kann aber bei Zeitnot ab Tag 7 verabreicht werden [4].

5.2.3. Auffrischimpfung

Eine Auffrischimpfung, die ein Jahr nach der Primovakzination verabreicht wird, erhöht sowohl die Antikörpertiter als auch die Zeit, über die sie fortbestehen, signifikant [52]. Eine 12 Monate nach den ersten beiden Impfdosen verabreichte Dosis führt nach 14 Tagen zu einer Serokonversionsrate von 100 Prozent, und dies unabhängig vom verwendeten PrEP-Schema (3 oder 2 Dosen) [52, 53]. In der Reisemedizin sowie im Falle einer nicht kontinuierlichen Exposition kann die Auffrischimpfung auch später als nach einem Jahr verabreicht werden, das heisst vor einem weiteren Expositionsrisiko, z. B. vor einer weiteren Reise in ein Endemiegebiet [8, 54].

Eine Anpassung der Impfschemata für Senioren, Kinder und Schwangere ist nicht notwendig (siehe unter 5.2.4, 5.2.5 und 5.2.7).

5.2.4. Impfschutz bei älteren Personen

Bei älteren Personen entwickelt sich die Immunantwort auf die Impfung generell langsamer und ist schwächer ausgeprägt (Immunoseneszenz) [51]. Es ist jedoch nicht bekannt, ob dies im Rahmen der Tollwutimpfung eine verminderte Schutzwirkung nach sich zieht [55]. In der Literatur finden sich keine Berichte über ein Versagen der PEP, das spezifisch auf das Alter zurückzuführen wäre. Dies spricht dafür, dass alle empfohlenen Impfschemata eine ausreichende Wirksamkeit bieten [56].

5.2.5. Impfschutz bei Kindern

Wie bei den älteren Personen kann bei sehr jungen Kindern die Immunantwort auf die Impfung schwächer ausgeprägt sein (frühkindliche immunologische Unreife) [51]. Mehrere Studien belegen Serokonversionsraten von 100 Prozent nach Primovakzination. Die Aufrechterhaltung der Antikörpertiter nach einem Jahr war jedoch besser nach einer PrEP, die 3 Impfstoffdosen umfasste, als nach einer 2 Dosen-PrEP [57, 58]. Bei allen Kindern, unabhängig von Alter (auch Säuglinge) und Antikörpertiter vor Auffrischung, wurden 7 oder 14 Tage nach einer Auffrischimpfung oder einer simulierten PEP Antikörpertiter $\geq 0,5$ IE/ml gemessen [57–60]. Diese Daten lassen darauf schliessen, dass zwei Tollwutimpfstoffdosen ein immunologisches Gedächtnis aufbauen, das im Falle einer Exposition wirksam reaktiviert werden kann.

5.2.6. Impfschutz bei immunsupprimierten Personen

Der Beizug einer Fachperson für Infektionskrankheiten und/oder für Immunologie kann bei immunsupprimierten Personen, für die eine präexpositionelle Tollwutimpfung indiziert ist, sinnvoll sein [4]. Die immunologische Antwort immunsupprimierter Personen auf eine Impfung ist möglicherweise abgeschwächt. Daher gelten 2 Impfstoffdosen als nicht sicher ausreichend, um einen adäquaten Schutz zu vermitteln ($\geq 0,5$ IE/ml) [61]. Alle immunsupprimierten Personen sollen daher mit dem am stärksten immunogenen PrEP-Schema (d. h. Schema mit 3 Besuchen/3 Impfstoffdosen) geimpft werden [61].

5.2.7. Impfschutz bei schwangeren und stillenden Frauen

Bei Schwangeren müssen die Vorteile einer PrEP im Einzelfall beurteilt werden. Die Anwendung von Tollwutimpfstoffen bei schwangeren und stillenden Frauen ist sicher und wirksam [4].

5.3. Präexpositionelle Impfschemata (PrEP)

A) Erwachsene und Kinder ohne Immunsuppression (altersunabhängig)

Die präexpositionelle Impfung umfasst 2 Dosen, die intramuskulär an den Tagen 0 und 28 (möglich ab dem Tag 7) verabreicht werden.

Eine Auffrischimpfung wird bei fortgesetztem oder wiederholtem Expositionsrisiko nach 12 Monaten empfohlen.

In der **Reisemedizin** wird die Gabe einer einmaligen Auffrischimpfung (3. Dosis) vor erneutem Expositionsrisiko, z. B. vor einer weiteren Reise in ein enzootisches Gebiet frühestens 12 Monate nach der präexpositionellen Impfung empfohlen.

B) Immunsupprimierte Personen (altersunabhängig)

Die präexpositionelle Impfung umfasst 3 Dosen, die intramuskulär an den Tagen 0, 7 und 21–28 verabreicht werden. Eine Auffrischimpfung ist bei fortgesetztem oder wiederholtem Expositionsrisiko nach 12 Monaten indiziert.

In der **Reisemedizin** wird die Gabe einer einmaligen Auffrischimpfung (4. Dosis) nach 12 Monaten oder später bei erneutem Expositionsrisiko empfohlen (z. B. vor einer weiteren Reise in ein enzootisches Gebiet).

5.4. PrEP: Serologische Kontrollen und Auffrischimpfungen

Die Indikationen für serologische Kontrollen und Auffrischimpfungen hängen vom Expositionsrisiko (hoch, mässig oder gering) sowie anderen Parametern, wie der Art und der Häufigkeit der Exposition (kontinuierlich, regelmässig und kumulativ oder punktuell) ab. Serologische Kontrollen im Rahmen einer PrEP werden in der Reisemedizin nicht empfohlen (siehe Tabelle 3, S. 12).

Tabelle 3

Präexpositionelle Tollwutimpfung: Indikationen, Durchführung und Erfolgskontrollen,
angepasst nach WHO [61].

Betroffene Personen	Risikoniveau und Art der Exposition	Impfungen und serologische Kontrollen
Personal in Forschungs-, Produktions- und Diagnostik-Laboratorien	Hoch , unbemerkt (Aerosol)	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Monaten. Serologische Kontrollen 2 Wochen nach der 2. und 3. Impfdosis ^b , danach Serologische Kontrollen alle 1–2 Jahre und Booster bei Titer der neutralisierenden Antikörper <0,5 IE/ml.
Personen, die bei der Arbeit oder in der Freizeit in enzootischen Gebieten potenziell exponiert sein können	Mässig , bewusst (Biss, Verletzung) oder unbemerkt	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Monaten. Serologische Kontrollen 2 Wochen nach der 2. und 3. Impfdosis ^b , danach Serologische Kontrollen alle 2 Jahre und Booster bei Titer der neutralisierenden Antikörper <0,5 IE/ml.
Tierärzte, Fledermausliebhaber	Gering , meist bewusst, selten unbemerkt (Fledermaus)	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Monaten. Serologische Kontrollen alle 5 Jahre und Booster bei Titer der neutralisierenden Antikörper <0,5 IE/ml.
Reisen^d und längere Aufenthalte in enzootischen Gebieten^d	Gering , meist bewusst, selten unbemerkt (Fledermaus)	Primovakzination ^a plus Booster nach 12 Monaten ^c , oder später ^c . Keine serologische Kontrolle.
Übrige Bevölkerung	Minim	Keine

^a Impfschema: Siehe 5.3. Präexpositionelle Impfschemata (PrEP) S. 11.

^b Weitere Impfdosen und Serologische Kontrollen alle 1–2 Wochen, solange bis der Antikörpertiter bei $\geq 0,5$ IE/ml liegt.

^c Ein Booster nach 12 Monaten wird Personen, die sich länger als ein Jahr in einem enzootischen Gebiet aufhalten (z. B. Expats) empfohlen. Bei kurzzeitigen Reisen (<12 Monate) wird ein Booster vor einer weiteren Reise in ein enzootisches Gebiet empfohlen (frühestens 12 Monate nach der Primovakzination). In der Reisemedizin wird die Bestimmung des Antikörpertiters nicht empfohlen.

^d siehe Angaben im Dokument «Reisemedizin: Impfungen und Malariaschutz bei Auslandsreisen» auf www.bag.admin.ch/reisemedizin.

6. Postexpositionelle Prophylaxe (PEP)

Eine PEP umfasst stets eine unverzügliche und korrekte Wundversorgung sowie eine postexpositionelle Impfung.

Für eine PEP ist es nie zu spät, auch wenn die Exposition Tage, Wochen, Monate oder in sehr seltenen Fällen sogar mehr als ein Jahr zurückliegt (zur Inkubationszeit siehe Abschnitt «Klinik»), solange bei der betroffenen Person keine Symptome der Tollwut vorliegen.

Aus ethischen Gründen konnte die Wirksamkeit der PEP nicht in randomisierten Doppelblindstudien geprüft werden. Millionenfache Anwendung hat jedoch gezeigt, dass es sich um ein sicheres und wirksames Verfahren handelt, sofern es rasch und korrekt durchgeführt wird, das heisst adäquate Wundversorgung, sofortige medizinische Konsultation, hochwertige Impfstoffe (einschliesslich der Einhaltung der Kühlkette), korrekte Verabreichung der Immunglobuline (in und um sämtliche Wunden) sowie Einhaltung des PEP-Impfschemas [3].

6.1. Beurteilung des Expositionsrisikos

(siehe Abbildung 1, S. 13)

Das Vorgehen im Einzelfall richtet sich nach der Bewertung des Risikos aufgrund der Angaben, die die betroffene Per-

son oder ihre Angehörigen machen. Detailinformationen zu folgenden Punkten erleichtern die Risikoevaluation und ermöglichen die Feststellung, ob es zu einer Exposition gegenüber dem Tollwutvirus gekommen ist oder nicht [8, 62]. Im Zweifelsfall sollte die PEP begonnen werden. Falls sich der Tollwutverdacht nicht bestätigt, erfolgt der Abbruch (z. B. Bestätigung eines Tierarztes oder einer Tierärztin ≥ 10 Tage nach dem Biss, dass der bissende Hund gesund ist).

6.1.1. Geographie

Ort der Exposition: Von Bedeutung ist die enzootische Situation. Kommt Hundetollwut vor? Siehe diesbezüglich das Dokument «Reisemedizin: Impfungen und Malariaschutz bei Auslandsreisen» unter www.bag.admin.ch/reisemedizin.

6.1.2. Quelle der Exposition (siehe Abbildung 1, S. 13)

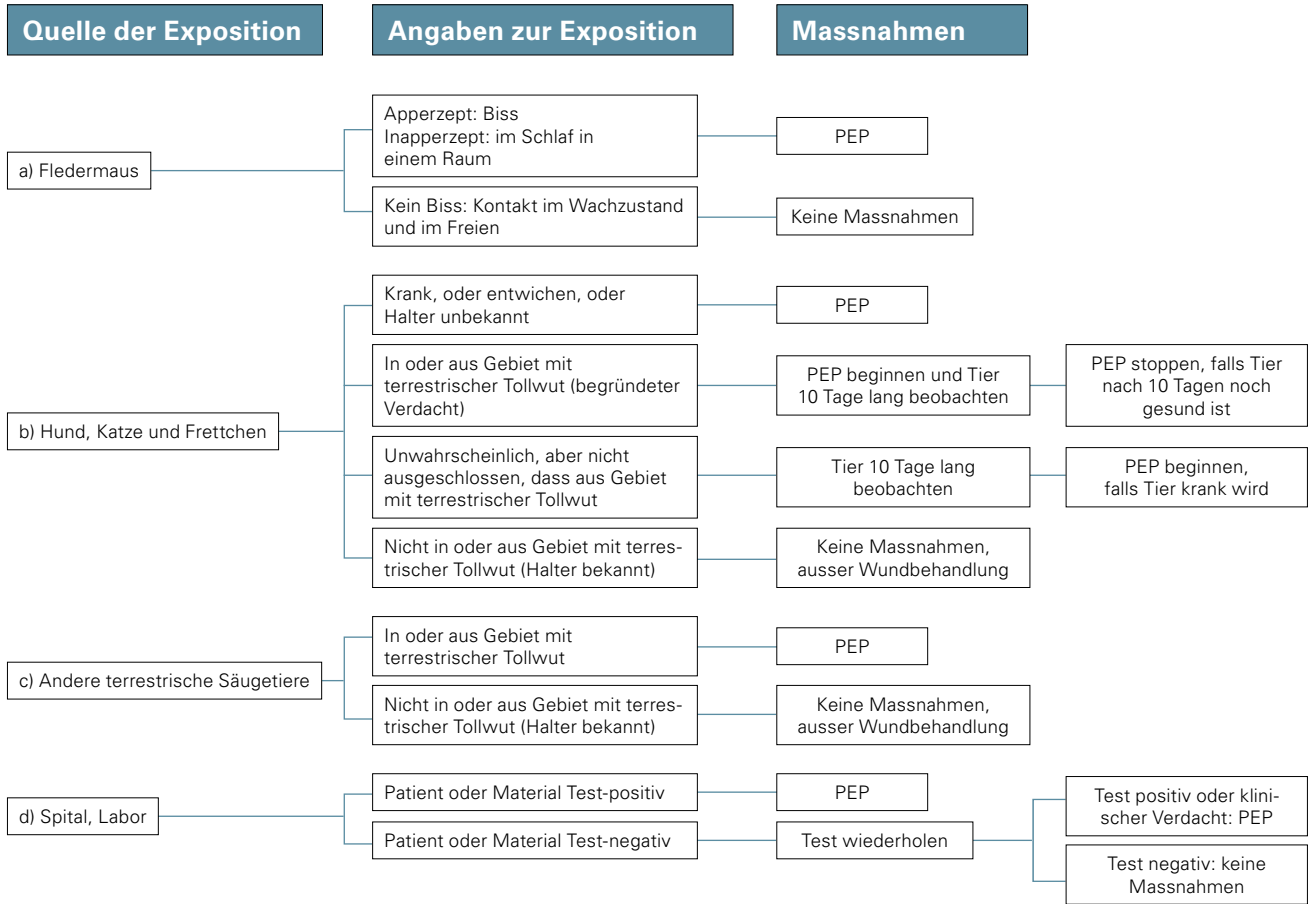
Mittels Beurteilung der Expositions-Situation anhand objektiver Kriterien ist feststellbar, ob ein Risiko einer Tollwutexposition besteht oder definitiv ausgeräumt werden kann.

a) Fledermäuse

Fledermaus-Tollwut kommt weltweit vor. Das Auffinden einer (toten oder lebendigen) Fledermaus in einem Schlafzimmer legt ein potenzielles Expositionsrisiko nahe. Unbemerkte Bissverletzungen sind vor allem im Schlaf in geschlossenen Räumen oder bei Personen anzunehmen, die

Abbildung 1

Risikoevaluation und Vorgehen bei Tollwutexposition. Einzelheiten im Text.



nicht imstande sind, verlässliche Angaben zur Exposition zu machen, etwa kleine Kinder oder behinderte Personen.

b) Hunde, Katzen und Frettchen

Verletzungen durch Hunde, Katzen und Frettchen in oder aus Gegenden mit terrestrischer Tollwut stellen ein potenzielles Expositionsrisiko dar. Insbesondere bei herrenlosen und/oder ungeimpften Tieren ist eine genaue Abklärung erforderlich. Wichtige Fragen sind:

- War das Tier in den letzten 6 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 unprovokiert? Liegt beim Tier eine neurologische Erkrankung oder eine kürzlich eingetretene Verhaltensänderung vor? Ist das Tier entwichen? Falls der Hund, die Katze oder das Frettchen nach 10 Tagen der Beobachtung unter Verantwortung des Halters oder der Halterin gesund ist (Beurteilung durch einen Tierarzt oder eine Tierärztin), kann mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass beim Tier keine Virusausscheidung möglich war, sodass eine Exposition der Person ausgeschlossen werden und eine allfällige begonnene PEP abgebrochen werden kann.

c) Andere terrestrische Säugetiere

Exposition in der Schweiz

Derzeit sind die Schweiz sowie ihre Nachbarländer frei von terrestrischer Tollwut und es kann davon ausgegangen werden, dass die Exposition durch terrestrische Wildtiere kein Tollwutrisiko beinhaltet. Die Übertragung von Tollwut durch Fledermäuse auf terrestrische Säugetiere, die dann ihrerseits Menschen infizieren, wurde in Europa bisher noch nie beobachtet.

Exposition in einem Gebiet mit terrestrischer Tollwut

Die Fuchstollwut wird lokal von Tier zu Tier übertragen. Weitere terrestrische Säugetiere wie Marder, Dachs, Waschbär etc. können betroffen sein. Tatsächlich kann jedes Säugetier aus einem enzootischen Gebiet mit dem Tollwutvirus infiziert sein und Bissverletzungen verursachen. Hundebisse, in geringerer Häufigkeit auch Katzen- und Affenbisse stellen im Hinblick auf die Tollwut ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar [63]. Bei einer Exposition der Kategorie II oder III durch ein anderes Säugetier als einem Hund, einer Katze oder einem Frettchen in einem Land mit endemischer terrestrischer Tollwut muss auf jeden Fall eine PEP verabreicht werden.

d) Spital, Labor (infizierte Patienten, Tiere oder klinische Proben)

Es ist wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine vermutete oder durch ein Labor bestätigte Infektionsquelle handelt (z. B. Kontakt mit dem Nervengewebe eines toten Tieres mit vermuteter oder bestätigter Tollwut).

Laborarbeit

Bei der Handhabung von virushaltigen Materialien gilt es festzustellen, ob die Exposition durch ein (konzentriertes) Aerosol, den Kontakt von Speichel mit einer Schleimhaut oder eine versehentliche perkutane Verletzung erfolgt ist.

6.1.3. Exponierte Person / bisherige Massnahmen

Wichtige Fragen sind:

- Wann hat die Exposition stattgefunden?
- Lokalisation, Art und Ausmass der Verletzung (Kategorie II oder III, siehe Abbildung 2 S. 15)?
- Ist die exponierte Person gegen Tollwut geimpft? Hat sie in der Vergangenheit eine vollständige postexpositionelle Prophylaxe erhalten? Falls ja, <3 Monate zuvor? >3 Monate zuvor?
- 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.

6.2. Indikationen für eine PEP

Eine sorgfältige Wundbehandlung ist nach jeder Verletzung durch ein potenziell Tollwutvirus übertragendes Tier angezeigt. Die postexpositionelle Impfung sowie, bei Personen ohne vollständige präexpositionelle Impfung (<2 Dosen des Tollwutimpfstoffes), eine gleichzeitige passive Immunisierung sind angezeigt, wenn eine Exposition der Kategorie II oder III, siehe Abbildung 2 S. 15) stattgefunden hat durch:

- eine **Fledermaus**: alle **auch noch so geringfügigen**, wahrgenommenen Bisse, ferner bei unbemerkten Begegnungen in geschlossenen Räumen (z. B. wenn Personen aus dem Schlafen erwachen und eine lebende, kranke oder tote Fledermaus im Zimmer vorfinden);
- ein **terrestrisches Säugetier in oder aus einem enzootischen Gebiet** (zu Ausnahmen betreffend Hunde/Katzen und Frettchen siehe unten);
- eine Person, **bei der Tollwutverdacht besteht**, oder bei der Tollwut laborbestätigt ist;
- **virushaltige Materialien im Labor**;
- direkten oder indirekten Kontakt (offene Wunden, Schleimhäute) mit **lebenden attenuierten Impfviren** aus Impfstoffkapseln von Ködern.

Exposition der Kategorien II oder III – Hund, Katze oder Hausfrettchen

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

1. auf das, die Verletzung verursachende Tier kann **nicht zurückgegriffen** werden oder eine zuverlässige Beobachtung kann nicht sichergestellt werden: immer **PEP**.

2. das exponierende Tier ist **krank oder** hat sich in den letzten **6** Monaten in einem **Gebiet mit terrestrischer Tollwut** aufgehalten: immer **PEP**. Das Tier ist während mindestens 10 Tagen zuverlässig zu beobachten (vorzugsweise beim Halter oder bei der Halterin) mit abschliessender Kontrolle beim Tierarzt oder bei der Tierärztin. Falls sich während den 10 Tagen ab dem Datum der Exposition ein klinischer Tollwutverdacht ergibt, muss das Tier eingeschläfert und labordiagnostisch auf Tollwut untersucht werden. Tollwutverdächtige Tiere müssen in jedem Fall sofort dem Kantonstierarzt/ärztin gemeldet werden, und tote Tiere, die zu einer Exposition geführt haben, sind umgehend mit Unterstützung der Tollwutzentrale untersuchen zu lassen.

3. Das Tier ist **gesund und ...**

- es besteht der begründete Verdacht, dass sich das Tier in den letzten 6 Monaten in einem **Gebiet mit terrestrischer Tollwut** aufgehalten hat: **PEP**. Tier von einem Tierarzt oder einer Tierärztin untersuchen lassen und 10 Tage durch den Halter oder die Halterin zuverlässig beobachten mit abschliessender Kontrolle beim Tierarzt oder bei der Tierärztin. Abbruch der Behandlung, wenn das Tier gesund bleibt;
- das Tier hat sich in den letzten 6 Monaten **nicht** in einem **Gebiet mit terrestrischer Tollwut** aufgehalten oder ein solcher Aufenthalt ist unwahrscheinlich: Das Tier ist 10 Tage zu **beobachten** mit abschliessender Kontrolle beim Tierarzt oder bei der Tierärztin. Falls das Tier in der Beobachtungszeit erkrankt: PEP.

6.3. Durchführung der PEP

Die PEP umfasst die Wundbehandlung, die postexpositionelle Impfung und bei Bedarf die simultane passive Immunisierung mit hRIG.

6.3.1. Wundbehandlung

Nach einer Exposition muss die Wunde (inklusive der subkutanen Wundtaschen) sofort und gründlich während 15 Minuten mit Seife und Wasser ausgewaschen und mit einer Jod-Povidon-Lösung oder einer anderen virozyden Substanz desinfiziert werden [3]. Tiefe Wunden sind chirurgisch zu versorgen, aber nach Möglichkeit nicht zu nähen oder erst nach der Infiltration von hRIG [3]. Auch sollte die Indikation einer Tetanusprophylaxe überprüft werden (für Empfehlungen betreffend Tetanus siehe Schweizerischer Impfplan [www.bag.admin.ch/impfplan]).

6.3.2. Postexpositionelle Impfung

Personen, die vor der Exposition nicht oder unvollständig geimpft worden sind (<2 Dosen, keine Impfdokumente), benötigen eine postexpositionelle Impfung und eine passive Immunisierung.

6.4. Postexpositionelle Impfschemata (PEP) nach Impfstatus

A) Vollständig geimpfte Personen

Personen, die eine präexpositionelle Impfung (≥2 Dosen) oder die nach früherer Exposition eine komplette PEP mit einem von der WHO empfohlenen Impfstoff erhalten haben (oder mit einem anderen Tollwutimpfstoff mit dokumentiertem, anschliessendem Antikörpertiter ≥0,5 IE/ml im RFFIT), benötigen lediglich eine postexpositionelle Auffrischimpfung

Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen

mit zwei Dosen an den Tagen 0 und 3 ohne Gabe von hRIG. Eine serologische Kontrolle ist am Tag 14 angezeigt. Bei ungenügendem Antikörpertiter wird bei Vorliegen des Resultats um Tag 21 eine weitere Impfdosis verabreicht. Anschliessend wird weiter getestet und so lange geimpft, bis ein RFFIT-Titer den Wert von $\geq 0,5$ IE/ml erreicht.

B) Personen ohne präexpositionelle Impfung, mit unvollständiger Impfung oder unbekanntem Impfstatus

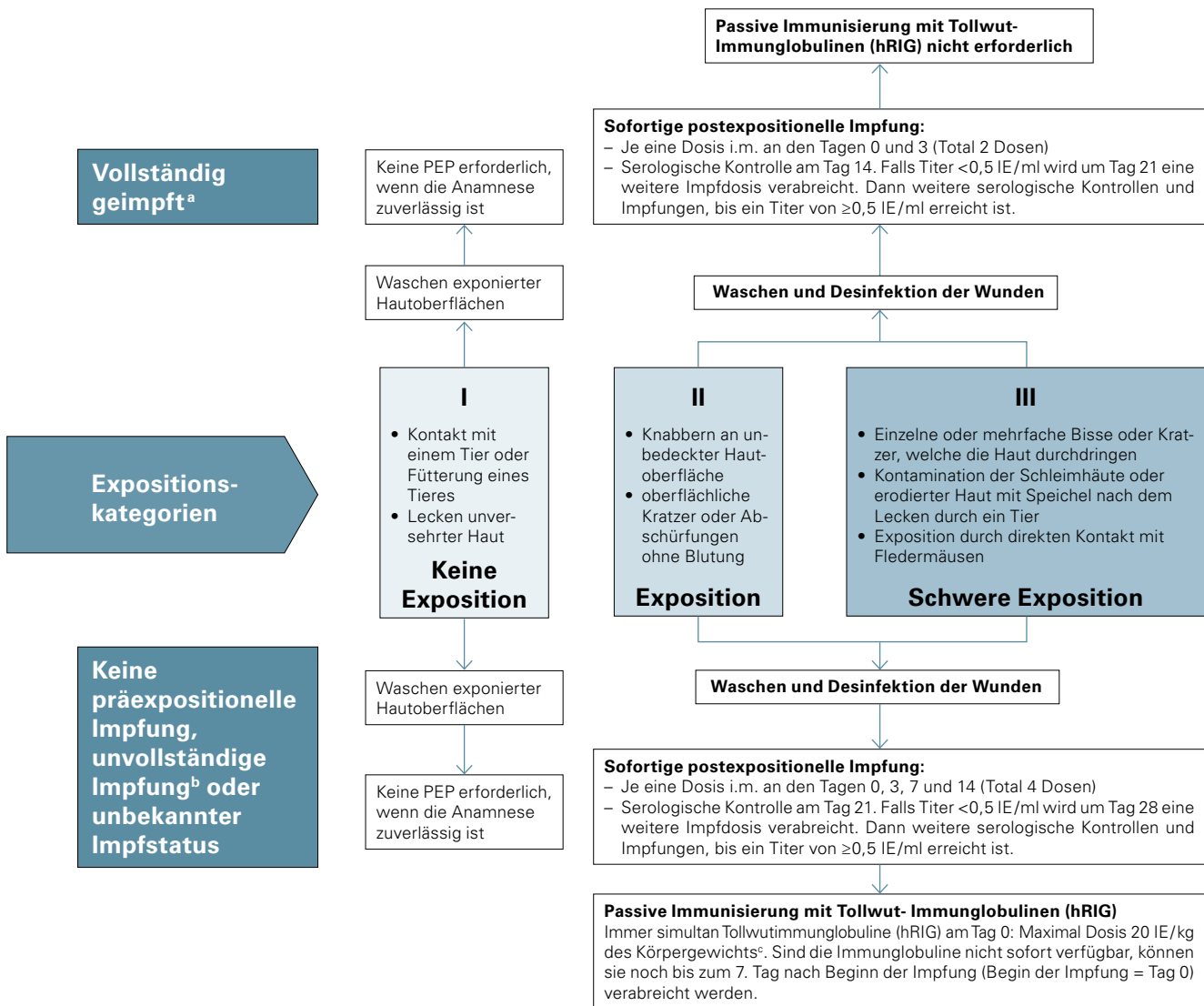
Die postexpositionelle Impfung besteht aus 4 Impfdosen an den Tagen 0, 3, 7 und 14 (von der WHO modifiziertes Essen-Impfschema 1-1-1-1, Titerkontrolle Tag 21). Als Alternative kann ein Impfschema mit Verdoppelung der ersten

Impfdosis angewendet werden (Zagreb-Impfschema 2-1-1 resp. an den Tagen 0, 7 und 21, Titerkontrolle Tag 21). Am Tag 0 (oder spätestens am Tag 7) werden bei Verletzungen der Kategorie II oder III zusätzlich hRIG verabreicht [4] (siehe Abbildung 2 und nachfolgender Text). Bei ungenügendem Antikörpertiter ($< 0,5$ IE/ml) am Tag 21, wird um Tag 28 eine weitere Impfdosis verabreicht. Anschliessend wird weiter getestet und so lange geimpft, bis ein RFFIT-Titer den Wert von $\geq 0,5$ IE/ml erreicht.

Wurde die Impfung im Ausland begonnen mit einem Produkt, dessen Wirksamkeit nicht bekannt ist, wird mit Schema 1-1-1-1 wie bei Ungeimpften geimpft.

Abbildung 2

Schemata für die postexpositionelle Impfung gegen Tollwut nach Impfstatus



^a PrEP (≥ 2 Dosen) ODER PEP (4 Dosen) mit einem von der WHO empfohlenen Impfstoff oder Impfung mit einem anderen Tollwutimpfstoff, wenn postvazinal adäquate Antikörpertiter dokumentiert sind.

^b PrEP < 2 Dosen

^c Die Immunglobulindosis sollte vollständig oder so vollständig wie angesichts der Anatomie der Biss-/Kratzstelle möglich in und um die Wunde/Wunden injiziert werden (i. d. R. ist eine Ampulle à 2 ml (300 IU) ausreichend, auch wenn eine höhere Menge berechnet wurde).

6.4.1. Passive Immunisierung mit Tollwut-Immunglobulinen (hRIG)

Nach einer Exposition der Kategorie II oder III benötigen Ungeimpfte oder Teilgeimpfte umgehend zusätzlich zur aktiven Impfung auch eine passive Immunisierung mit hRIG. Keine hRIG werden benötigt:

- bei Personen, die eine vollständige prä- oder postexpositionelle Impfung erhalten haben (≥ 2 Dosen),
- bei Personen nach einer Exposition der Kategorie I,
- wenn der Beginn der postexpositionellen Impfung mehr als 7 Tage zurückliegt.

Die maximal erforderliche Dosis wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Person berechnet (20 IE/kg des Körpergewichts für humane Immunglobuline (hRIG)). Die Immunglobulinosis sollte vollständig oder so vollständig wie angesichts der Anatomie der Biss-/Kratzstelle möglich in und um die Wunde/Wunden (intra- und peri-läsional) injiziert werden (i. d. R. ist eine Ampulle à 2 ml (300 IU) ausreichend, auch wenn eine höhere Menge berechnet wurde). Studien legen nahe, dass die **intramuskuläre** Gabe der verbleibenden Immunglobuline im Vergleich zur Gabe derjenigen, die in und um die Wunden injiziert werden, den Schutz nur geringfügig erhöht. Aus diesem Grund wird die Verabreichung von verbleibenden Immunglobulinen in den von der Verletzung am weitesten entfernten Muskel im Gegensatz zu früher nicht mehr empfohlen, ausser

- wenn die Wahrscheinlichkeit weiterer kleiner Verletzungen erhöht ist (z. B. wenn ein Kind nicht alle Verletzungen berichtet) oder
- bei Exposition durch eine Fledermaus (Risiko eines nicht sichtbaren Bisses) oder
- bei einer anderen Exposition als durch einen Biss (z. B. Schleimhäute (in dieser Situation kann eine Spülung mit Immunglobulinen erwogen werden) oder Exposition durch Aerosole (ohne Verletzung) [3].

Unter den oben beschriebenen Umständen sollten die Immunglobuline unter Berücksichtigung der Anatomie der Person so nah wie möglich am vermuteten Ort der Exposition injiziert werden.

Immunglobuline dürfen bei grossen Wunden mit steriler 0,9%-NaCl-Lösung verdünnt werden, um ein ausreichendes Volumen für eine wirksame Infiltration aller Wunden zu gewährleisten [3].

6.5. Kontraindikationen gegen die PEP

Es gibt keine Kontraindikationen gegen eine postexpositionelle Tollwut-Immunisierung [3]. Jedoch muss der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin im Stande sein, einen anaphylaktischen Schock oder eine allergische Reaktion, die zwar selten sind, aber nicht ausgeschlossen werden können, zu behandeln.

7. Vorgehen bei Tollwutverdacht

7.1. Labordiagnostik

Es gibt bislang keine Tests zum Nachweis einer in der Inkubation befindlichen Infektion [3]. Auch bei Vorliegen von Symptomen ist die Diagnostik schwierig. Eine Serokonversion kann erst bei fortgeschrittener Klinik festgestellt werden. Eine einzelne Laboruntersuchung ist bei tollwutverdächtiger Klinik ungenügend. Die Laboruntersuchungen müssen wiederholt werden. Die beste Sensitivität bieten Speichelproben (PCR; mindestens drei Proben, die mit einem Intervall von 3–6 Stunden entnommen werden) und die Ganzhaut-Stanzbiopsie (einschliesslich der Haarfollikel) des Nacken-Haarsatzes (FAT, PCR, RTCIT) [3]. Tränenflüssigkeit und Liquor (LCR; PCR) bieten bei praemortaler Diagnostik eine geringere Sensitivität. Dennoch handelt es sich um nützliche Optionen beim Management einer erkrankten Person, sofern das Ergebnis positiv ausfällt [3]. Hautproben (RTCIT) können bereits ab Tag 4–5 nach Krankheitsbeginn positiv testen [64, 65], kurz darauf (ab Tag 5–8) können Antikörper im Serum und noch später (ab Tag 9–16) im Liquor nachweisbar werden [64–66]. Das Kompetenzzentrum für die Tollwutdiagnostik ist die Schweizerische Tollwutzentrale (siehe Kapitel 8. Nützliche Adressen). Sie empfiehlt als Standard die Untersuchung von Serum- und Liquorproben, eventuell von Speichelproben, und wenn möglich einer Haut- oder Hirnbiopsie. Die postmortale Diagnostik stützt sich auf die Untersuchung des Hirnstamms mittels des Fluoreszenz-Antikörpertests (FAT) [3]. Dazu braucht es frisches, unfixiertes Hirngewebe. Der FAT-Test ist der Goldstandard für die Tollwutdiagnose [3].

7.2. Umgebungsmassnahmen

Für Tollwutverdacht beim Menschen besteht eine Meldepflicht für den diagnostizierenden Arzt/die diagnostizierende Ärztin an das Kantonsarztamt (innert 24 Stunden) [67]. Auch für die Suche nach exponierten Personen (oder Tieren) hat der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin das Kantonsarztamt zu informieren. Sie/er unterstützt den Kantonsarzt/die Kantonsärztin und das BAG bei der Suche nach Personen im In- und Ausland, die möglicherweise Kontakt mit demselben Tier oder mit der infizierten Person hatten (Umsetzung von Massnahmen zur Infektionsprävention). Suchaktionen nach Exponierten können aufwändig sein und Warnungen in den Medien umfassen. Die Zahl der Kontaktnahmen variiert von einigen Dutzend bis zu einigen Hundert pro von Tollwut betroffener Person, insbesondere, wenn die Diagnose spät gestellt wird. Im Spital ist der Patient oder die Patientin zu isolieren, sobald der Verdacht auf Tollwut besteht. Das exponierte Personal ist frühzeitig zu informieren und zu registrieren. Die postexpositionelle Impfung und allenfalls die passive Immunisierung des Betreuungspersonals ist angezeigt, wenn die Diagnose Tollwut laborgesichert ist.

8. Nützliche Adressen

Schweizerische Tollwutzentrale, Länggassstrasse 122,
Postfach, 3012 Bern, Tel. +41 31 631 23 78

Labordiagnostik: www.ivi.unibe.ch/services/diagnostics/swiss_rabies_center/index_eng.html

Aktuelle epidemiologische Lage:

Weltgesundheitsorganisation (WHO),
> www.who.int > Health topics: Rabies > Databases

Rabies-Bulletin für Europa:

www.rbe.fli.de/site-page/epidemiology-rabies

Reisemedizin: www.bag.admin.ch/reisemedizin und
www.tropimed.ch

(kostenpflichtige Dienstleistung)

Beratung für Reisende: www.safetravel.ch

Epidemiologische Lage in den USA:

www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/wildlife_reservoirs.html

Fledermäuse

Stiftung Fledermausschutz (www.fledermausschutz.ch),
c/o Zoo Zürich, Zürichbergstrasse 221, CH-8044 Zürich.

Allgemeine Auskünfte: Tel. +41 44 254 26 80;

Fax +41 44 254 26 81

Fledermausschutz – Notfallnummer: +4179 330 60 60

E-Mail: fledermaus@zoo.ch

Centre de coordination ouest pour l'étude et la protection des chauves-souris

(www.ville-ge.ch/musinfo/mhng/cco), Muséum d'histoire naturelle de la Ville de Genève, Case postale 6434,
CH-1211 Genève 6

Renseignements tél. +41 22 418 63 47, fax +41 22 418 63 01

E-mail: chauves-souris.mhng@ville-ge.ch

9. Literatur

1. Bundesamt für Gesundheit, Arbeitsgruppe Tollwut, Schweizerische Kommission für Impffragen. Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen. Bern; 2004.
2. Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission, Schweizerische Tollwutzentrale. Anpassung des Schemas für die postexpositionelle Tollwutprophylaxe: Aktualisierung der Empfehlungen. BAG Bulletin 2012(6): 111–5.
3. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies, third report; 2018.
4. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. Weekly Epidemiological Record 2018; 93(16): 201–19.
5. International Committee on Taxonomy of Viruses. URL: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
6. Rupprecht CE, Gibbons RV. Clinical practice. Prophylaxis against rabies. N Engl J Med 2004; 351(25): 2626–35.
7. Government of Canada. Pathogen Safety Data Sheets: Infectious Substances – Rabies virus: Rabies virus. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/rabies-virus.html#endnote9>
8. Fishbein DB. The natural history of rabies: Rabies in humans. 2. Aufl. Boca Raton: Baer G.M., CRC Press; 1991 (2nd edition).
9. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies: the clinical features, management and prevention of the classic zoonosis. Clin Med (Lond) 2015; 15(1): 78–81.
10. World Health Organization. 10 facts on rabies. Weekly Epidemiological Record 2016; 91(43): 515–6.
11. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 17: rabies vaccines; 2017.
12. Fahrion AS, Mikhailov A, Abela-Ridder B et al. Human rabies transmitted by dogs: current status of global data, 2015. Weekly Epidemiological Record 2016; 91(2): 13–20.
13. World Health Organization. Rabies: Key facts; 2019. URL: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies
14. Gautret P, Parola P. Rabies in travelers. Curr Infect Dis Rep 2014; 16(3): 394.
15. Zanoni RG, Kappeler A, Müller UM et al. Tollwutfreiheit der Schweiz nach 30 Jahren Fuchstollwut. Schweiz Arch Tierheilkd 2000; 142(8): 423–9.
16. Bundesamt für Veterinärwesen. Tollwütiger Hund in Nyon identifiziert. Bull BVet 2003(16): 265.
17. Bruyere-Masson V, Barrat J, Cliquet F. A puppy illegally imported from Morocco brings rabies to France. Rabies Bulletin Europe 2001; 25(3): 12–3.
18. Suess J, Weber A, Berg H et al. Rabies in a Vaccinated Dog Imported from Azerbaijan to Germany. Rabies Bulletin Europe 2001; 25(4): 14–5.
19. Bundesamt für Veterinärwesen. Tollwut bei einem importierten Hund aus Marokko. Bull BVet 1997, 1997: 299 [updated 1997].
20. Johnson N, Freuling C, Horton D et al. Imported rabies, European Union and Switzerland, 2001–2010. Emerging Infect Dis 2011; 17(4): 753–4.
21. Peterson D, Barbeau B, McCaffrey K et al. Human Rabies – Utah, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(5): 121–4.
22. Dietler-Shaw SA, Lemmenmeier E, Schlegel M et al. Tollwutrisiken in der Schweiz: Wann sind prä- und postexpositionelle Prophylaxe indiziert? Swiss Medical Forum 2016; 16(34): 676–80.
23. Cas de rage découvert sur une chauve-souris dans le canton de Neuchâtel. de presse: Canton de Neuchâtel; 2017.
24. Niezgodna M, Briggs DJ, Shaddock J et al. Pathogenesis of experimentally induced rabies in domestic ferrets. Am J Vet Res 1997; 58(11): 1327–31.
25. Fekadu M, Endeshaw T, Alemu W et al. Possible human-to-human transmission of rabies in Ethiopia. Ethiop Med J 1996; 34(2): 123–7.
26. Javadi MA, Fayaz A, Mirdehghan SA, Ainollahi B. Transmission of rabies by corneal graft. Cornea 1996; 15(4): 431–3.
27. Vaughn JB, Gerhardt P, Newell KW. Excretion of street rabies virus in the saliva of dogs. JAMA 1965; 193: 363–8.
28. van Nieuwenhove MDM, Damanet B, Soentjens P. Timing of Intradermal Rabies Pre-exposure Prophylaxis Injections: Immunological Effect on Vaccination Response. Mil Med 2019.
29. Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. Lancet 1988; 2(8614): 791.
30. Anderson LJ, Williams LP, Layde JB et al. Nosocomial rabies: investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. Am J Public Health 1984; 74(4): 370–2.
31. Ross RS, Wolters B, Hoffmann B et al. Instructive even after a decade: Complete results of initial virological diagnostics and re-evaluation of molecular data in the German rabies virus «outbreak» caused by transplantations. Int J Med Microbiol 2015; 305(7): 636–43.
32. Chen J, Liu G, Jin T et al. Epidemiological and Genetic Characteristics of Rabies Virus Transmitted Through Organ Transplantation. Front Cell Infect Microbiol 2018; 8: 86.
33. Winkler WG, Baker EF, Hopkins CC. An outbreak of non-bite transmitted rabies in a laboratory animal colony. Am J Epidemiol 1972; 95(3): 267–77.
34. Winkler WG, Fashinell TR, Leffingwell L et al. Airborne rabies transmission in a laboratory worker. JAMA 1973; 226(10): 1219–21.
35. Kureishi A, Xu LZ, Wu H, Stiver HG. Rabies in China: recommendations for control. Bull World Health Organ 1992; 70(4): 443–50.
36. Tariq WU, Shafi MS, Jamal S, Ahmad M. Rabies in man handling infected calf. Lancet 1991; 337(8751): 1224.
37. Tillotson, JR, Axelrod D., Lyman DO. Rabies in a laboratory worker – New York. MMWR 1977(26): 183–4.
38. Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. Ann Emerg Med 2002; 39(5): 528–36.
39. Aubert MF, Blancou J, Barrat J et al. Transmission et pathogénie chez le renard roux de deux isolats à dix ans d'intervalle du virus de la rage vulpine. Ann Rech Vet 1991; 22(1): 77–93.
40. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, World Health Organization (WHO) -Secretariat. Proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins: Background paper; 2017.
41. 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(9–10): 1055–60.
42. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ et al. Boosting effect of purified chick embryo cell rabies vaccine using the intradermal route in persons previously immunized by the intramuscular route or vice versa. Natl Med J India 2006; 19(4): 192–4.
43. Ravish HS, Sudarshan MK, Madhusudana SN et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. Hum Vaccin Immunother 2014; 10(5): 1354–8.
44. Swissmedic. Arzneimittelinformation URL: <http://www.swissmedicinfo.ch/>
45. Denis M, Knezevic I, Wilde H et al. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. Vaccine 2018.
46. World Health Organization. Adverse events following immunization (AEFI); 2017. URL: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/en/
47. Chantalucha J, Steenson R, Grieve E et al. The need to improve access to rabies post-exposure vaccines: Lessons from Tanzania. Vaccine 2018.
48. Gautret P, Angelo KM, Asgeirsson H et al. Rabies post-exposure prophylaxis started during or after travel: A GeoSentinel analysis. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12(11): e0006951.
49. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2010, 2010: 309–20 [updated 2010]. URL: <https://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf?ua=1>.
50. Langedijk AC, Pijper CA de, Spijker R et al. Rabies Antibody Response after Booster Immunization: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis 2018.
51. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.). Plotkin's vaccines: Chapter 2 Vaccine Immunology by Claire-Anne Siegrist. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
52. 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(11): 1159–64.
53. Strady A, Lang J, Lienard M et al. 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(5): 1290–5.
54. Hatz C, Kling K, Neumayr A et al. Neues Tollwutimpfschema in der Reisemedizin. Kommentar des Schweizerischen Expertenkomitees für Reisemedizin. Swiss Medical Forum 2018; 18(32): 626–7.
55. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG et al. Immune response of the elderly to rabies vaccines. Vaccine 1994; 12(6): 518–20.
56. Leder K, Weller PF, Wilson ME. Travel vaccines and elderly persons: review of vaccines available in the United States. Clin Infect Dis 2001; 33(9): 1553–66.
57. Pengsaa K, Limkittikul K, Sabchareon A et al. A three-year clinical study on immunogenicity, safety, and booster response of purified chick embryo cell rabies vaccine administered intramuscularly or intradermally to 12- to 18-month-old Thai children, concomitantly with Japanese encephalitis vaccine. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(4): 335–7.
58. Janewongwiro P, Jantarabenjakul W, Anugulruengkitt S et al. A randomized open-label trial of 2-dose or 3-dose pre-exposure rabies prophylaxis among Thai children. Vaccine 2019; 37(36): 5307–13.
59. Kamoltham T, Thinyoungyong W, Phongchamnaphai P et al. Pre-exposure rabies vaccination using purified chick embryo cell rabies vaccine intradermally is immunogenic and safe. J Pediatr 2007; 151(2): 173–7.
60. Kamoltham T, Thinyoungyong W, Khawplod P et al. Immunogenicity of Simulated PCECV Postexposure Booster Doses 1, 3, and 5 Years after 2-Dose and 3-Dose Primary Rabies Vaccination in Schoolchildren. Adv Prev Med 2011; 2011: 403201.
61. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins, World Health Organization (WHO) -Secretariat. Background paper: proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins; 2017.
62. Mortimer PP, Brown DW. Rabies: dealing with dog bites. Commun Dis Public Health 2001; 4(4): 240–1.
63. World Health Organization. Animal bites: Key facts; 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/animal-bites>
64. Plotkin SA. Rabies. Clin Infect Dis 2000; 30(1): 4–12.
65. Crepin P, Audry L, Rotivel Y et al. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 1998; 36(4): 1117–21.
66. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuro-pathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. Lancet Neurol 2002; 1(2): 101–9.
67. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Meldepflichtige übertragbare Krankheiten und Erreger – Leitfaden zur Meldepflicht 2020.