

## Wann sind prä- und postexpositionelle Prophylaxe indiziert?

## Tollwutrisiken in der Schweiz

Dr. med. Susy Ann Dietler-Shaw<sup>a,\*</sup>, Dr. med. Eva Lemmenmeier<sup>a,\*</sup>, Dr. med. Matthias Schlegel<sup>a</sup>,  
Prof. Dr. med. vet. Reto Zanon<sup>b</sup>, Dr. med. Anita Niederer-Loher<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; <sup>b</sup> Schweizerische Tollwutzentrale, Institut für Virologie und Immunologie IVI, in Kooperation mit der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern, Bern; <sup>c</sup> Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen

\*Diese Autorinnen haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

Die Tollwut ist eine tödliche virale Enzephalomyelitis, die über Bisse und Speichelkontakte mit infizierten Säugetieren übertragen wird. Auch wenn die Schweiz seit Jahren als frei von terrestrischer Tollwut gilt, sind Fragen bezüglich prä- oder postexpositioneller Prophylaxe im Alltag häufig.

## Beispiel aus der Praxis

Eine 40-jährige Patientin wurde in Graubünden beim Spazieren von einem Hund gebissen. Der Hundebesitzer kommt aus Russland, ist lediglich für eine Woche in der Schweiz und reist dann ohne Adressmitteilung wieder ab. Er gibt an, dass sein Hund geimpft sei. Nun meldet sich die Patientin besorgt bei Ihnen in der Praxis. An ihrer linken Wade finden sich vier kleine, relativ tiefe Wunden ohne Infektionszeichen. Sie ist nicht gegen Tollwut geimpft.

Führen Sie nun eine postexpositionelle Tollwutprophylaxe durch?

## Einleitung

Tollwut wird durch ein neurotropes Lyssavirus verursacht, das sein Reservoir in terrestrischen Raubtieren inklusive Hund und davon unabhängig in Fledermäusen hat. Es findet sich vor allem im Speichel von infizierten Tieren. Eine Übertragung kann nicht nur durch Bisse, sondern auch durch Kratzer und Kontakt von Tierspeichel mit nicht intakter Haut, offenen Wunden oder Schleimhäuten erfolgen (Tab. 1).

Die Inkubationszeit variiert von fünf Tagen bis mehreren Jahren, beträgt aber typischerweise zwei bis drei Monate, selten länger als ein Jahr. Sie ist zudem abhängig von der Nervenversorgung am Ort der Inokulation, der Menge des inokulierten Speichels und der Schwere der Verletzung.

Die Inkubation erfolgt vom Immunsystem unbemerkt zum grössten Teil extraneural, bis das Virus über eine neuromuskuläre Endplatte ins periphere Nervensystem gelangt, wo es immunprivilegiert ist und retrograd ins Zentralnervensystem (ZNS) transportiert wird. Hier befällt es das gesamte Nervensystem und führt zu einer Enzephalomyelitis, die sich primär als unspezifisches virales Syndrom (Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Müdigkeit, Kopfschmerzen sowie Parästhesien an der Bissstelle als hinweisendes, frühes Sym-



ptom) äussert, dann in einen Agitationszustand mit Pharynxspasmen und allenfalls Hydrophobie, oft aber auch nur in rasch progressive Lähmungs- und weitere ZNS-Ausfallerscheinungen übergeht und sich schliesslich als Koma und Tod durch irreversible Schädigung der Atmungs- und Kreislaufzentren manifestiert.

Die klinische Diagnose ist schwierig. Bei Verdacht kann die Infektion durch einen Virusnachweis aus einer Hautbiopsie im Nackenbereich (Haarübergang), Liquor oder Speichel diagnostiziert werden. Auch ein positiver Antikörperrnachweis im Serum (ungeimpfte Person) oder Liquor erlaubt die Diagnose. Post mortem finden sich pathognomonische Veränderungen wie mikroskopisch sichtbare Negri-Körperchen (eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse) in betroffenen Regionen im Gehirn. Der sensitive Nachweis des für diese Struktur



Susy Ann Dietler-Shaw



Eva Lemmenmeier

verantwortlichen Virusantigens erfolgt mittels Immunfluoreszenz. In der Schweiz werden diese Untersuchungen durch die Schweizerische Tollwutzentrale am Institut für Virologie und Immunologie der Vetsuisse-Fakultät, Standort Bern, durchgeführt.

Es existiert keine gezielte Therapie, und eine Tollwutinfektion verläuft bei Säugetieren immer fatal. Es finden sich ein gutes Dutzend Fallbeschreibungen von überlebenden Menschen bei weltweit jährlich über 50 000–60 000 Tollwutfällen. In Anbetracht dieser nahezu 100%-igen Mortalität ist die sorgfältige Indika-

tion der prä- beziehungsweise postexpositionellen Prophylaxe entscheidend. Sie steht deshalb im Fokus dieses Artikels.

### Epidemiologie

Die Schweiz gilt seit 1999 offiziell als frei von terrestrischer Tollwut, nachdem zu diesem Zeitpunkt in der Schweiz während zweier Jahre keine tollwutinfizierten landlebenden Wildtiere, insbesondere Füchse, mehr festgestellt wurden [1]. Diese Errungenschaft war auf die orale Immunisierung der Füchse zurückzuführen, welche die Schweiz als weltweit erstes Land 1978 im Feld erfolgreich erprobt und in der Folge etabliert hatte.

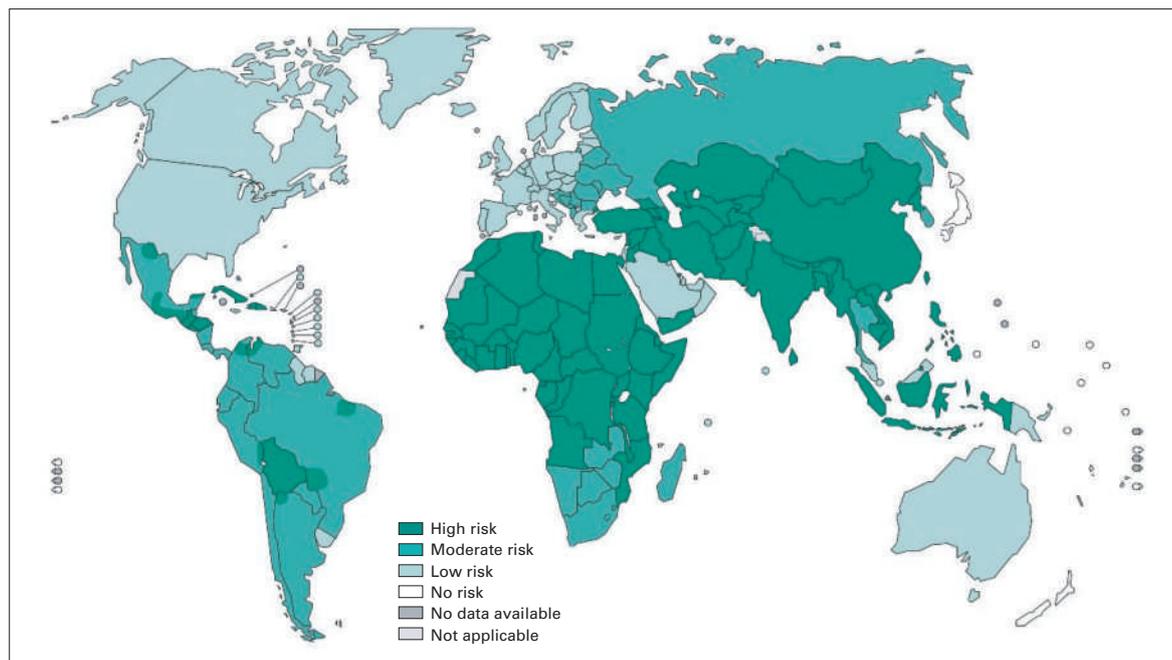
Der Rotfuchs ist das Reservoir der in Europa vorherrschenden Wildtiertollwut, die im westlichen Europa wie in der Schweiz unter Kontrolle gebracht wurde. Alle benachbarten Länder der Schweiz sind frei von terrestrischer Tollwut. Gesamthaft wurden in Europa in den letzten zehn Jahren (2005–2015) 78 771 Tollwutfälle hauptsächlich bei Wildtieren (Füchsen) und 104 humane Tollwutfälle gemeldet, wovon die meisten in Osteuropa und Russland registriert wurden [2]. Dementsprechend ist die Fuchs-Tollwutfreiheit Westeuropas als fragil zu betrachten.

Für den Menschen kritischer als die Wildtiertollwut ist die Hundetollwut, die in ganz Asien, Afrika, Teilen Lateinamerikas und dem mittleren Osten verbreitet und für die meisten Tollwutfälle beim Menschen ver-

**Tabelle 1:** Kontaktkategorien und empfohlene postexpositionelle Prophylaxe (PEP).

|                      | Kontaktart  | Art der PEP  |
|----------------------|---|--|
| <b>Kategorie I</b>   | Berühren oder Füttern von Tieren, Lecken der intakten Haut  | Keine  |
| <b>Kategorie II</b>  | Schnappen von unbedeckter Haut, kleine Kratzer oder Schürfwunden ohne Bluten  | Sofortige aktive Impfung, Wundbehandlung             |
| <b>Kategorie III</b> | Einzelne oder mehrere transdermale Bisse oder Kratzer, Lecken von nicht intakter Haut; Kontamination von Schleimhäuten mit Tierspeichel, Kontakt mit Fledermäusen | Sofortige aktive und passive Impfung, Wundbehandlung |

Adaptiert nach WHO Factsheet Rabies, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>. Mit freundlicher Genehmigung der WHO.



**Abbildung 1:** Karte der weltweiten Tollwutprävalenz. Quelle: [http://www.who.int/rabies/Global\\_distribution\\_risk\\_humans\\_contracting\\_rabies\\_2013.png?ua=1](http://www.who.int/rabies/Global_distribution_risk_humans_contracting_rabies_2013.png?ua=1). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der World Health Organisation (WHO).

antwortlich ist (Abb. 1) [3]. Andere Haustiere wie Katzen, Wiederkäuer und Pferde sind, wie auch der Mensch, für die Tollwut empfänglich, können aber die Tollwut nicht innerhalb der eigenen Spezies aufrechterhalten. In Anbetracht der grossen humanen Reisetätigkeit und der Migration ist eine illegale Einfuhr von angesteckten Haustieren speziell aus Ländern mit endemischer Hundetollwut nicht ausgeschlossen. Ebenfalls sollte beim klinischen Bild einer Enzephalomyelitis und entsprechender Reiseanamnese die Tollwut in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

Neben der terrestrischen Tollwut ist weltweit die Fledermaustollwut endemisch. In den Fledermauspopulationen wird ein von terrestrischen Säugetieren unabhängiger Infektionszyklus aufrechterhalten. Da Fledermausbisse auch unentdeckt bleiben können, muss bei physischem Kontakt mit Fledermäusen immer an Tollwut gedacht und dementsprechend eine Prophylaxe durchgeführt werden. In Europa wurden seit 1954 über 1000 Fledermaustollwutfälle diagnostiziert, wobei diese sich über ganz Europa erstrecken. In der Schweiz wurden bisher lediglich drei Fälle bei Fledermäusen diagnostiziert, der letzte 2002 [2].

Tollwutverdachtsfälle müssen innerhalb eines Tages dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) gemeldet werden.

### Wann ist eine präexpositionelle Prophylaxe indiziert?

Eine typische Zielgruppe für eine präexpositionelle Prophylaxe sind Reisende. Die Indikation hängt hier in erster Linie von der lokalen Epidemiologie im Reiseland sowie der Dauer und Art der Reise ab. Bei einer Reise in ein Gebiet mit einer hohen Prävalenz wird eine Impfung bei einer Reisedauer von über vier Wochen empfohlen, in Gebieten mit tiefer bis mittlerer

### Reisende und Personen mit beruflichem Expositionsrisiko sind typische Zielgruppen für die präexpositionelle Prophylaxe.

Prävalenz bei Langzeitaufenthalten über drei Monate (Abb. 1) [3]. Velo- und Motorradfahrer, Rucksacktouristen sowie Kleinkinder haben ein deutlich erhöhtes Risiko, von einem Tier verletzt zu werden, weshalb hier eine präexpositionelle Impfung grosszügiger indiziert werden soll. Führt die Reise durch abgelegene Gebiete oder ist die ärztliche Versorgung im Reiseland schlecht (insbesondere wenn eine passive Immunisierung schlecht oder nicht erhältlich ist), sind dies zusätzliche Gründe für eine präexpositionelle Prophylaxe.

Neben den Reisenden wird eine Impfung denjenigen Personen empfohlen, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit oder Freizeitaktivität ein erhöhtes Expositi-

onsrisiko haben. Dazu zählt der Umgang mit potentiell infizierten Tieren (Fledermäuse, eingeführte Haustiere oder Haustiere unbekannter Herkunft) oder mit Tollwutviren in einem entsprechenden Labor [1].

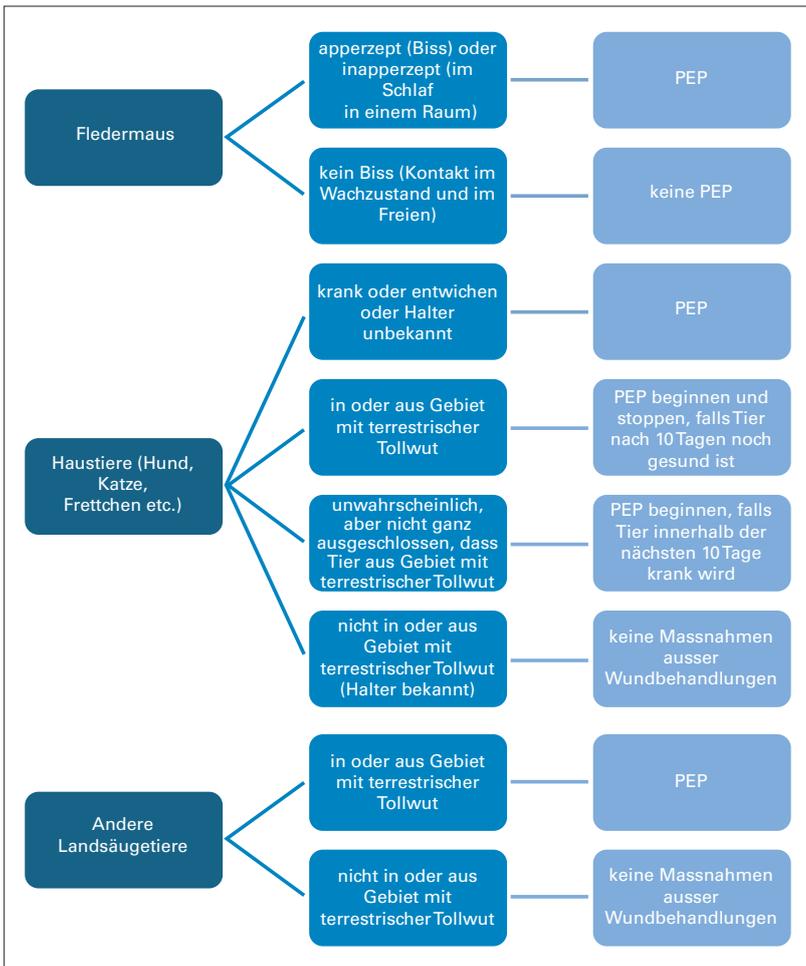
Die Grundimmunisierung besteht aus drei Dosen an Tag 0, 7 und 21–28 sowie einer Boosterdosis nach frühestens 12 Monaten. In der Schweiz sind Tollwut Mériex® und Rabipur® als aktive Impfstoffe zugelassen, wobei letzterer bei Personen mit einer bekannten Hühnereiweissallergie nicht eingesetzt werden soll. Die präexpositionelle Prophylaxe ist zwar effektiv zur Aufrechterhaltung des immunologischen Gedächtnisses, bietet aber keinen vollständigen Schutz, weshalb im Falle einer Exposition immer eine postexpositionelle Impfung nötig ist. Diese fällt jedoch viel einfacher und kürzer aus als bei nicht oder unvollständig geimpften Personen. Es kann hier auf den Einsatz von Tollwut-Immunglobulinen verzichtet werden, die je nach Region schwer oder gar nicht erhältlich sind, und die Anzahl benötigter aktiver Impfdosen wird um die Hälfte reduziert.

Ein häufiges Problem bei der reisemedizinischen Beratung ist der zeitliche Rahmen, da der Arzt oft erst kurz vor der Abreise aufgesucht wird und somit nicht die benötigte Zeit von minimal drei Wochen für eine vollständige Impfschritte zur Verfügung steht. In Einzelfällen kann dann ein Kurzimpfschema mit je einer Impfdosis an den Tagen 0, 3 und 7 angewendet werden. Damit werden sieben Tage nach der letzten Impfung vergleichbare Antikörpertiter erreicht wie mit dem konventionellen Schema. Die Antikörper fallen dann rascher ab, die Immunogenität ist bis ein Jahr nach der Impfung aber vergleichbar [4]. Danach ist wie beim regulären Schema eine Boosterdosis zur Induktion eines immunologischen Gedächtnisses notwendig. Da dieses Schnellimpfschema bisher nicht zugelassen ist, sollte es nur in Einzelfällen mit dringlicher Indikation und nach Information des Reisenden empfohlen werden.

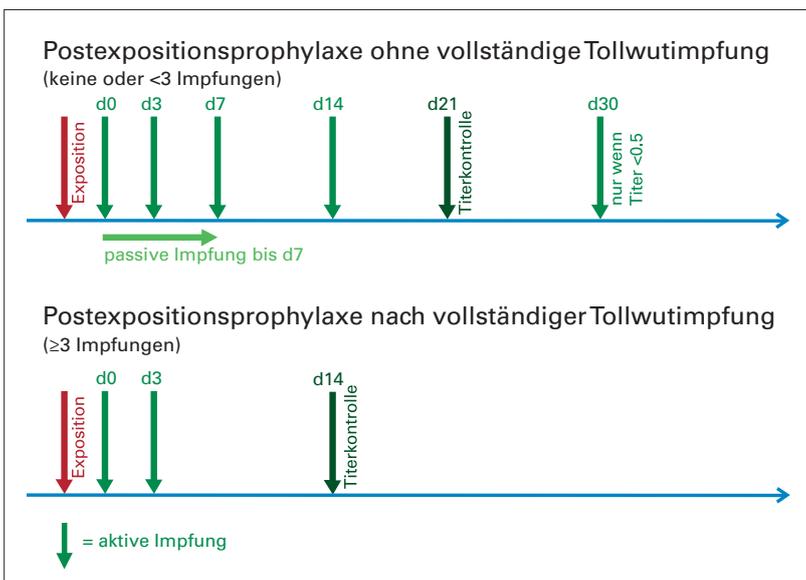
### Vorgehen nach einer möglichen Tollwutexposition

Da keine spezifische Therapie gegen Tollwut existiert, ist die postexpositionelle Prophylaxe (PEP) mittels passiver und aktiver Impfung die einzig wirksame Option. Diese sollte in jedem Fall einer potentiellen Exposition möglichst rasch eingeleitet werden.

Nach einer möglichen Exposition in einem Land ohne bekannte terrestrische Tollwut wird primär eine Risikoevaluation durchgeführt und abhängig davon über die Indikation für eine PEP entschieden. Hierfür wird einerseits der Expositionsgrad bestimmt: Berühren oder Füttern von Tieren wie auch das Lecken von intakter



**Abbildung 2:** Flowchart für das Vorgehen nach Tollwutexposition (adaptiert nach [1], mit freundlicher Genehmigung des Bundesamtes für Gesundheit). PEP = Postexpositionsprophylaxe.



**Abbildung 3:** Schema für die postexpositionelle Impfung (adaptiert nach [1,5], mit freundlicher Genehmigung des Bundesamtes für Gesundheit). d = Tag.

Haut wird nicht als Exposition beurteilt, während bei Lecken von lädiertter Haut, oberflächlichen Hautläsionen ohne Blutung oder einem perkutanen Biss oder Kratzer eine potentielle Exposition besteht (Tab. 1). Ob in diesen Fällen tatsächlich ein Risiko vorliegt, hängt letztendlich von der Herkunft und Verfügbarkeit des Tieres zur zehntägigen Beobachtung ab.

Nach einem Biss durch eine Fledermaus wird immer eine PEP empfohlen, während dies bei einem Hunde- oder Katzenbiss nur dann indiziert ist, wenn das Tier aus einem Gebiet mit terrestrischer Tollwut stammt, der Halter unbekannt und somit das Tier (Hund, Katze oder Frettchen) nicht zur Beobachtung während zehn Tagen zur Verfügung steht oder das Tier offensichtlich krank ist (Abb. 2) [1].

**Auswaschen, desinfizieren, impfen**

Primär sollte jede Wunde mit Wasser und Seife gründlich gesäubert und anschliessend mit Iod-Povidon-Lösung desinfiziert werden. Das Impfschema der PEP hängt davon ab, ob die Person im Rahmen einer präexpositionellen Prophylaxe vollständig geimpft wurde (das heisst  $\geq 3$  Dosen) oder ob kein beziehungsweise ein ungenügender ( $< 3$  Dosen) Impfschutz vorliegt [5]. Bei vollständig präexpositionell geimpften Personen kann auf die passive Impfung verzichtet werden, und zwei aktive Impfungen können an den Tagen 0 und 3 verabreicht werden mit anschliessender Titerkontrolle am Tag 14 (Abb. 3).

Bei unvollständig geimpften oder ungeimpften Personen ist die passive Impfung obligat und sollte idealerweise gleichzeitig mit der aktiven Impfung oder sonst spätestens bis sieben Tage nach deren Beginn durchgeführt werden, da eine verspätete passive Impfung den Erfolg der aktiven Immunisierung einschränken kann. Die Impfungen (aktiv + passiv) sollten möglichst nahe am Expositionszeitpunkt erfolgen, da diese nur wirksam sind, bevor das Virus die motorische Endplatte erreicht hat. Solange beim Patienten keine Symptome vorliegen, ist es jedoch aufgrund der bis auf wenige Tage extraneuralen Inkubation nie zu spät für die Initiierung einer vollständigen PEP (Wochen bis Monate nach Exposition). Das Tollwutimmunglobulin (Berirab® 20 IE/kg Körpergewicht) wird in das Gewebe in und um die Wunde infiltriert. Zu beachten gilt, dass dies sehr schmerzhaft sein kann. Falls noch Tollwutimmunglobulin übrig bleibt, kann dies intramuskulär in den anterolateralen Oberschenkel verabreicht werden. Die aktive Impfung erfolgt an den Tagen 0, 3, 7 und 14 mit anschliessender Titerkontrolle am Tag 21. Bei ungenügender Immunantwort (Titer  $< 0,5$  IE/ml) ist die Applikation einer bis mehrerer aktiver Impfungen ab Tag 30 nötig (Abb. 3).

Korrespondenz:  
Dr. med.  
Anita Niederer-Loher  
Leiterin der  
Reisesprechstunde  
Infektiologie und  
Spitalhygiene  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacherstrasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
anita.niederer-loher[at]  
kssg.ch

## Beispiel aus der Praxis: Soll nun eine PEP durchgeführt werden?

Der Hund ist trotz anamnestisch erfolgter Impfung nicht zu 100% gegen Tollwut geschützt und könnte sich in Russland, wo die terrestrische Tollwut verbreitet ist, angesteckt haben. Empfohlenes Vorgehen bei dieser Patientin (gemäss Abb. 2) wäre, eine PEP zu starten und den Hund zehn Tage zu beobachten. Falls er bis dahin asymptomatisch bleibt, kann die PEP gestoppt werden. Nun reist der Hund bereits nach sieben Tagen wieder aus der Schweiz ab, weshalb eine vollständige PEP inklusive Titerbestimmung durchgeführt werden

sollte. Die Wunde sollte initial gut mit Seife ausgewaschen und sorgfältig desinfiziert werden. Ebenfalls sollte der Tetanusimpfchutz überprüft und eine Tetanusauffrischimpfung durchgeführt werden, sofern die letzte vor mehr als zehn Jahren erfolgte. Auf eine antibiotische Prophylaxe kann bei kleiner Wunde verzichtet werden, bei Infektionszeichen muss eine Therapie in Betracht gezogen werden.

### Verdankungen

Die AutorInnen bedanken sich herzlich bei Frau Dr. med. Yvonne Suter und den Herren Dres. med. Philippe Portner und Tom Wagels für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und die wertvollen Kommentare zur Praxisrelevanz.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Bildnachweis

© Stanislav Duben | Dreamstime.com

### Literatur

- 1 BAG. Richtlinien und Empfehlungen: Prä- und postexpositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen. BAG 2004. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=de>
- 2 Rabies-Bulletin-Europe: <http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Surveillance.aspx>
- 3 WHO Expert Consultation on Rabies: second report. 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf)
- 4 Jelinek T, Burchard GD, Dieckmann S, Bühler S, Paulke-Korinek M, Nothdurft HD, et al. Short-Term Immunogenicity and Safety of an Accelerated Pre-Exposure Prophylaxis Regimen With Japanese Encephalitis Vaccine in Combination With a Rabies Vaccine: A Phase III, Multicenter, Observer-Blind Study. *J Travel Med* 2015;22(4):225–31.
- 5 BAG. Richtlinien und Empfehlungen: Anpassung des Schemas für die postexpositionelle Tollwutprophylaxe: Aktualisierung der Empfehlungen. BAG 2012. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=de>

## Das Wichtigste für die Praxis

- Tollwut ist ein neurotropes Lyssavirus, das zu einer immer tödlich verlaufenden Enzephalitis führt.
- Die Schweiz ist frei von terrestrischer Tollwut. Dies ist in Anbetracht der Migration und Reisetätigkeit bezogen auf Haustiere (insbesondere Hunde) aber ein dynamischer Zustand, und Fälle können illegal importiert werden.
- Jede Verletzung mit möglicher Tollwutexposition soll so rasch als möglich mit Seife ausgewaschen und sorgfältig desinfiziert werden.
- Die Indikation für eine präexpositionelle Impfung (Tag 0, 7, 21–28, Booster nach 12 Monaten) ist abhängig vom individuellen Risiko. Bei Tierärzten oder Laborpersonal mit Kontakt mit Tollwutviren ist sie immer empfohlen.
- Eine postexpositionelle Prophylaxe (PEP) ist auch bei vollständig geimpften Personen indiziert; in diesen Fällen kann auf die Gabe von Immunglobulinen verzichtet und die Anzahl aktiver Impfungen auf zwei reduziert werden.
- Nach einer PEP ist immer eine Titerkontrolle indiziert.