



TOLLWUT



AUTOREN/AUTORINNEN

Dr. Sonja Hirk

Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger MPH

Dr. Steliana Huhulescu

PD Mag. Dr. Alexander Indra

Dr. Verena Kallab MSc

Dr. Peter Lachner

Dr. Daniela Schmid MSc

Univ.-Prof. Dr. Günther Wewalka

AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH

Währinger Straße 25a

Tel.: +43 (0)50 555 – 37111

E-Mail: humanmed.wien@ages.at



VORWORT



Sabine Oberhauser
Bundesministerin für Gesundheit

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Internationale Tierseuchenorganisation (OIE) haben Österreich am 28. September 2008 zum tollwutfreien Gebiet erklärt. Während auch in unseren Nachbarländern Schweiz, Liechtenstein, Italien und Tschechien im Jahr 2013 weder bei Menschen noch bei Tieren Tollwut nachgewiesen wurde, mussten in Slowenien, der Slowakei und Ungarn immer wieder Rabies-Fälle bei Tieren dokumentiert werden. Das zeigt, dass Europa trotz diverser Bemühungen noch nicht frei von Tollwut ist.

In weiten Teilen Asiens und Afrikas ist die Tollwut nach wie vor noch endemisch. Jährlich werden nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO ca. 55.000 bis 60.000 Menschen mit dem Rabiesvirus infiziert, wobei in den meisten Fällen Hunde als Überträger fungieren. Annähernd die Hälfte der Personen, die von tollwutverdächtigen Hunden gebissen werden, sind Kinder unter 15 Jahre. Von 2002 bis 2012 sind 22 Reisende aus Industrieländern an Tollwut erkrankt und verstorben. Reisenden aus Österreich sollte bewusst sein, dass Tollwut nach wie vor eine reale Gesundheitsbedrohung darstellt, gerade bei Reisen nach Südost-Asien, Indien oder Nordafrika.

2013 wurden in Österreich knapp 40.000 Dosen des aktiven Tollwutimpfstoffs großteils zur Vorbeugung von Rabies-Infektionen bei Reisen in Endemiegebiete geimpft. Ein kleiner Anteil der verkauften Dosen wurde im Rahmen einer postexpositionellen Prophylaxe verabreicht, die hingegen weltweit mehr als 15 Millionen Menschen in Anspruch nehmen.

Als Tollwutberatungsstelle hat die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) die Aufgabe, fachliche Information und Beratung für ÄrztInnen und PatientInnen zur Tollwutsituation in Österreich und im Ausland sowie im Anlassfall bereitzustellen. Ebenso werden auch die Beratungen über Indikationen zur Tollwutimpfung nach einer Bissverletzung sowie Informationen für Fernreisende auf Basis der WHO-Empfehlungen gewährleistet.

Die neu aufgelegte Broschüre „Tollwut“ informiert und unterstützt bei der Beratung. Als Bundesministerin für Gesundheit bedanke ich mich sehr herzlich bei den Autorinnen und Autoren, die mit ihrem Beitrag am Gelingen dieser Informationsbroschüre mitgewirkt haben.



INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	6
ALLGEMEINE INFORMATIONEN.....	10
Einführung.....	10
Situation in Europa	11
Tollwut und Reise.....	13
Erreger.....	15
Reservoir	17
Übertragung	17
Tollwut und Fledermäuse	19
Humane Tollwuterkrankungen	19
Tollwuterkrankungen beim Tier.....	20
Hundeimport nach Österreich.....	21
Diagnose.....	21
Tollwut und Meldepflicht	24
PRÄVENTION UND POSTEXPOSITIONSPROPHYLAXE	25
Prävention	25
Wundbehandlung	26
Postexpositionsprophylaxe	27
LITERATUR	34
ANHANG	38
Fachinformationen.....	38
Impfzentren.....	54
Tollwutberatung	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Verbreitung der Tollwut in Europa 2012	12
Abbildung 2: Die Verbreitung der Tollwut weltweit	13
Abbildung 3: Rabiesvirus	15
Abbildung 4: Das Risiko einer Tollwutinfektion abhängig von der Tierart	18
Abbildung 5: Fluoreszenz-Antikörpertest	22
Abbildung 6: Immunhistochemischer Nachweis von Rabies	23
Abbildung 7: Algorithmus zur Entscheidung einer postexpositionellen Prophylaxe	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Top 10 Auslandsdestinationen der Österreicher	14
Tabelle 2: Klassifizierung von Lyssaviren	16
Tabelle 3: Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe nach Art der Exposition	28
Tabelle 4: Das Impfschema zur aktiven Immunisierung nach Tollwutexposition	31

ALLGEMEINE INFORMATIONEN

Einführung

Tollwut ist eine durch das Rabiesvirus verursachte Erkrankung, dessen natürliches Reservoir Säugetiere, v. a. hundeartige Tiere wie Hunde und Füchse sind. Fledermäuse als Krankheitsüberträger sind von zunehmender Bedeutung (1). Das Virus verbreitet sich durch Speichelkontakt, in den meisten Fällen durch Bissverletzungen mit erkrankten Tieren. Die Infektion des Menschen führt zu einem akuten neurologischen Krankheitsbild, das in nahezu allen Fällen innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt. International sind nur einige wenige humane Erkrankungsfälle beschrieben, die nicht tödlich endeten (2, 3).

Das lateinische Wort „Rabies“ bedeutet Verrücktheit und wird von „rabere“ – delirieren, rasen – abgeleitet. Außerdem besteht eine Verwandtschaft zu dem Wort „rabhas“ aus dem Sanskrit, welches sich mit „Gewalt“ übersetzen lässt. Auch die griechische Bezeichnung „Lyssa“, mit der Bedeutung „Tollheit“ oder „Wahnsinn“, weist auf die markanten Symptome der Krankheit hin (3).

Tollwut ist eine schon lange bekannte Erkrankung, die bis 1903 nur klinisch diagnostiziert wurde. Dann beschrieb Adelchi Negri die nach ihm benannten Einschlusskörperchen im Gehirn zum Erkrankungsnachweis. Das Ausbrennen der Bisswunde mit einem glühenden Eisen wurde empfohlen, bis 1885 von Louis Pasteur eine Tollwutimpfung mit einem abgeschwächten Virus eingeführt wurde (3). Der damalige Impfstoff führte jedoch bei ca. 1 von 200 Geimpften zu einer Autoimmunenzephalitis.

Jährlich werden nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ca. 55.000 - 60.000 Menschen mit dem Rabiesvirus infiziert, wobei in den meisten Fällen Hunde als Überträger fungieren. Annähernd die Hälfte der Personen, die von tollwutverdächtigen Hunden gebissen werden, sind Kinder unter 15 Jahre (4). Jedes Jahr erhalten weltweit mehr als 15 Millionen Menschen eine Postexpositionsprophylaxe. Die WHO schätzt, dass dadurch hunderttausende Todesfälle an Rabies verhindert werden (4).

In Österreich wurden im Jahr 2013 ca. 40.000 Dosen von aktivem Tollwutimpfstoff verkauft, der Großteil davon wurde zur Vorbeugung von Rabies-Infektionen bei Reisen in Endemiegebiete verwendet. Nur ein kleiner Anteil der verkauften Dosen wurde im Rahmen einer postexpositionellen Prophylaxe (PEP) verabreicht (ca. 760 Dosen im Jahr 2013). In etwa 80 Fällen pro Jahr wird die aktive Immunisierung in Kombination mit einem humanen Immunglobulin verabreicht.

Auch wenn Afrika und Asien die Erdteile mit der höchsten Prävalenz von Tollwutinfektionen sind, kann trotz erheblicher Bemühungen der Europäischen Union die Tollwut in Europa nicht als eliminiert angesehen werden (4).

Der letzte durch Rabies verursachte humane Todesfall in **Österreich** betraf einen 23-jährigen Mann, der zuvor in Marokko von einem Hund gebissen wurde und im weiteren Verlauf im September 2004 verstarb (5, 6). Letztmalig wurde Tollwut 1979 in Österreich durch einen Fuchsbiss auf einen Menschen übertragen. Im Rahmen eines illegalen Haustierimportes war Tollwut bei einem aus der Türkei im Jahr 1999 eingeführten Hund festgestellt worden.

Zuletzt wurde 2004 und 2006 bei je einem Fuchs Tollwut diagnostiziert. Es stellte sich bei weiterführenden Untersuchungen jedoch heraus, dass es sich um ein Impfvirus handelte, welches von Jungtieren aufgenommen worden war. Davor kam es im Jahr 2002 zu einem Tier-Tollwutausbruch in Kärnten, der auf eine Einwanderung von Füchsen aus Slowenien zurückzuführen war. Die Zirkulation des Tollwutvirus in der österreichischen Hundepopulation ist bereits seit 1950 erloschen. Seit 2007 wurde auch kein Tollwutvirus mehr bei Wildtieren detektiert und Österreich wurde 2008 für **frei von terrestrischer Tollwut** erklärt (7).

Situation in Europa

Trotz diverser Bemühungen ist Europa nicht frei von Tollwut. Um die Verbreitung einzudämmen, werden in einigen europäischen Ländern **orale Immunisierungen der Füchse** mittels Impfköder durchgeführt. In Österreich wurde die Ausbringung von Impfködern letztmalig im Jahr 2012 durchgeführt.

Im Jahr 2013 wurde europaweit in 5.242 Fällen Rabiesvirus (Stand August 2014) nachgewiesen (8).

- 7 humane Fälle (alle in der Russischen Föderation)
- 2.801 Rabies-Nachweise bei Haustieren
- 2.408 Rabies-Nachweise bei wild lebenden Tieren
- 26 Rabies-Nachweise in der Fledermauspopulation

In **Österreich** und seinen Nachbarländern **Schweiz, Liechtenstein, Italien** und **Tschechien** wurde 2013 weder beim Menschen noch bei Tieren Tollwut nachgewiesen. In **Slowenien** und der **Slowakei** wurden vereinzelte Rabies-Fälle dokumentiert. Von einem erneuten Auftreten von Tollwut in **Ungarn**, östlich der Donau, vermutlich aufgrund eines eingeschleppten Falles aus der Ukraine, wird berichtet. Seit September 2013 wurden 43 Tollwutfälle beim Tier gemeldet. In **Deutschland** wurde 2013 eine 68-jährige Frau von ihrem tollwütigen Hundewelpen gebissen, der illegal von Marokko nach Bayern importiert worden war.

Die nachfolgende Graphik gibt einen Überblick über die Rabies-Situation im Jahr 2012 in Europa. Weiterführende Information bzw. aktuelle Fallzahlen können im Internet abgerufen werden (<http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Surveillance.aspx>).

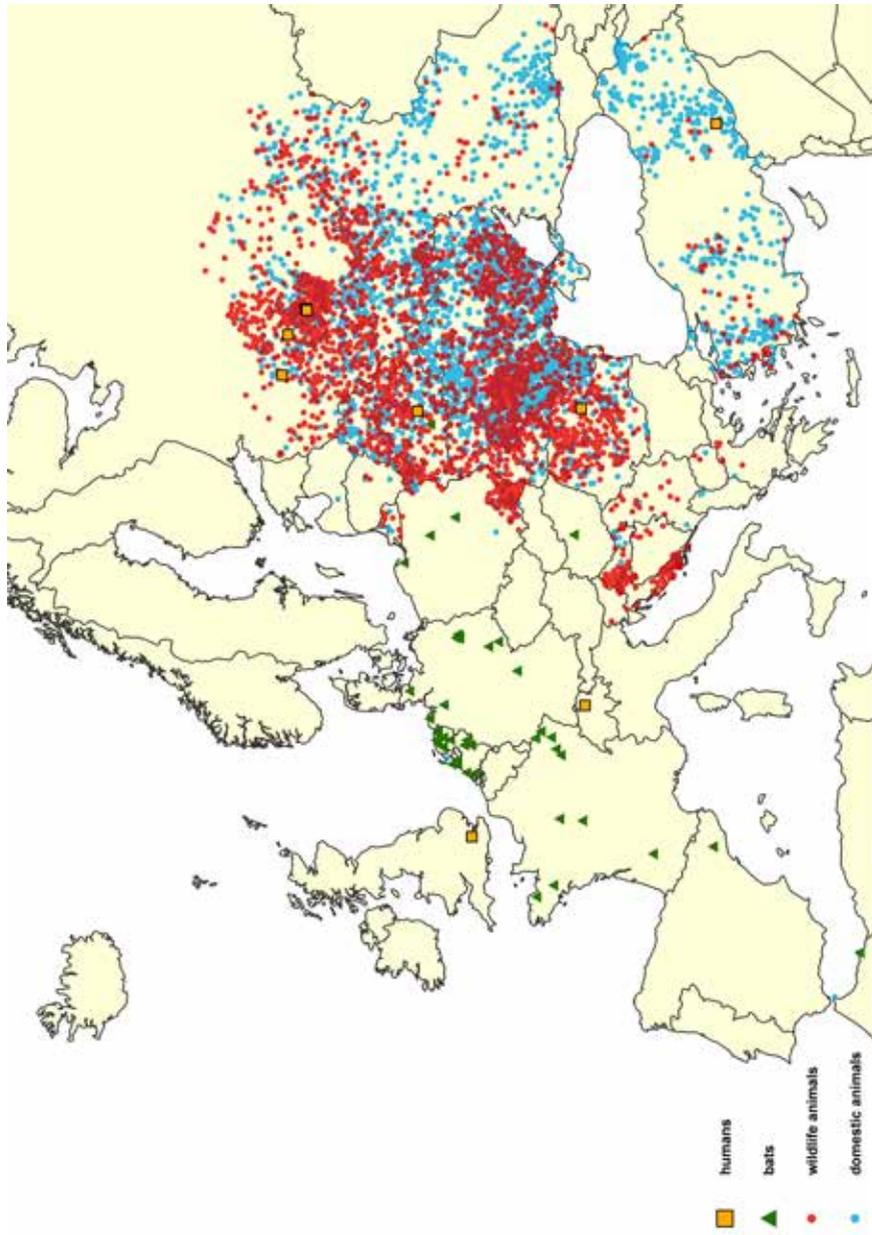


Abbildung 1: Die Verbreitung der Tollwut in Europa 2012
(zur Verfügung gestellt vom Friedrich-Löffler-Institut, Dr. Freuling)

Tollwut und Reise

Von 2002 bis 2012 sind 22 Reisende aus Industrieländern an Tollwut erkrankt und verstorben (9). Reisende aus Österreich sollten sich bewusst sein, dass Tollwut in manchen Ländern endemisch ist und somit das Risiko einer Infektion besteht. Das höchste Risiko besteht bei Reisen nach Südost-Asien, Indien oder Nordafrika. Eine Risikobewertung der einzelnen Länder ist der nachfolgenden Grafik zu entnehmen und findet sich unter folgendem Link:

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Rabies/>

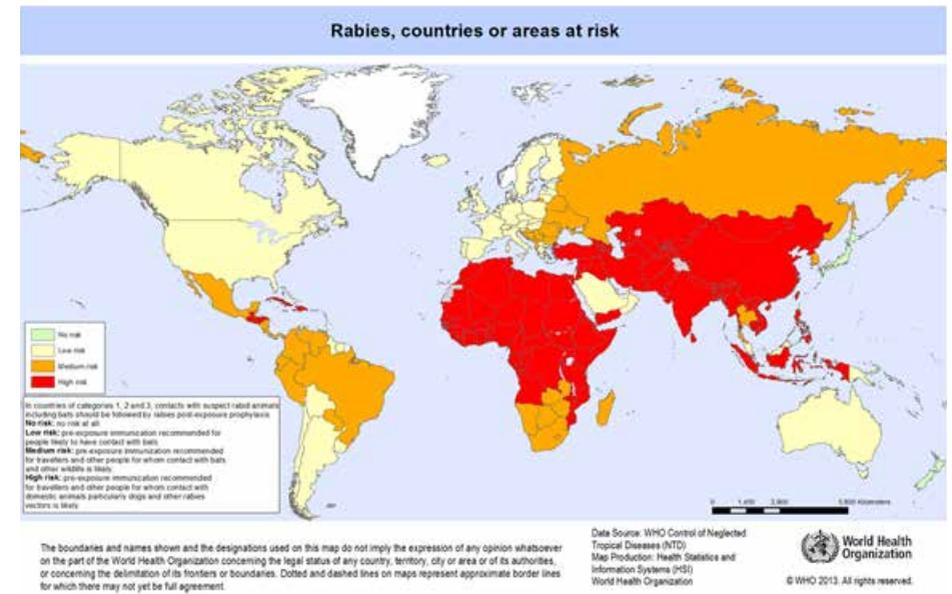


Abbildung 2: Die Verbreitung der Tollwut weltweit
(zur Verfügung gestellt von der WHO (10))



Tabelle 1: Top 10 Auslandsdestinationen der Österreicher

adaptiert nach den Urlaubs- und Geschäftsreisen der österreichischen Bevölkerung 2012 der Statistik Austria mit Tollwutrisikobewertung durch die AGES (11, 12).

Die Einschätzung erfolgt aufgrund der gemeldeten humanen Tollwutfälle.

Urlaubsziele im Ausland	Anteil der Reisenden ins Ausland	Tollwutrisikobewertung (April 2014)
Italien	21,5 %	kein Risiko¹
Deutschland	17,0 %	kein Risiko¹
Kroatien	12,2 %	niedriges Risiko^{2,3}
Spanien	6,0 %	Festland, Balearische und Kanarische Inseln - kein Risiko¹ Territorien im nördlichen Afrika (Ceuta, Melilla) - hohes Risiko
Ungarn	4,2 %	niedriges Risiko²
Frankreich	3,3 %	kein Risiko¹
Türkei	3,2 %	niedriges Risiko^{2,4}
Griechenland	2,9 %	kein Risiko ¹ Ausgenommen: Epirus, West-, Zentral- und Ostmakedonien, Thrakien, Thessalien - niedriges Risiko²
Großbritannien	2,7 %	kein Risiko¹
Schweiz, Liechtenstein	2,2 %	kein Risiko¹

¹ ausgenommen Fledermauskontakt

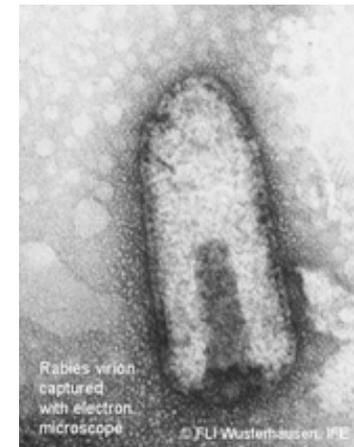
² ausgenommen Fledermaus- und Wildtierkontakt

³ In Kroatien wurde 2013 Tollwut auch bei einem Haustier nachgewiesen.

⁴ Die Anzahl der Tollwutinfektionen bei Haus- und Wildtieren in der Türkei ist hoch. 2012 wurde ein humaner Tollwutfall diagnostiziert.

Erreger

Tollwut ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die durch das Rabiesvirus, ein umhülltes, zylindrisch geformtes, einzelsträngiges RNA-Virus negativer Polarität verursacht wird. Das Rabiesvirus gehört in die Familie der Rhabdoviridae, Genus Lyssavirus. Lyssaviren werden in zwei Phylogruppen eingeteilt, die sich wiederum in mehrere Spezies unterteilen (siehe Tabelle 2, Seite 16) (1). In den letzten Jahren sind einige neue Viruspezies gefunden worden. Das „klassische“ Rabiesvirus verursacht den Großteil der humanen Fälle, es kann jedoch angenommen werden, dass alle Lyssaviren eine Erkrankung bei Mensch und Tier auslösen können (1).



Die **Hülle** wird von einer Lipidschicht gebildet, die mit dem Strukturprotein Glykoprotein G durchsetzt ist. Dieses erfüllt wichtige Funktionen in der Pathogenität des Virus und spielt eine wesentliche Rolle in der Immunantwort, indem es den Wirtszellrezeptor erkennt und an ihn bindet. Die virale RNA bildet gemeinsam mit dem Nukleoprotein, der Polymerase und dem Phosphoprotein das **Ribonukleokapsid**. Dieses ist verantwortlich für Transkription und virale Replikation im Wirtszellzytoplasma. Das Matrixprotein liegt zwischen Hülle und Ribonukleokapsid und ist für die Virusfreisetzung wichtig (1, 2). Das Rabies-Virus wird durch Austrocknung und UV-Licht inaktiviert und persistiert nicht in der Umgebung (13).

Abbildung 3: Rabiesvirus (1)



Tabelle 2: Klassifizierung von Lyssaviren (1)

Virus Spezies ¹	Phylo- gruppe	Geno- typ	Reservoir / mögliche Infektionsquelle	Verbreitung
Rabies virus (RABV)	I	1	Karnivoren (weltweit); Fledermäuse (Amerika)	weltweit
Lago bat virus (LBV)	II	2	obstfressende Fledermäuse (<i>Megachiroptera</i>)	Afrika
Mokola virus (MOKV)	II	3	unbekannt	Sub-Sahara Afrika
Duvenhage virus (DUVV)	I	4	insektenfressende Fledermäuse	Südliches Afrika
European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)	I	5	insektenfressende Fledermäuse (<i>Eptesicus serotinus</i>)	Europa
European bat lyssavirus 2 (EBLV-2)	I	6	insektenfressende Fledermäuse (<i>Myotis daubentonii</i> , <i>M. dasycneme</i>)	Europa
Australian bat lyssavirus (ABLV)	I	7	obst- und insektenfressende Fledermäuse (<i>Megachiroptera/Microchiroptera</i>)	Australien
Aravan virus (ARAV)	I	?	insektenfressende Fledermäuse (<i>Myotis blythi</i>)	Zentral-Asien
Khujand virus (KHUV)	I	?	insektenfressende Fledermäuse (<i>Myotis mystacinus</i>)	Zentral-Asien
Irkut virus (IRKV)	I	?	insektenfressende Fledermäuse (<i>Murina leucogaster</i>)	Sibirien
West Caucasian bat virus (WCBV)	? ⁴	?	insektenfressende Fledermäuse (<i>Miniopterus schreibersi</i>)	Kaukasus- Region
Shimoni bat virus (SHIBV)	II	?	<i>Hipposideros commersoni</i>	Ostafrika
Bokeloh bat lyssavirus² (BBLV)	?	?	insektenfressende Fledermäuse <i>Myotis nattereri</i>	Europa
Ikoma virus² (IKOV)	? ⁴	?	unklar – isoliert von <i>Civettictis civetta</i>	Afrika
Lleida bat lyssavirus³ (LLBV)	? ⁴	?	insektenfressende Fledermäuse (<i>Miniopterus schreibersi</i>)	Europa (Spanien)

¹ ICTV = International Committee on Taxonomy of Viruses (www.ictvonline.org)

² neue Spezies (IKOV: Marston et al., 2012, BBLV: Freuling et al., 2011)

³ Dzt. wurde nur genetisches Material identifiziert, welches nicht ausreicht um eine neue Spezies zu identifizieren. (Arechiga Ceballos et. al., 2012)

⁴ West Caucasian bat virus (WCBV), Ikoma virus (IKOV) und Lleida bat lyssavirus gehören möglicherweise zu einer anderen, unabhängigen Phylogruppe.

Reservoir

Als natürliches Reservoir des Rabiesvirus dienen fleischfressende Tiere (**Karnivore**), wie Hunde und Füchse, Kojoten, Mungos, Waschbären und Stinktiere sowie **Fledermäuse**. Alle anderen Säugtiere können prinzipiell auch an Tollwut erkranken und diese auch übertragen, allerdings sind die Arten unterschiedlich empfänglich und dienen nicht der Erhaltung der Virusspezies (2, 14, 15). Katzen beispielsweise dienen nicht als Reservoir, können Rabies aber sehr effektiv übertragen (14).

Weitere Tiere mit hingegen geringem Infektionsrisiko sind Schleichkatzen, Hyänen, Marder, Otter, Dachse, Bären, Pferde, Esel, Nashörner, Antilopen, Giraffen, Kamele, Nilpferde, Schweine, Primaten, Beuteltiere und Elefanten (2). Die Bedeutung von Rabies bei Nagetieren ist noch geringer (2, 16).

Vögel wurden experimentell mit Rabies infiziert, allerdings konnte ein natürliches Vorkommen von Rabies in dieser Tiergruppe nicht beobachtet werden (14). Infektionen von Reptilien, Amphibien und Fischen sind nicht beschrieben.

Übertragung

Rabies wird durch den Speichel von infizierten Tieren, in den meisten Fällen durch einen Biss übertragen. Allerdings kann das Virus in seltenen Fällen auch unverletzte Schleimhäute und Schürfwunden als Eintrittspforte nutzen, wenn es zu einem direkten Kontakt mit Speichel kommt (2). Ein Kontakt mit Blut, Urin oder Kot eines infizierten Tieres bzw. alleiniges Berühren oder Streicheln von erkrankten Tieren stellen KEIN Infektionsrisiko dar (13, 17). Hunde und Katzen scheiden im Normalfall Rabiesviren im Speichel erst im Endstadium der Erkrankung aus. Es ist unwahrscheinlich, dass sie in diesem Stadium ein normales Verhalten aufweisen (18).

Einige Fälle von **Mensch-zu-Mensch**-Übertragungen wurden publiziert. Als Hauptursache sind in diesem Zusammenhang Transplantationen zu erwähnen (2, 19, 20). Es wurden zudem Einzelfälle von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen durch Bisse berichtet (2). Eine Übertragung im Rahmen der Pflege von Erkrankten wurde bisher nicht beobachtet (21).

Hunde stellen das größte Risiko für eine Übertragung auf den Menschen dar – der Großteil (ca. 99 %) der humanen Infektionen erfolgt via Hundebiss (22). Auch **Katzen** sind signifikante Überträger (2). Die Übertragung durch **Nagetiere, hasenartige Tiere** oder **Primaten** stellt hingegen ein sehr geringes Infektionsrisiko dar (18).

Umstritten ist die Exposition gegenüber **Fledermäusen** in deren Lebensräumen (Höhlen mit großer Fledermauspopulation) als relevantes Risiko für eine mögliche aerogene Übertragung (23). Die bloße Anwesenheit einer Fledermaus im gleichen Zimmer reicht nicht für eine Übertragung des

Erregers aus (7, 13). Der direkte Kontakt mit Fledermäusen stellt hingegen ein Infektionsrisiko dar.

Alle suspekten Tierkadaver sollten zur weiteren Untersuchung an das nationale Tollwutreferenzlabor geschickt werden (AGES, Institut für veterinärmedizinische Untersuchungen Mödling, Robert-Koch-Gasse 17, 2340 Mödling, Tel. Nr. +43 (0) 50 555-38100).

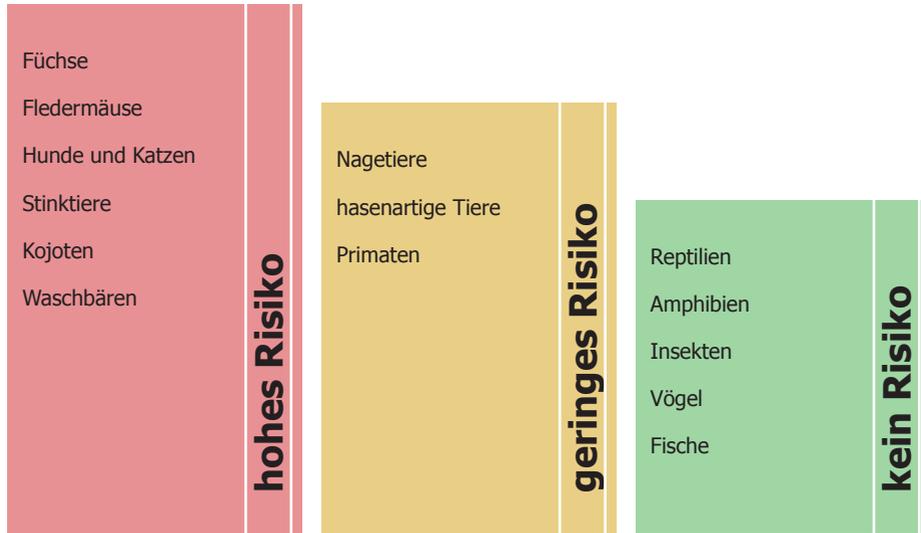


Abbildung 4: Das Risiko einer Tollwutinfektion abhängig von der Tierart (2, 18)



Tollwut und Fledermäuse

Von zunehmender Bedeutung ist die durch Fledermäuse verursachte Tollwut. Diese wird nicht nur durch das „klassische“ Rabiesvirus ausgelöst, sondern auch durch verschiedenste andere, mit dem „klassischen“ Rabiesvirus verwandte Lyssaviren (24). In Amerika sind Fledermäuse die Hauptursache für humane Tollwutfälle (4, 13, 25). Auch in Europa wurden vereinzelte Übertragungen von Tollwut durch Fledermäuse auf den Menschen beschrieben (24).

Die Zirkulation der Lyssaviren in der Fledermauspopulation ist als ein von der Hunde- und Fuchstollwut (terrestrische Tollwut) eigenständiges Infektionsgeschehen anzusehen. Ein Vorkommen der Tollwut in der österreichischen Fledermauspopulation wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht nachgewiesen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. In den letzten 10 Jahren (Stand Juni 2014) wurde europaweit bei 380 Fledermäusen Rabiesvirus diagnostiziert – in Frankreich, Deutschland, Spanien, Polen, den Niederlanden und der Ukraine (8).

Eine Infektion mit Rabiesvirus kann über direkten Kontakt (Biss, Speichelkontakt mit Schleimhaut und Wunden) mit Fledermäusen erfolgen. Zu beachten ist deshalb, dass eine Übertragung auch durch kleinste, unscheinbare, nicht sichtbare Bisse oder Verletzungen möglich sein kann (13).

Tollwutkranke Fledermäuse werden oft am Boden liegend vorgefunden. Sie zeigen abnorme Verhaltensmuster, attackieren naheliegende Gegenstände, haben Orientierungsschwierigkeiten sowie Lähmungserscheinungen. Rabies-infizierte Fledermäuse ändern ihre Gewohnheiten, werden tagaktiv und befinden sich an Orten, an denen sie sich normalerweise nicht aufhalten (26).

Humane Tollwuterkrankungen

Nach einer **Inkubationszeit** von ein **paar Tagen** bis zu **über einem Jahr** kommt es beim Menschen zum Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Zeichen eines grippalen Infektes, Schmerzen, Jucken oder Parästhesien (Missempfindungen) im Bereich der Bisswunde.

Die Zeit bis zum Ausbruch der klinischen Symptomatik ist stark von der inokulierten Virusmenge und von der Entfernung zwischen Wunde und zentralem Nervensystem sowie der Innervationsdichte an der Eintrittspforte abhängig.

Der Prodromalphase folgt eine akute neurologische Phase. Ungefähr 80 % der Patienten entwickeln die **klassische Form** der Tollwut („rasende Wut“). Diese ist gekennzeichnet durch Episoden von Verwirrtheit, Agitiertheit und aggressivem Verhalten in Abwechslung mit bewusstseinsklaren Phasen. Weiters sind Fieber und autonome Dysfunktionen, wie vermehrter Speichelfluss, Schwitzen, erweiterte Pupillen und Gänsehaut beschrieben worden (2). Krampfanfälle kommen selten, meist im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung, vor. Der Großteil der Patienten entwickelt, für

die Tollwut charakteristisch, eine Hydrophobie. Anfänglich kommt es zu Schmerzen und Schluckbeschwerden, die sich schließlich auf Krämpfe beim Schlucken ausweiten und auch zu Krämpfen der gesamten Muskulatur führen können. Diese sind mit Schmerzen und Angstzuständen assoziiert und führen, da das Trinken von den Patienten vermieden wird, zur Dehydratation (2). Im weiteren Verlauf kann bereits die optische oder akustische Wahrnehmung von Wasser zu Unruhe und Krämpfen führen bzw. können die Krämpfe auch spontan auftreten oder durch Luftbewegungen (Aerophobie) ausgelöst werden. Es kommt schließlich zum Auftreten von schlaffen Paresen, Koma und Multiorganversagen (2).

Bei der **paralytischen Verlaufsform** der Rabies („stille Wut“, ca. 20 % der Fälle) kommt es schon früh zu schlaffen Lähmungen und im weiteren Verlauf zu Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und vegetativen Dysregulationen. Hydrophobie ist eher untypisch bei dieser Verlaufsform, kann aber vorkommen. Der Tod tritt schließlich durch Lähmung der Atemmuskulatur ein (2).

Rabies führt fast immer innerhalb von 14 Tagen nach Krankheitsbeginn zum Tod (2). Nur vereinzelt wird in der Literatur von Patienten berichtet, die die Erkrankung mit neurologischen Folgeschäden überlebt haben sollen (2, 27). Eine Infektion mit Lyssaviren nach Fledermauskontakt scheint nicht in jedem Fall zu einer Erkrankung zu führen, wie eine rezente Studie aus Peru zeigt (28).

Tollwuterkrankungen beim Tier

Bei Tieren beginnt die Tollwuterkrankung mit Verhaltensänderung, Nervosität, Schluckbeschwerden, vermehrtem Speichelfluss und Hydrophobie. Im weiteren Verlauf steigert sich die Unruhe und die Tiere werden zunehmend aggressiv und beißen zu (wodurch es zu einer Übertragung des Rabiesvirus kommt), bis schließlich Lähmungserscheinungen auftreten und der Tod nach ein bis sieben Tagen eintritt (29).

Bei **Hunden** zeigt sich die Erkrankung durch Verhaltensauffälligkeiten. Sie sind sehr bissfreudig und können Tiere und Menschen anfallen. Heiseres Bellen, Schluckbeschwerden, Speichelfluss und Herabhängen des Unterkiefers sind Zeichen für die charakteristische Lähmung der Schlundmuskulatur. Der Tod tritt in der Regel nach drei bis vier Tagen ein (29).

Katzen hingegen verkriechen sich gerne zu Beginn der Krankheit. Im weiteren Verlauf greifen sie Tiere (besonders Hunde) und Menschen an und es kommt zu Lähmungserscheinungen (29).

Wildtiere verlieren bei einer Erkrankung an Tollwut ihre natürliche Scheu und sind dem Menschen gegenüber angriffslustig (29).

Hundeimport nach Österreich

Das Risiko einer Tollwuteinschleppung nach Österreich durch legale Haustierimporte wird als vernachlässigbar eingestuft. Der letzte Tollwutfall eines Tieres in Österreich durch einen illegalen Haustierimport trat 1999 auf. Auch weitere Einzelfälle in Europa haben gezeigt, dass das Risiko einer Tollwutinfektion im Rahmen illegaler Tierimporte besteht (30).

Diagnose

Diagnose der humanen Tollwut

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik der Tollwut ist nicht nur die Anamnese, sondern auch die Labordiagnostik notwendig, um die Diagnose zu stellen. Zu beachten ist, dass es keinen labordiagnostischen Test gibt, um eine Infektion mit Rabiesviren festzustellen, solange keine Symptomatik besteht. Die Indikation zur postexpositionellen Prophylaxe muss daher aufgrund der Anamnese gestellt werden.

Bei klinischen Anzeichen einer Enzephalitis oder Myelitis und dem Verdacht einer Tollwutinfektion können im **nationalen Referenzlabor für tierische Tollwut** (AGES, Institut für veterinärmedizinische Untersuchungen Mödling, Robert Koch-Gasse 17, 2340 Mödling, Tel.Nr. +43 (0) 50 555-38100) weiterführende Laboruntersuchungen an humanem Probenmaterial durchgeführt werden. Ein entsprechender Einsendeschein findet sich auf der AGES-Homepage unter folgendem Link (<http://www.ages.at/vetmed/gesundheit/tier/tollwut-tier>).

Nach Möglichkeit sollten mehrere Proben gewonnen werden und mit verschiedenen Methoden untersucht werden, um die diagnostische Treffsicherheit zu maximieren. Aus folgenden Materialien kann beim Menschen eine Infektion mit Rabies nachgewiesen werden:

- Nackenhautbiopsat
- Augenabstrich
- Rachenabstrich
- Speichel
- Gehirnbiopsat
- Liquorpunktat

Der Antikörperbestimmung im Serum kommt keine diagnostische Relevanz zu. Das native Untersuchungsmaterial (keine Formalinfixierung!) sollte gekühlt oder bei Raumtemperatur transportiert werden.

Antigennachweis

Rabiesantigen kann mittels **direkter Immunfluoreszenz** (FAT – Fluoreszenz-Antikörpertest) aus den die Haarfollikel im Nacken umgebenden Nerven (Nackenhautbiopsie) sowie aus Gehirnbiopsat, -abklatsch und aus Zellkulturen nachgewiesen werden (22, 31). Diese Methode ist sensitiv, spezifisch und billig und wird von WHO und OIE (World Organisation for Animal Health) als Goldstandard empfohlen (31).

Fluoreszenz markierte Tollwutantikörper binden an das virale Nukleoprotein (Antigen). Unter einem Fluoreszenz-Mikroskop können die an das Antigen (Rabiesvirus) gebundenen Antikörper detektiert werden (32).

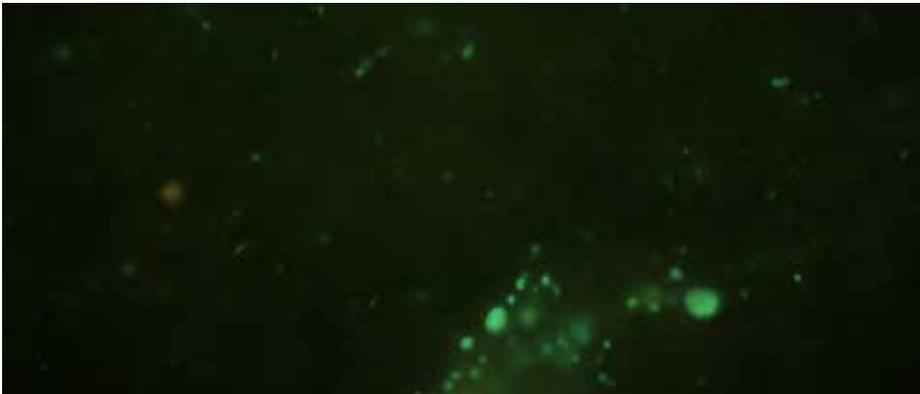


Abbildung 5: Fluoreszenz-Antikörpertest

Nachweis von Negri-Körperchen im Gehirn eines Fuchses mittels direkter Immunfluoreszenz (Abklatschpräparat); Mikrofoto (zur Verfügung gestellt von Dr. Bagó)

Im Zweifelsfall kann ein **direkter Virusnachweis** durchgeführt werden. In diesem Fall wird ein Zellkulturtest (**rabies tissue culture inoculation test, RTCIT**) oder – falls nicht zur Verfügung – ein Tierversuch mit Mäusen (**mouse inoculation test, MIT**) durchgeführt. Als Probenmaterial eignen sich Speichel, Liquor cerebrospinalis und Gewebe des Zentralnervensystems.

Mit der **reversen Transkriptase-PCR (RT-PCR)** steht ein sehr schnelles Nachweisverfahren zur Verfügung, welches in Kombination mit der Zellkultur zur Klassifikation von Isolaten verwendet wird.

Histologisch können **Negri-Körperchen** im Zytosol von Neuronen diagnostiziert werden. Bis 1958 war diese von Adelchi Negri beschriebene Methode, trotz seiner geringen Sensitivität, die einzige zur Verfügung stehende Diagnostik.

Für den **Immunhistochemischen Nachweis** von Rabies kann eine Nackenhautbiopsie verwendet werden. Diese Methode verwendet spezifische Antikörper zum Nachweis von Virusantigen (32).

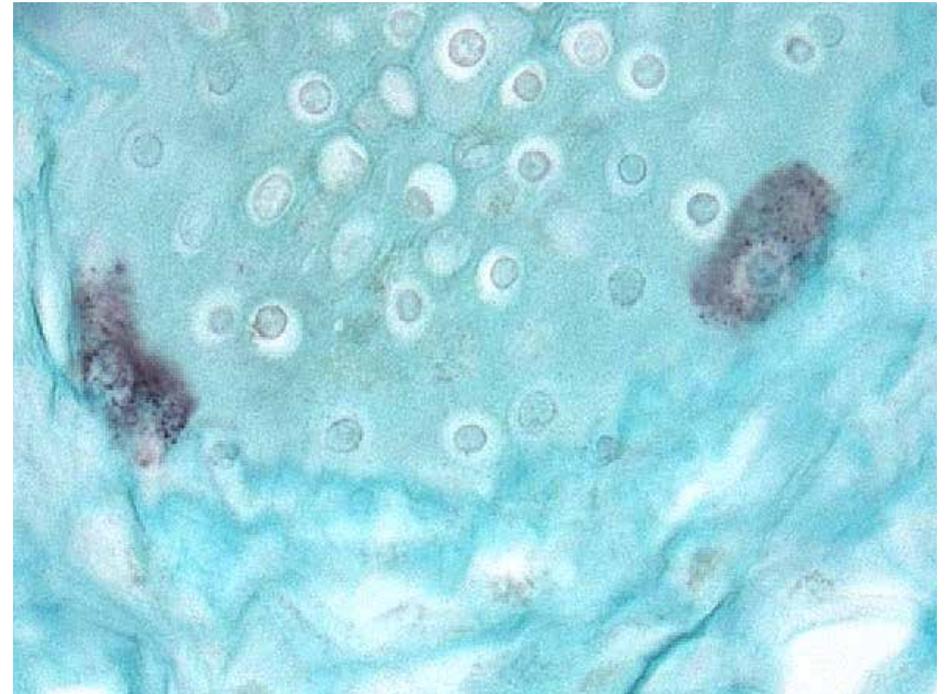


Abbildung 6: Immunhistochemischer Nachweis von Rabies

Intra vitam Nachweis von Virusantigenen in Form von zytosolischen Einschlusskörperchen in der Epidermis (Nackenhautbiopsat) eines an Tollwut erkrankten Menschen mittels Immunhistochemie; Mikrofoto; ABC-Technik (zur Verfügung gestellt von Dr. Bagó)

Zu beachten ist, dass **nur der positive Nachweis aussagekräftig ist**. Ein negatives Ergebnis schließt eine Tollwut nicht aus.

Antikörpernachweis

Der Antikörpernachweis ist nur zur Titerbestimmung nach Impfungen sinnvoll. Antikörper gegen Rabies im Serum und Liquor cerebrospinalis können frühestens nach der zweiten Krankheitswoche nachgewiesen werden (21). Virusneutralisations-Tests (Fluorescent Antibody Virusneutralisationstest (FAVNT)/Rapid Focus-Fluorescent Inhibition Test (RFFIT)) werden lediglich für die Ermittlung des Immunstatus eines Probanden eingesetzt. Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) sind in Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden nützlich für große epidemiologische Untersuchungen, sind jedoch nicht für Impftiterkontrollen zugelassen.

Titerbestimmungen werden von der AGES am Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien (Währinger Straße 25a, 1090 Wien, Tel: +43 (0) 50 555-37111) angeboten. Für eine Untersuchung werden zumindest 3 ml Serum benötigt.

Tollwut und Meldepflicht

Jeder Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfall ist gemäß Epidemiegesetz innerhalb von 24 Stunden an die zuständige Bezirksverwaltungsbehörde zu melden. Ebenso sind Bissverletzungen durch tollwutranke bzw. durch tollwutverdächtige Tiere zu melden.

Meldepflichtig sind in erster Linie der/die zugezogene Arzt/ Ärztin, der/die Leiter/in einer Krankenanstalt, berufsmäßige Pflegepersonen und der/die Wohnungsinhaber/in.

PRÄVENTION UND POSTEXPOSITIONS-PROPHYLAXE



Prävention

Rabies ist eine tödlich verlaufende Erkrankung, die durch prä- bzw. postexpositionelle Prophylaxe vermeidbar ist. In Österreich ist derzeit nur ein Impfstoff (Rabipur®) zur aktiven Immunisierung, sowohl für die prä- als auch für die postexpositionelle Prophylaxe von Rabies zugelassen. Bei diesem Totimpfstoff handelt es sich um eine **Purified Chick Embryo Cell-Culture Vaccine (PCECV)**.

Neben der Impfung kann auch das eigene Verhalten zur Vermeidung einer Infektion beitragen. In tollwutendemischen Gebieten sollte der Kontakt mit Haustieren wie Hunden und Katzen sowie Wildtieren und Fledermäusen vermieden werden.

Laut österreichischem Impfplan wird eine präexpositionelle Prophylaxe für **Veterinärpersonal** (inkl. Studenten der Veterinärmedizin), **Tierpräparatoren, Tierwärter, Tierhändler** und **Personal der Seuchenhygiene** sowie der **einschlägigen Labors** und **Impfstoffproduktionsstätten** empfohlen. Für Jäger ist eine Tollwutprophylaxe nur im Grenzbereich zu tollwutendemischen Gebieten (mit Stand 2014 gibt es solche in Österreich nicht) und bei Jagdaufenthalten im tollwutendemischen Ausland indiziert.

Empfohlen wird die präexpositionelle Prophylaxe auch für **Fledermausforscher** sowie **Höhlenforscher** und **-liebhaber** und für **Reisende in Endemiegebiete**.

Alle Reisenden in Endemiegebiete sollten über das Tollwutrisiko informiert werden, über die Möglichkeit einer präexpositionellen Impfung und über die Versorgungsmöglichkeiten mit postexpositioneller Prophylaxe aufgeklärt werden.

MELDEPFLICHTIG

Aktuelle Informationen zur weltweiten Verbreitung der Tollwut und zum Risiko in den einzelnen Ländern finden sich auf folgenden Webseiten:

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Rabies/>

http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Rabies_ITHRiskMap.png

Laut Fachinformation besteht die **Grundimmunisierung** der präexpositionellen Prophylaxe aus drei Impfstoffgaben (je 1 ml i.m.) an den Tagen 0, 7 und 21 oder 28 (33).

Auffrischungsimpfungen bzw. eine **Bestimmung des Antikörpertiters** werden nach Herstellerangaben alle 2 - 5 Jahre empfohlen. Bei einer kleinen Gruppe an Probanden konnten jedoch auch 14 Jahre nach der letzten Impfung Antikörper nachgewiesen werden (34).

Europaweit harmonisierte Richtlinien betreffend Empfehlungen für oder gegen generelle Tollwutimpfungen für Tierärzte und Personen mit Kontakt zu Fledermäusen liegen bislang nicht vor. Die Frage nach regelmäßigen Auffrischungsimpfungen (alle 2 - 5 Jahre) versus „post-vaccination serological monitoring“ ist gegenwärtig nicht klar beantwortet. Die Kosten der serologischen Untersuchung liegen bei über 70 Euro. Bei Unterschreiten des Titers von 0,5 I.E./ml (bestimmt im Rapid Focus-Fluorescent Inhibition-Test) gilt eine Auffrischungsimpfung als angezeigt. Laut WHO kann bei Personen, die dauerhaft in Tollwut-Endemiegebieten leben, nach einer Grundimmunisierung von weiteren Auffrischungsimpfungen generell abgesehen werden (35). Bei erhöhtem Expositionsrisiko wird laut Fachinformation eine halbjährliche Testung auf neutralisierende Antikörper empfohlen (33).

Neben der Produktion von schützenden Antikörpern gegen klassische Tollwutviren wird durch die Verabreichung von Rabipur® auch ein Impfschutz gegen andere Lyssavirusstämme (EBLV-1, EBLV-2, ABLV) induziert (21, 36). Es werden jedoch keine bzw. nur minimal neutralisierende Antikörper gegen Lyssaviren der Phylogruppe II gebildet (1).

Wundbehandlung

Durch eine physikalische und chemische Reinigung wird die Wahrscheinlichkeit der Aufnahme des Tollwutvirus aus dem Wundbett und seiner Vermehrung in Muskelzellen, Makrophagen und Lymphozyten reduziert (13).

Bei begründetem Verdacht auf Tollwutexposition sind Bissverletzungen und Kratzer sofort mit Seife und Wasser zu reinigen und anschließend mit einem viruziden Desinfektionsmittel (z. B. Polyvi-

don-Jod-Komplex, 70 %igem Äthylalkohol) zu behandeln. Laut WHO-Empfehlungen soll die Wundreinigung und Desinfektion mindestens 15 Minuten lang durchgeführt werden (37).

Bei Bedarf ist zudem eine chirurgische Wundversorgung sowie eine postexpositionelle Tetanus- und Rabies-Prophylaxe und eventuell eine antibiotische Therapie notwendig (13).

Postexpositionsprophylaxe

Humane Tollwuterkrankungen sind in Europa zur Rarität geworden. Der letzte Fall einer in Österreich erworbenen Tollwutinfektion beim Menschen wurde 1979 diagnostiziert, eine importierte Erkrankung aus Marokko wurde 2004 beschrieben. Eine **Infektion in Österreich gilt als extrem unwahrscheinlich**. Zu beachten ist jedoch die grundsätzliche Möglichkeit einer Infektion durch illegal eingeführte Tiere, z. B. Hunde, die aus tollwutendemischen Ländern „gerettet“ wurden bzw. einer Infektion durch Fledermäuse.

Als Postexpositionsprophylaxe stehen je nach Art der Exposition und eventuellen Vorimpfungen eine aktive Immunisierung mit oder ohne humanem Tollwut-Immunglobulin zur Verfügung.

Da es keine Therapie der Tollwut gibt, ist die postexpositionelle Prophylaxe (PEP) von entscheidender Bedeutung. Die Indikation sollte jedoch gut abgewogen werden, da Tollwut auf der einen Seite eine tödlich verlaufende Infektion ist, die PEP auf der anderen Seite jedoch nicht frei von Nebenwirkungen, wie z. B. die Übertragung von (unbekannten) Erregern oder Hypersensitivitätsreaktionen ist (38). Das Risiko einer Tollwutübertragung wird durch das **Land der Exposition und die Art des Tieres** beeinflusst. Diese spielen bei der Entscheidung für die Indikation zu einer postexpositionellen Prophylaxe eine wichtige Rolle (12, 18, 39).

Die PEP sollte generell sobald wie möglich nach der Exposition erfolgen. Bis zum Einsetzen der neurologischen Symptomatik gibt es keine zeitliche Beschränkung (18), wobei die Effektivität jedoch mit der Zeit sinkt (21). Wenn die Exposition länger als ein Jahr zurückliegt, sollte aber kein humanes Tollwut-Immunglobulin mehr verabreicht werden, sondern nur mehr eine aktive Immunisierung durchgeführt werden (18). Das Impfschema ist in allen Fällen genau einzuhalten (33).



Kategorie des Kontaktes

Die WHO teilt den Kontakt mit einem tollwutverdächtigen Tier in drei Kategorien ein und empfiehlt in Abhängigkeit dessen das Schema zur postexpositionellen Prophylaxe.

Tabelle 3: Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe nach Art der Exposition¹

	Art des Kontaktes mit einem tollwutverdächtigen Tier	Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe (PEP)
Kategorie I	Berühren oder Füttern von Tieren ^{2, 5} Belecken der intakten Haut ² Berühren von Impfködern bei intakter Haut ⁴	keine (bei verlässlicher Anamnese)
Kategorie II	Knabbern an unbedeckter Haut ² Belecken verletzter Haut ² Kleinere Kratzer oder Verletzungen, die nicht bluten ^{2, 5} Berühren von Impfködern bei nicht intakter Haut ⁴ Bisse und Kratzer von Nagetieren und Primaten ⁵ unsicherer Kontakt mit Fledermäusen ⁵	Prophylaxe mit aktiver Tollwutimpfung – die Behandlung kann beendet werden, wenn das Tier ³ über einen Zeitraum von 10 Tagen gesund bleibt bzw. wenn das Tier negativ auf Rabies getestet wurde ⁶ .
Kategorie III	Transdermale Bissverletzungen oder Kratzer ^{2, 5} Schleimhautkontakt mit Speichel (z. B. ablecken) ^{2, 5} Kontakt von Schleimhäuten und frischen Verletzungen mit Impfködern ⁴ Direkter Kontakt mit Fledermäusen ^{2, 5}	Prophylaxe mit aktiver Tollwutimpfung und Rabies-Immunglobulin – die Behandlung kann beendet werden, wenn das Tier ³ über einen Zeitraum von 10 Tagen gesund bleibt bzw. wenn das Tier negativ auf Rabies getestet wurde ⁶ .

¹ (1, 18, 33, 35)

² WHO Guide for post-exposure prophylaxis (35)

³ Der Beobachtungszeitraum gilt für Hunde und Katzen (18, 33, 35).

⁴ Fachinformation Rabipur® (33)

⁵ Brown et al. 2013 (18)

⁶ In Österreich ist das Referenzlabor in der AGES Mödling dafür zuständig.

Geographische Lokalisation der Exposition bzw. Ursprungsland des Tieres

Nach Tierbissen in Österreich sowie in anderen **tollwutfreien Ländern** muss mit Ausnahmen von Einzelfällen, z. B. dem Import von tollwütigen Hunden sowie dem Kontakt mit Fledermäusen, von einer postexpositionellen Prophylaxe abgeraten werden (18). Wenn Hunde oder Katzen illegal nach Österreich importiert wurden, muss eine individuelle Risikoevaluierung erfolgen.

Wenn der Kontakt in Ländern mit einem **Tollwutrisiko** stattfand bzw. das Tier aus einem Tollwut-endemischen Land illegal importiert wurde, erfolgt die postexpositionelle Prophylaxe abhängig von der Kategorie des Kontaktes (siehe Tabelle 3).

Unter dem folgenden Link (<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Rabies/>) findet sich eine Tollwutrisikoeinschätzung für die einzelnen Länder durch PHE (Public Health England).

Der Kontakt zu Fledermäusen ist jedoch unabhängig von der geographischen Lokalisation immer als mit einem hohen Risiko behaftet anzusehen.

Art des Tieres

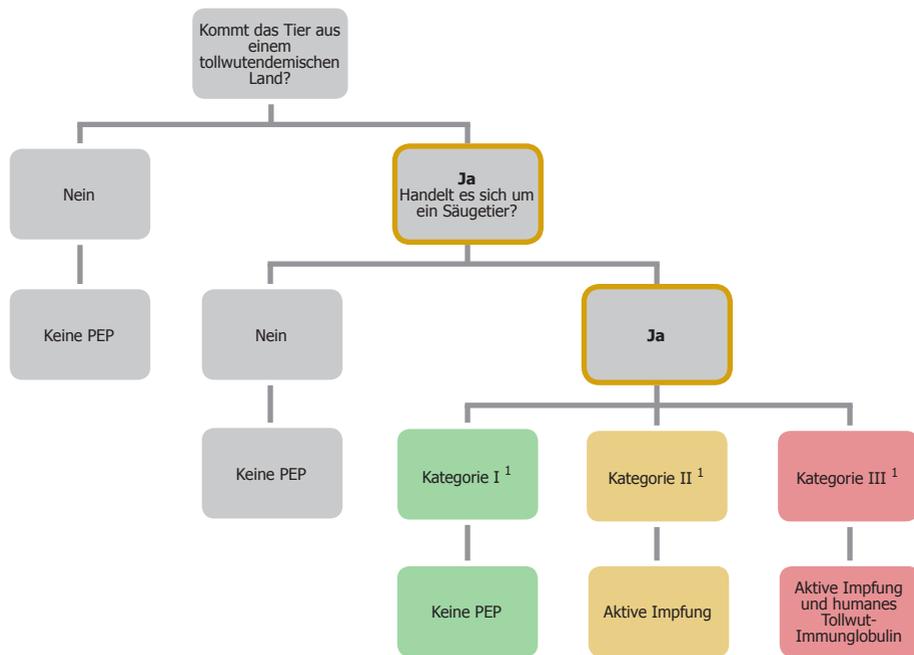
Kleinsäuger, wie z. B. Maus, Ratte, Eichhörnchen, Siebenschläfer oder **Hasenartige** (Hasen, Kaninchen) spielen laut Robert-Koch-Institut (RKI) in der Epidemiologie der Tollwut keine Rolle (24). Nach Exposition durch **Nagetiere, Kaninchen oder Feldhasen** ist laut WHO, wenn überhaupt, nur äußerst selten eine postexpositionelle Prophylaxe erforderlich (13, 33, 40). Laut RKI ist selbst in Tollwut-Endemiegebieten eine PEP bei Kontakt/nach Biss nicht indiziert (24). PHE empfiehlt hingegen nach einer relevanten Exposition, z. B. einer Bissverletzung durch **Nagetiere oder Primaten** in Ländern mit Tollwutrisiko, eine aktive Immunisierung ohne die zusätzliche Verabreichung von humanem Rabies-Immunglobulin (18).

Die Exposition gegenüber **wild lebenden Tieren**, auch Hunden und Katzen, sollte nach den Kategorien der WHO (siehe Tabelle) bewertet und in Abhängigkeit von der geographischen Lokalisation die Notwendigkeit einer postexpositionellen Prophylaxe geprüft werden (13).

Nach den Richtlinien von PHE und den CDC (Centers of Disease Control and Prevention) kann jedoch auf eine postexpositionelle Prophylaxe verzichtet werden, wenn **Hunde und Katzen**, die als Haustiere gehalten werden, offensichtlich gesund erscheinen, aus einem Gebiet mit niedrigem Tollwutrisiko kommen und unter Beobachtung gestellt werden können (13, 18, 33, 41). Bei ersten Anzeichen einer Erkrankung muss jedoch unverzüglich mit der Prophylaxe begonnen werden. Bei Hunden und Katzen, die nach 10 Tagen keine Zeichen einer Erkrankung aufweisen, liegt keine Tollwutinfektion vor (13, 18, 33, 35).

Davon abzugrenzen ist ein **Kontakt mit Fledermäusen**. Da auch kleinere Bisse oder Verletzungen zu einer Infektion führen können (13), sollte eine PEP empfohlen werden, wenn ein direkter Kontakt zwischen Mensch und Fledermaus stattgefunden hat, es sei denn, die exponierte Person kann einen Biss, Kratzer oder Schleimhautkontakt mit Speichel ausschließen (13, 18, 33). Zu beachten ist, dass Verletzungen durch Fledermäuse oft nicht sichtbar sind (18). Eine bloße Anwesenheit von Fledermäusen im gleichen Zimmer rechtfertigt aber keine Postexpositionsprophylaxe (13, 23). Eine Bisswunde oder der direkte Schleimhautkontakt sowie anderweitige Verletzungen durch Fledermäuse sind als WHO-Kategorie III einzustufen und somit eine Indikation zur PEP. Wenn die Fledermaus im selben Zimmer wie ein Kleinkind, eine intoxikierte oder tief schlafende Person

gefunden wird, ist der Kontakt in die WHO-Kategorie II einzustufen und eine aktive Impfung wird daher empfohlen (13, 18). Wenn die Fledermaus negativ auf Rabies getestet wurde oder die Umstände vermuten lassen, dass keine direkte Exposition stattgefunden hat, kann der Kontakt in die WHO-Kategorie I eingestuft werden (13). In Österreich wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Lyssaviren in der Fledermauspopulation festgestellt, allerdings kann ein Vorkommen nicht ausgeschlossen werden (7).



¹ Kategorie des Kontaktes nach WHO (Tabelle 3 siehe S. 28)

Abbildung 7: Algorithmus zur Entscheidung einer postexpositionellen Prophylaxe
adaptiert nach Brown et al. 2013 (18)

Postexpositionsprophylaxe mit aktiver Tollwutimpfung

Für die aktive Tollwutimmunisierung ist in Österreich nur Rabipur® zugelassen. Bei bereits **vollständig immunisierten Personen** kann nach Tollwut-Exposition ein reduziertes Impfschema angewandt werden. Als vollständig immunisiert gelten Personen, die eine Grundimmunisierung durchgemacht haben und die letzte Boosterimpfung laut Fachinformation innerhalb der letzten zwei Jahre (33) bzw. laut PHE innerhalb der letzten 10 Jahre gegeben wurde (18). In diesem Fall sollte jeweils an den Tagen 0 und 3 eine Impfdosis (1 ml) intramuskulär verabreicht werden. Wenn die letzte Auffrischungsimpfung bzw. die Grundimmunisierung länger zurückliegt, müssen 5 Impfungen verabreicht werden. Die Impfung sollte in den Musculus deltoideus erfolgen und nicht intragluteal, da sonst der Impferfolg nicht garantiert werden kann (33).

Ungeimpften Personen sollte an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 je eine Impfdosis (1 ml) intramuskulär verabreicht werden. Nach Empfehlungen der CDC und der WHO kann im Schema 0, 3, 7, 14 und 28 die letzte Impfung am Tag 28 für gesunde und immunkompetente Personen entfallen, sofern unter optimalen Bedingungen der Wundversorgung und postexpositionellen Tollwutprophylaxe gearbeitet wurde (22, 42). Eine Schweizer Studie zeigte jedoch, dass bei einigen Patienten nach nur 4 Impfdosen das Risiko einer inadäquaten Antikörperbildung besteht (43).

Tabelle 4: Das Impfschema zur aktiven Immunisierung nach Tollwutexposition

	Tag 0	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 28
vollständig immunisierte Personen	+	+	-	-	-
ungeimpfte Personen	+	+	+	+	(+) ¹

¹ kann laut WHO für gesunde, immunkompetente Personen entfallen (42)

Das angewendete Impfschema bei **immunsupprimierten Personen und Patienten mit besonders hohem Infektionsrisiko** ist unverändert zu dem immunkompetenter Personen (0, 3, 7, 14 und 28), mit dem Unterschied, dass an Tag 0 noch eine zusätzliche Impfdosis verabreicht werden kann. Da es bei dieser Patientengruppe zu einer verminderten Immunantwort kommen kann, wird eine Antikörperbestimmung nach 14 Tagen empfohlen. Wenn der Titer 0,5 I.E./ml unterschreiten sollte, dann sollten unverzüglich zwei weitere Impfdosen simultan verabreicht werden und weitere Titer-Kontrollen durchgeführt werden (33). In diesem Fall ist bei Expositionen der Kategorie II und III eine Verabreichung in Kombination mit humanem Immunglobulin indiziert (33).

Laut Fachinformation werden nach der Verabreichung von 5 Dosen Rabipur® (je 1 ml i.m.) nach dem Schema 0, 3, 7, 14 und 28 bei 98 % der Patienten innerhalb von 14 Tagen und bei 99 - 100 % bis zum 28. - 38. Tag nach Impfung neutralisierende Antikörper ($\geq 0,5$ I.E./ml) gebildet (33).

Neben dem oben beschriebenen **Essen-Schema** mit der Verabreichung je einer Impfdosis an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28, wird in manchen Ländern auch das **Zagreb-Schema** angewendet. Hier werden am Tag 0 zwei Impfdosen (je eine in den rechten und eine in den linken Musculus deltoideus) und je eine Impfdosis an den Tagen 7 und 21 verabreicht (33).

Bei bereits begonnener Postexpositionsprophylaxe mit einem anderen aktiven Tollwutimpfstoff kann das Impfschema mit Rabipur® fortgesetzt werden (40).

Passive Immunisierung

Humanes Rabies-Immunglobulin (HRIG) wird in Kombination mit einer aktiven Immunisierung dem Patienten nach einem hochgradig tollwutverdächtigen Kontakt der Kategorie III gleichzeitig mit der ersten Impfung verabreicht. Ziel der passiven Immunisierung ist eine Überbrückung der Zeitspanne bis zur körpereigenen Antikörperbildung nach der aktiven Tollwutimpfung. Die Applikation erfolgt gewichtsadaptiert (1 x 20 I.E./kg Körpergewicht). Nach Möglichkeit sollte soviel wie möglich um die Wunde herum eingespritzt und die restliche Dosis intramuskulär (vorzugsweise in den M. vastus lateralis) verabreicht werden (13, 33, 38). Im Falle einer vorangegangenen Grundimmunisierung sollte kein Immunglobulin verabreicht werden (22).

Das Immunglobulin und die aktive Impfung sollten an den kontralateralen Körperhälften, keinesfalls jedoch an derselben Stelle appliziert werden (13, 38). Wenn möglich soll das HRIG am gleichen Tag wie die Impfung, jedoch spätestens 7 Tage nach Beginn der aktiven Immunisierung verabreicht werden (13). Andernfalls würde die Antikörperproduktion gehemmt werden (13).

In Österreich gibt es nur ein zugelassenes Präparat, Berirab®, welches als Fertigspritze mit 2 und 5 ml erhältlich ist und gewichtsadaptiert verabreicht wird (1 x 20 I.E./kg KG).

Berirab® ist ein Hyperimmunglobulin-Präparat mit einem definierten Antikörpertiter. Um einen hohen spezifischen Antikörpertiter zu erhalten, wird das Plasma für die Herstellung von Berirab® von aktiv immunisierten Spendern gewonnen. Es ist davon auszugehen, dass die spezifischen Antikörper der immunisierten Spender die gleichen Genotypen (EBLV-1, EBLV-2, ABLV) des Tollwutvirus abdecken wie die aktive Immunisierung.

Die postexpositionelle Prophylaxe wird kostenfrei von den damit betrauten **österreichischen Impfstellen**, die im Anhang angeführt werden, durchgeführt.

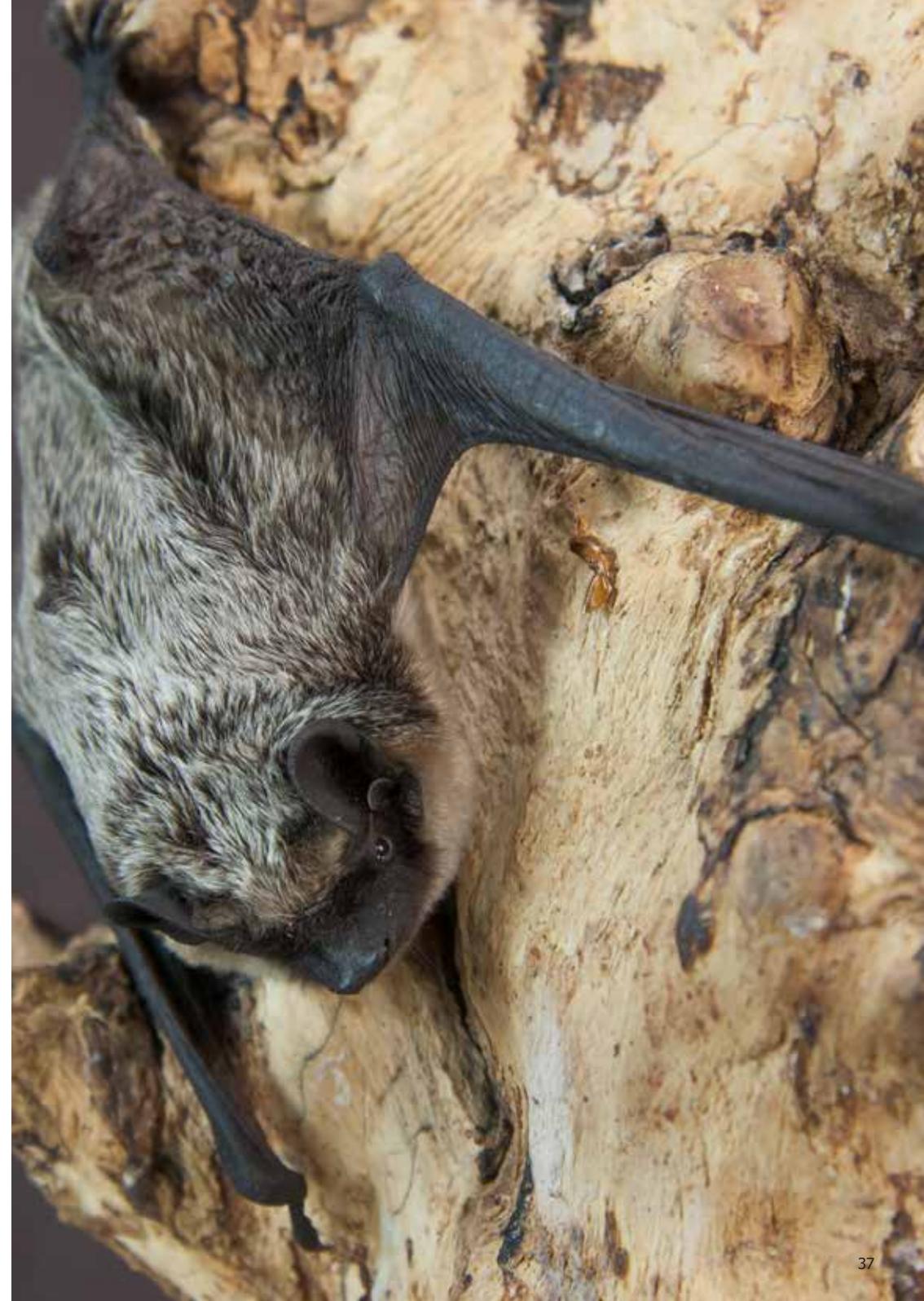
- Bei eventuellen Lieferengpässen von Rabipur® bietet **Novartis** ein 24-Stunden-Service für die Belieferung mit Rabipur®. Unter folgender Nummer kann dieses Service in Anspruch genommen werden: +49 642139-2249
- Die vom BMG benannten Impfstellen für postexpositionelle Tollwutbehandlung können das humane Immunglobulin über die **Alte Feldapotheke** (Stephansplatz 8a, 1010 Wien, werktags: 8:00 - 16:00 Uhr, Telefon: +43 (0)1-5338260 E-Mail: alte.feldapotheke@aon.at) beziehen.
- Auch **CLS Behring** stellt 3 Fertigspritzen Berirab® zu je 5 ml 24 Stunden, 7 Tage die Woche zur Verfügung. Das Notfalllager ist unter folgender Telefonnummer erreichbar: +43 664/600 33 777



LITERATUR

1. Friedrich Löffler-Institut. Rabies - Bulletin - Europe, Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research [15.04.2014]. Available from: <http://www.who-rabies-bulletin.org/>.
2. Jackson A, Wunner W. Rabies. 2nd ed: Academic Press; London; 2007.
3. Mandell G, Bennet J, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett`s Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed.: Churchill Livingstone Elsevier; London; 2010.
4. World Health Organization. Fact Sheet Nr. 99 July 2013 [08.05.2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/>.
5. Krause R, Bago Z, Revilla-Fernandez S, Loitsch A, Allerberger F, Kaufmann P, et al. Travel-associated rabies in Austrian man. Emerging Infectious Diseases. 2005;11(5):719-21.
6. Strauss R, Granz A, Wassermann-Neuhold M, Krause R, Bago Z, Revilla-Fernandez S, et al. A human case of travel-related rabies in Austria, September 2004. Euro Surveillance. 2005;10(11):225-6.
7. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH. Jahresbericht 2013 der Nationalen Tollwutberatungsstelle. 2013.
8. Friedrich Löffler-Institut. Rabies Bulletin - Rabies surveillance [25.04.2014]. Available from: <http://www.who-rabies-bulletin.org/Queries/Surveillance.aspx>.
9. Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. Vaccine. 2012;30(2):126-33.
10. World Health Organization. Rabies, countries or areas at risk 2013 [05.05.2014]. Available from: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_Rabies_ITHRiskMap.png.
11. Statistik Austria. Urlaubs- und Geschäftsreisen der österreichischen Bevölkerung 2012 [05/15/2014]. 2012. Available from: http://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDMQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.statistik.at%2Fweb_de%2Fstatic%2Furlaubs-und_geschaeftsreisen_2011_063360.pdf&ei=44VrU5ePD8TPIXngag-P&usq=AfQjCNHc2WHvmiRdWuP947udbwr87RrZ5Q&bvm=bv.66330100,d.ZWU.
12. Public Health England. Rabies risks in terrestrial animals, by country [04/23/2014]. Available from: http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1259152458758.
13. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention-United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2008;57(Rr-3):1-28.
14. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. The Lancet Infectious Diseases. 2002;2(6):327-43.
15. World Health Organization. Zoonoses: Rabies [09.05.2014]. Available from: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/rabies/en/>.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies: Other Wild Animals [05.05.2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/rabies/exposure/animals/other.html>.
17. Anonymus. Mass treatment of humans exposed to rabies-New Hampshire, 1994. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 1995;44(26):484-6.
18. Brown K, Kirkbride H, Brown D. HPA Guidelines on managing rabies post-exposure prophylaxis. 2013 [15.04.2014]. Available from: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1224745729371.
19. Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, Steffens I, Ammon A. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. Euro Surveillance. 2005;10(2):E050224.6.
20. Anonymus. Update: investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients--Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2004;53(27):615-6.
21. Anonymus. Human rabies--Alberta, Canada, 2007. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2008;57(8):197-200.
22. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2010; 32(85):309-20.
23. Anonymus. Human rabies prevention--United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 1999;48(Rr-1):1-21.
24. Robert-Koch-Institut. Tollwut in Deutschland: Gelöstes Problem oder versteckte Gefahr? Epidemiologisches Bulletin Nr 8. 2011.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies: Learning about bats and rabies [12.05.2014]. Available from: <http://www.cdc.gov/rabies/bats/education>.
26. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH. Tollwut-Vorbeugung: Vorsicht beim Umgang mit Fledermäusen. 2009. Available from: <http://www.ages.at/ages/gesundheit/mensch/tollwut/vorsicht-beim-umgang-mit-fledermaeusen/>
27. Anonymus. Presumptive abortive human rabies - Texas, 2009. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010;59(7):185-90.
28. Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, Niezgodna M, Gomez J, Laguna-Torres VA, et al. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2012;87(2):206-15.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Tollwut [11.06.2014]. Available from: <https://www.verbraucher-gesundheit.gv.at/tiere/tierkrankheiten/tollwut.html>.
30. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH. Qualitative Risikobewertung zum Risiko des Wiederauftretens der Tollwut in Österreich 2014. Available from: [http://www.ages.at/index.php?id=27616&L=0&sword_list\[\]=illegaler&sword_list\[\]=Hundeimport&no_cache=1](http://www.ages.at/index.php?id=27616&L=0&sword_list[]=illegaler&sword_list[]=Hundeimport&no_cache=1).
31. Wodak E. Labordiagnostik Tollwut. 2014 [20.03.2014]. Available from: http://www.ages.at/uploads/tx_cal/media/Wodak_AGES_Labordiagnostik_Rabies_01.pdf
32. Centers for Disease Control and Prevention. Direct fluorescent antibody test [17.06.2014]. Available from: http://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/direct_fluorescent_antibody.html.
33. Novartis. Rabipur® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Tollwut-Impfstoff, inaktiviert 2009 [20.03.2014]. http://www.ages.at/uploads/media/946900_FI_10-02-04_Rabipur.pdf
34. Malerczyk C, Briggs DJ, Dreesen DW, Banzhoff A. Duration of immunity: an anamnestic response 14 years after rabies vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccine. Journal

- of Travel Medicine. 2007;14(1):63-4.
35. World Health Organization. Rabies: Guide for post-exposure prophylaxis [12.05.2014]. Available from: <http://www.who.int/rabies/human/postexp/en/>.
 36. Malerczyk C, Selhorst T, Tordo N, Moore S, Muller T. Antibodies induced by vaccination with purified chick embryo cell culture vaccine (PCECV) cross-neutralize non-classical bat lyssavirus strains. *Vaccine*. 2009;27(39):5320-5.
 37. Anonymus. WHO Expert Consultation on rabies. World Health Organization Technical Report Series. 2005;931:1-88, back cover.
 38. CSL Behring. Berirab® P* Fertigspritze. * Pasteurisiert 2010 [20.03.2014]. Available from: http://www.ages.at/uploads/media/929543_F_FI_10-03-25_Berirab_P_02.pdf
 39. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on rabies post-exposure prophylaxis ECDC Meeting Report. 2009 [20.04.2014]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0906_mer_expert_consultation_on_rabies_post-exposure_prophylaxis.pdf
 40. World Health Organization. FAQs Frequently Asked Questions on Rabies 2013 [20.03.2014]. Available from: http://www.who.int/rabies/resources/SEA_CD_278_FAQs_Rabies.pdf
 41. Marschall GS. *The Vaccine Handbook: A Practical Guide for Clinicians*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore; 2010.
 42. Rupprecht CE BD, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, Lett SM, Levis R, Meltzer MI, Schaffner W, Cieslak PR; . Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice. *Annals of Emergency Medicine*. 2010;56(1):64-7.
 43. Uwanyiligira M, Landry P, Genton B, de Valliere S. Rabies postexposure prophylaxis in routine practice in view of the new Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization recommendations. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(2):201-5.



ANHANG

Fachinformationen

Rabipur®

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rabipur® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Tollwut-Impfstoff, inaktiviert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Auflösen enthält 1 Impfdosis (1 ml):
Tollwutvirus* (inaktiviert, Stamm Flury LEP).....≥ 2,5 I.E.
* hergestellt auf gereinigten Hühnerembryo-Zellen
Die Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Nach Auflösen des weißen, gefriergetrockneten Pulvers mit dem klaren und farblosen Lösungsmittel erhält man eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- a) Präexpositionelle Prophylaxe (vor möglichem Tollwut-Expositionsrisiko)
 - b) Postexpositionelle Prophylaxe (nach bekanntem oder möglichem Tollwut-Expositionsrisiko)
- Nationale und/oder WHO-Empfehlungen zum Schutz vor Tollwut sollten beachtet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene intramuskuläre Einzeldosis beträgt für alle Altersgruppen 1 ml.
Wenn möglich und sofern der Impfstoff verfügbar ist, sollte während der gesamten prä- oder postexpositionellen Immunisierung derselbe Zellkultur-Impfstoff verwendet werden. Die Einhaltung der empfohlenen Impfschemata ist für die postexpositionelle Prophylaxe jedoch dringend erforderlich, auch wenn ein anderer Zellkultur-Impfstoff verwendet werden muss.

Präexpositionelle Prophylaxe

Grundimmunisierung

Für bisher ungeimpfte Personen besteht die Grundimmunisierung der präexpositionellen Prophylaxe aus drei Impfstoffgaben (je 1 ml), die an den Tagen 0, 7 und 21 oder 28 verabreicht werden.

Auffrischungsimpfungen

Ob regelmäßige serologische Kontrollen und Auffrischungsimpfungen zur Aufrechterhaltung eines Antikörpertiters $\geq 0,5$ I.E./ml (bestimmt im Rapid Focus-Fluorescent Inhibition Test) nötig sind, sollte entsprechend den offiziellen Empfehlungen beurteilt werden.

Im Nachfolgenden finden Sie eine generelle Anleitung:

- Eine halbjährliche Testung auf neutralisierende Antikörper wird im Allgemeinen bei erhöhtem Expositionsrisiko empfohlen (z. B. Personal in Laboratorien, die mit Tollwutviren arbeiten).
- Bei Personen, die einem kontinuierlichen Expositionsrisiko ausgesetzt sind (z. B. Tierärzte und deren Assistenten, Förster, Jäger), sollte im Allgemeinen zumindest alle zwei Jahre ein serologischer Test durchgeführt werden; falls dies je nach Risikograd für erforderlich erachtet wird eventuell auch in kürzeren Abständen.
- In den zuvor genannten Fällen sollte eine Auffrischungsimpfung verabreicht werden, sobald der Antikörpertiter 0,5 I.E./ml unterschreitet.
- Alternativ können Auffrischungsimpfungen in den offiziell empfohlenen Abständen je nach Risiko ohne serologische Kontrolle verabreicht werden. Die Erfahrung zeigt, dass Auffrischungsimpfungen im Allgemeinen alle 2 - 5 Jahre erforderlich sind.

Rabipur kann für Auffrischungsimpfungen nach Grundimmunisierung mit einem humanen diploiden Zellkultur-Tollwutimpfstoff verwendet werden.

Postexpositionelle Prophylaxe

Mit der postexpositionellen Immunisierung sollte sobald wie möglich nach Exposition bei gleichzeitiger lokaler Behandlung der Inokulationsstelle begonnen werden, um das Infektionsrisiko zu reduzieren. Zur Ergreifung geeigneter Maßnahmen für die begleitende Behandlung zur Verhinderung der Ausbreitung einer Infektion sollten offizielle Empfehlungen eingeholt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bereits vollständig geimpfte Personen:

Bei WHO Expositionsgrad II und III, sowie bei Expositionsgrad I sofern dieser nicht genau klassifiziert werden kann (siehe Tabelle 1 unten) sollten zwei Dosen (je 1 ml) verabreicht werden, je eine an den Tagen 0 und 3. Im Einzelfall kann Schema A (siehe Tabelle 2 unten) angewendet werden, wenn die letzte Impfung mehr als zwei Jahre zurückliegt.

Tabelle 1: Impfschemata entsprechend den verschiedenen Kontakt- und Expositionsarten sowie die empfohlene postexpositionelle Prophylaxe (WHO 2004)

Kategorie	Art der Exposition durch ein tollwutverdächtiges oder tollwütiges Wild- oder Haustier, oder durch ein Tier, welches nicht zur Untersuchung zur Verfügung steht ^{a)}	Expositionsart	Empfohlene postexpositionelle Prophylaxe
I	Berühren oder Füttern von Tieren Belecken der intakten Haut Berühren von Impfstoffködern bei intakter Haut	Keine	Keine, sofern ein zuverlässiger Fallbericht vorliegt Bei unzuverlässigem Fallbericht, Behandlung nach Schema A (siehe Tabelle 2).
II	Knabbern an der unbedeckten Haut Kleinere, nicht blutende Kratzer oder Abschürfungen Berühren von Impfstoffködern bei nicht-intakter Haut	Geringfügig	Sofortige Impfstoffgabe ^{b)} Behandlung beenden, wenn das Tier während eines Beobachtungszeitraums von 10 Tagen ^{c)} gesund bleibt oder falls ein negativer Nachweis auf Tollwut für das Tier mit geeigneten diagnostischen Verfahren durch ein zuverlässiges Labor vorliegt. Bei Unsicherheit und/oder Exposition in einem Gebiet mit erhöhtem Tollwutrisiko, aktive und passive Immunisierung nach Schema B (siehe Tabelle 2).
III	Einzelne oder multiple transdermale Bissverletzungen oder Kratzwunden, Belecken der nicht-intakten Haut Kontamination von Schleimhäuten mit Speichel (z.B. Lecken) Nach Exposition durch Fledermäuse ^{d)} Kontakt von Schleimhäuten oder frischen Hautverletzungen mit Impfstoffködern	Schwerwiegend	Sofortige Verabreichung von Tollwut-Immunglobulin und Impfstoff ^{b)} nach Schema B (siehe Tabelle 2). Behandlung beenden, wenn das Tier während eines Beobachtungszeitraums von 10 Tagen ^{c)} gesund bleibt oder falls ein negativer Nachweis auf Tollwut für das Tier mit geeigneten diagnostischen Verfahren durch ein zuverlässiges Labor vorliegt.

^{a)} Nach Exposition durch ein Nagetier, Kaninchen oder Feldhase ist wenn überhaupt nur äußerst selten eine postexpositionelle Prophylaxe gegen Tollwut erforderlich.

^{b)} Sofern offensichtlich gesund erscheinende Hunde oder Katzen in oder aus einem Gebiet mit niedrigem Tollwutrisiko unter Beobachtung gestellt werden, kann der Behandlungsbeginn ggf. verschoben werden.

^{c)} Dieser Beobachtungszeitraum gilt nur für Hunde und Katzen. Außer im Falle einer bedrohten oder gefährdeten Tierart sollten tollwutverdächtige Wild- oder Haustiere human getötet werden und ihr Gewebe mithilfe geeigneter Laborverfahren auf die Anwesenheit von Tollwutantigenen untersucht werden.

^{d)} Eine postexpositionelle Prophylaxe sollte erwogen werden, wenn Kontakt zwischen einem Menschen und einer Fledermaus bestand, es sei denn, die exponierte Person kann einen Biss, Kratzer oder die Exposition der Schleimhäute ausschliessen.

Ungeimpfte Personen oder Personen mit ungewissem Impfstatus

Abhängig vom WHO Expositionsgrad wie in Tabelle 1 beschrieben ist eine Behandlung nach Schema A oder B (siehe Tabelle 2 unten) für ungeimpfte Personen oder Personen, die weniger als 3 Impfungen oder einen Impfstoff von zweifelhafter Wirksamkeit erhalten haben, erforderlich.

Tabelle 2: Postexpositionelle Prophylaxe bei ungeimpften Personen oder Personen mit ungewissem Impfstatus

Schema A Aktive Immunisierung nach Exposition erforderlich	Schema B Aktive und passive Immunisierung nach Exposition erforderlich
Je eine Dosis Rabipur i.m. an den Tagen: 0, 3, 7, 14, 28 (5-Dosen Schema)	Rabipur nach Schema A und 1 x 20 I.E./kg Körpergewicht Tollwut-Immunglobulin vom Menschen* gleichzeitig mit der 1. Rabipur Impfung.
oder	Sollte zum Zeitpunkt der ersten Impfung kein humanes Tollwut-Immunglobulin verfügbar sein, darf es nicht später als 7 Tage nach der ersten Impfung angewendet werden.
Je eine Dosis Rabipur in den rechten und linken Musculus deltoideus am Tag 0, sowie je 1x an den Tagen 7 und 21, jeweils in den Musculus deltoideus (2-1-1 Schema). Bei kleinen Kindern sollte der Impfstoff in den Oberschenkel verabreicht werden.	

* Zur Art der Anwendung unbedingt Herstellerinformation beachten!

Immunsupprimierte Patienten und Patienten mit besonders hohem Tollwutrisiko

Bei immunsupprimierten Patienten, solchen mit multiplen Wunden und/oder Wunden am Kopf oder anderen stark innervierten Körperteilen und bei verspätetem Behandlungsbeginn wird folgendes empfohlen:

- In diesen Fällen sollte das Immunisierungsschema an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 angewendet werden.
- Am Tag 0 können zwei Impfdosen verabreicht werden, je eine Dosis (1 ml) in den rechten und linken M. deltoideus (bei kleinen Kindern in die anterolaterale Zone des rechten und linken Oberschenkels).

Stark immunsupprimierte Patienten entwickeln möglicherweise keine Immunantwort nach Tollwutimpfung. Daher ist die sofortige und angemessene Wundbehandlung nach Exposition eine unverzichtbare, lebensrettende Maßnahme. Zusätzlich sollte allen immunsupprimierten Patienten mit Wunden nach Expositionsgrad II und III Tollwut-Immunglobulin verabreicht werden.

Bei immunsupprimierten Patienten wird eine Antikörperbestimmung 14 Tage nach der ersten Impfung empfohlen. Patienten, die einen Titer von 0,5 I.E./ml unterschreiten, sollten so schnell wie möglich nochmals zwei Impfdosen simultan verabreicht bekommen. Weitere Antikörper-Kontrollen sollten durchgeführt werden, und wenn notwendig sollten weitere Impfdosen verabreicht werden.

Das Impfschema ist in allen Fällen genau wie empfohlen einzuhalten, auch wenn der Patient erst lange nach zurückliegender Exposition zur Behandlung erscheint.

Art der Anwendung

Die Applikation erfolgt intramuskulär in den M. deltoideus; bei kleinen Kindern in die anterolaterale Zone des Oberschenkels.

Der Impfstoff darf nicht intraglütal injiziert werden.

Nicht intravasal injizieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Postexpositionelle Prophylaxe

Keine Gegenanzeigen auf eine Impfung als postexpositionelle Prophylaxe. Bei Personen mit möglicher schwerer Überempfindlichkeit auf einen der Bestandteile des Impfstoffes sollte ein alternativer Tollwut-Impfstoff eingesetzt werden, sofern ein geeignetes Produkt zur Verfügung steht (siehe auch Abschnitt 4.4 zu früheren Überempfindlichkeitsreaktionen).

Präexpositionelle Impfung

Bei nachgewiesener schwerer Überempfindlichkeit auf einen der Bestandteile des Impfstoffes ist Rabipur kontraindiziert. Beachten Sie, dass der Impfstoff Polygeline sowie Reste von Hühnereiweiß enthält und Spuren von Neomycin, Chlortetracyclin und Amphotericin B enthalten kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Personen mit akuten fiebrigen Erkrankungen sollte die Impfung verschoben werden. Banale Infekte sind keine Kontraindikation zur Impfung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei allen Impfstoffen sollten geeignete Sofortmaßnahmen zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen, die in seltenen Fällen auftreten können, zur Verfügung stehen.

Eine bekannte Hühnereiweißallergie oder ein positiver Hauttest auf Hühnereiweiß bedeutet nicht notwendigerweise, dass der Patient allergisch auf Rabipur reagieren wird. Personen mit bekannter schwerer Überempfindlichkeit auf Hühnereier oder Hühnereiprodukte sollten mit diesem Impfstoff nicht präexpositionell geimpft werden. Solche Personen sollten nur dann eine postexpositionelle Prophylaxe mit Rabipur erhalten, wenn kein alternativer Impfstoff zur Verfügung steht. Für diesen Fall dürfen die Impfungen nur unter sorgfältiger klinischer Überwachung und der Möglichkeit einer sofortigen Notfalltherapie erfolgen.

Gleichermaßen sollten auch Personen bei bekannter Überempfindlichkeit auf einen der Bestandteile des Impfstoffes wie Polygelin (Stabilisator) oder Amphotericin B, Chlortetracyclin oder Neomycin (welche in Spuren enthalten sein können) mit diesem Impfstoff, nicht präexpositionell geimpft werden. Diese Personen sollen nur dann eine postexpositionelle Prophylaxe mit Rabipur erhalten, wenn kein alternativer Impfstoff zur Verfügung steht. Für diesen Fall sollten wie oben erwähnt geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Nicht intravasal injizieren.

Bei unbeabsichtigter intravasaler Applikation können schwere Nebenwirkungen einschließlich Schock auftreten.

Nach Kontakt mit tollwutverdächtigen Tieren ist folgendes Vorgehen (entsprechend WHO Empfehlungen von 1997) von entscheidender Wichtigkeit:

Sofortige Wundbehandlung

Um Tollwutviren zu entfernen, Wunde unverzüglich mit Seife waschen und gründlich mit Wasser spülen. Anschließend mit 70 %igem Alkohol oder einer Jodlösung behandeln. Wenn möglich sollte keine Wundnaht erfolgen, bzw. nur adaptierend genäht werden.

Tetanus-Impfung und Tollwut-Immunglobulingabe

Tetanusprophylaxe sollte bei Bedarf durchgeführt werden.

Ist die Gabe von Tollwut Immunglobulin indiziert, sollte von der Gesamtmenge des humanen Toll-

wut-Immunglobulins soviel wie anatomisch möglich so tief wie möglich in und um die Wunde herum appliziert werden. Der Rest sollte intramuskulär an einer anderen Stelle als der Injektionsstelle des Impfstoffes injiziert werden, vorzugsweise intragluteal. Für ausführliche Informationen beachten Sie bitte die Gebrauchs- und Fachinformation des humanen Tollwut-Immunglobulins.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei immunsupprimierten Patienten, einschließlich derer, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, kann der Impferfolg eingeschränkt sein. Daher wird empfohlen, die serologische Immunantwort bei diesen Patienten zu kontrollieren und wenn nötig zusätzliche Dosen zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.2 für weitere Einzelheiten).

Die Gabe von Tollwut-Immunglobulin kann zur Behandlung notwendig sein, kann aber die Wirkung des simultan verabreichten Tollwut-Impfstoffes abschwächen. Daher ist es wichtig, das Tollwut-Immunglobulin nur einmalig zur Behandlung jeder potenziellen Exposition und unter Einhaltung der empfohlenen Dosierung zu verabreichen.

Weitere erforderliche inaktivierte Impfstoffe können gleichzeitig mit Rabipur verabreicht werden. Verschiedene injizierbare, inaktivierte Impfstoffe sollten an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In keinem Fall wurden bisher Schädigungen bei Anwendung von Rabipur während der Schwangerschaft beobachtet. Obwohl nicht bekannt ist, ob Rabipur in die Muttermilch übergeht, konnte kein Risiko für den Säugling festgestellt werden. Rabipur kann während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden, wenn eine postexpositionelle Prophylaxe erforderlich ist.

Der Impfstoff kann auch für eine präexpositionelle Prophylaxe während der Schwangerschaft und Stillzeit verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen größer erscheint als ein mögliches Risiko für den Fötus/Säugling.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass der Impfstoff Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten, aktiv erfragten unerwünschten Reaktionen Schmerzen an der Injektionsstelle (30 – 85 %; im Wesentlichen Schmerzen aufgrund der Injektion) oder Verhärtung an der Injektionsstelle (15 – 35 %). Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegend und klangen innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Injektion ab. Weiterhin wurden folgende Nebenwirkungen während klinischer Studien und/oder in der Post-Marketing-Phase beobachtet:

System Organ Klasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig ≥1:10	Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Anschwellen der Injektionsstelle
	Häufig ≥1:100, <1:10	Asthenie, Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost, Ermüdung, grippe-ähnliche Erkrankung, Erythem an der Injektionsstelle
	Gelegentlich <1:1.000, <1:100	Schwindel
Herzerkrankungen	Selten ≥1:10.000, <1:1.000	Kreislaufreaktionen (wie z.B. Palpitationen oder Hitzewallung)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig ≥1:100, <1:10	Lymphadenopathie
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Sehr selten <1:10.000	Vertigo
Augenerkrankungen	Selten ≥1:10.000, <1:1.000	Sehstörung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig ≥1:100, <1:10	Kopfschmerzen
	Selten ≥1:10.000, <1:1.000	Parästhesie
	Sehr selten <1:10.000	Erkrankungen des Nervensystems (wie z.B. Paresen oder Guillain-Barré-Syndrom)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig ≥1:100, <1:10	Ausschlag
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten <1:10.000	Überempfindlichkeitsreaktionen (wie z.B. anaphylaktische Reaktionen, Bronchospasmus, Ödem, Urtikaria oder Pruritus), einer Serumkrankheit vergleichbare Symptome
Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen	Häufig ≥1:100, <1:10	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig ≥1:100, <1:10	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (wie z.B. Übelkeit oder Abdominalschmerzen)

* Statistisch gibt es keinen Hinweis auf das vermehrte Auftreten von Erstmanifestationen oder Schüben von Autoimmunerkrankungen (z. B. Multipler Sklerose) nach Impfung. In Einzelfällen kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass eine Impfung bei Patienten mit entsprechender genetischer Disposition einen Erkrankungsschub auslöst. Nach gegenwärtigem wissenschaftlichen Erkenntnisstand sind Impfungen nicht die Ursache von Autoimmunerkrankungen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Symptome von Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: J07B G01

Präexpositionelle Prophylaxe

In klinischen Studien mit ungeimpften Personen erreichten fast alle Personen einen schützenden Antikörpertiter (≥ 0,5 I.E./ml) bis zum Tag 28 während der Grundimmunisierung mit drei Gaben von Rabipur, die intramuskulär nach dem empfohlenen Impfschema verabreicht wurden.

Da Antikörpertiter langsam abfallen, sind Auffrischimpfungen erforderlich, um den Antikörpertiter über 0,5 I.E./ml zu erhalten. Jedoch konnte in klinischen Studien eine 100%ige Persistenz schützender Antikörpertiter (> 0,5 I.E./ml) über einen Zeitraum von zwei Jahren nach Impfung mit Rabipur ohne zusätzliche Auffrischimpfung gezeigt werden.

In klinischen Prüfungen rief eine Auffrischung mit Rabipur einen 10fach oder höheren Anstieg des geometrischen Mittels der Titer (GMT) bis zum Tag 30 hervor. Weiterhin wurde gezeigt, dass Personen, die zuvor mit einem HDC-Impfstoff (Human diploid cell culture Vaccine) immunisiert waren, eine schnelle anamnestiche Antwort nach Auffrischung mit Rabipur entwickelten.

Die Persistenz von Antikörpertitern über 14 Jahre wurde bei einer kleinen Gruppe (n = 28) von getesteten Personen gezeigt.

Dennoch muss der Bedarf und Zeitpunkt von Auffrischimpfungen unter Einbeziehung der offiziellen Empfehlungen im Einzelfall bewertet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Postexpositionelle Prophylaxe

In klinischen Studien rief Rabipur bei 98 % der Patienten innerhalb von 14 Tagen und bei 99 - 100 % der Patienten bis zum Tag 28 - 38 neutralisierende Antikörper (≥ 0,5 I.E./ml) hervor, sofern das von der WHO empfohlene Impfschema von 5 i. m. Injektionen mit je 1 ml an den Tagen 0, 3, 7, 14, 28 eingehalten wurde.

Die simultane Verabreichung von Tollwut-Immunglobulin vom Menschen (HRIG) oder vom Pferd (ERIG) mit der ersten Dosis des Tollwut-Impfstoffes verursachte einen niedrigeren GMT, der jedoch klinisch nicht relevant war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus präklinischen Studien mit einem Ein-Dosen-Schema, einem Mehrdosen-Schema und lokale Verträglichkeitsstudien erbrachten keine unerwarteten Befunde und keine Organtoxizität. Gentoxizitäts- und reproduktive Toxizitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Trometamol
Natriumchlorid
Dinatriumedetat
Kaliumglutamat
Polygelin
Saccharose

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien darf Rabipur nicht in der gleichen Spritze mit anderen Arzneimitteln vermischt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe anderer Impfstoffe wurde von keinen Wechselwirkungen berichtet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung enthält

Pulver in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Stopfen (Chlorobutyl) 1 ml Lösungsmittel in einer Ampulle (Typ I Glas)

mit/ohne Injektionsspritze (Polypropylen mit Polyäthylen Spritzenkolben)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Impfstoff sollte vor und nach Auflösen visuell auf Fremdpartikel oder Veränderung des Aussehens geprüft werden. Der Impfstoff darf bei Veränderung des Aussehens nicht verwendet werden.

Nach der Rekonstitution des weißen, gefriergetrockneten Pulvers mit dem klaren und farblosen Lösungsmittel ergibt sich eine klare, farblose Lösung.

Das Pulver sollte vor Injektion in dem beigefügten Lösungsmittel unter leichtem Schütteln gelöst werden. Nach Auflösen ist der Impfstoff sofort zu verbrauchen.

Während der Herstellung wird die Durchstechflasche unter Vakuum versiegelt. Zur Vermeidung von Problemen beim Entnehmen des rekonstituierten Impfstoffs aus der Durchstechflasche nach der

Rekonstitution wird empfohlen die Spritze von der Nadel abzuschrauben, um den Unterdruck auszugleichen. Danach kann der Impfstoff mühelos aus der Durchstechflasche entnommen werden. Nicht

empfehlenswert ist es, Überdruck anzuwenden, da Überdruck zu Problemen bei der Entnahme der korrekten Menge Impfstoff führt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung:

Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
D - 35041 Marburg

8. Zulassungsnummer:

2-00293

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:

30.09.2003 / 12.05.2008

10. Stand der Information:

Jänner 2010.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Fachinformation Berirab® P

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berirab® P* Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Tollwut-Immunglobulin vom Menschen

1 ml enthält:

Protein vom Menschen	100-170 mg
mit einem Anteil an Immunglobulinen von	mind. 95 %
mit Antikörpern gegen Tollwut-Virus	mind. 150 I.E.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung

Die Farbe kann von farblos bis schwach gelb und im Laufe der Haltbarkeitsdauer bis zu hellbraun variieren.

Der pH-Wert beträgt 6,4 – 7,2 bezogen auf eine 1 % Proteinlösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Tollwut nach Exposition durch

- Kratz- oder Bisswunden oder andere Verletzungen verursacht durch Tollwut-verdächtige Tiere
- Kontamination der Schleimhäute mit infektiösem Gewebe oder Speichel von Tollwut-verdächtigen Tieren
- Kontakt von Schleimhäuten oder frischen Hautverletzungen mit Rabies-Lebendimpfstoffen, z. B. Impfstoffködern

Tollwut-Immunglobulin vom Menschen muss immer in Kombination mit einem Tollwut-Impfstoff verabreicht werden.

Nationale und/oder WHO-Empfehlungen zum Schutz vor Tollwut sollen beachtet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für Erwachsene, Kinder und Jugendliche

Die Tollwut-Prophylaxe nach Exposition besteht aus der Gabe einer Dosis Immunglobulin und einer vollständigen Tollwut-Impfung. Das Tollwut-Immunglobulin und die erste Dosis des Tollwut-Impfstoffs sollten so schnell wie möglich nach der Ansteckung erfolgen. Die weiteren Impfungen richten sich nach allgemeinen Richtlinien und den Angaben des Herstellers.

Einmalige Gabe von 20 IE Berirab P pro kg Körpergewicht ausschließlich in Verbindung mit der simultanen Impfstoffgabe.

Wegen der Gefahr einer Interferenz mit der Antikörperbildung bedingt durch die Impfbehandlung darf weder die empfohlene Dosis erhöht, noch Tollwut-Immunglobulin wiederholt verabreicht werden. Dies gilt auch bei einem verspäteten Beginn der Simultanprophylaxe.

Art der Anwendung

Tollwut-Immunglobulin vom Menschen wird intramuskulär verabreicht. Siehe Abschnitt 6.6 für weitere Informationen betreffend Hinweise zur Handhabung.

Von der Gesamtmenge des Tollwut-Immunglobulins soll so viel wie möglich tief in und um die Wunde herum instilliert werden. Die verbleibende Menge wird intramuskulär, (vorzugsweise in den M. vastus lateralis am liegenden Patienten) verabreicht.

Bei größeren Gesamtdosen ist eine Aufteilung auf verschiedene Körperstellen zweckmäßig. Das gilt für Dosen von mehr als 2 ml bei Kindern bis zu 20 kg Körpergewicht und mehr als 5 ml bei Personen mit höherem Körpergewicht.

Bei der Simultanprophylaxe sollen das Immunglobulin und der Impfstoff an kontralateralen Körperhälften verabreicht werden.

Die Immunprophylaxe ist unverzüglich durchzuführen, auch wenn der Infektionsverdacht beim Tier noch nicht geklärt ist. Wunden sollten möglichst nicht primär genäht werden. Möglicherweise kontaminierte Körperstellen und alle Wunden sind unverzüglich und großzügig mit Seife oder Detergenzien zu reinigen, mit Wasser gründlich zu spülen und mit 70%igem Alkohol oder einem Jodpräparat zu behandeln; dies gilt auch bei einer Kontamination mit Impfflüssigkeit eines Impfstoffködern.

Bei Vorliegen einer Gerinnungsstörung, bei der intramuskuläre Injektionen kontraindiziert sind, darf Berirab P subkutan verabreicht werden. Danach sollte die Injektionsstelle sorgfältig mittels Tupfer komprimiert werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass keine Daten zur klinischen Wirksamkeit bei subkutaner Verabreichung vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Da eine Tollwuterkrankung ein lebensbedrohliches Risiko darstellt, gibt es keine Gegenanzeigen zur Verabreichung von Berirab P.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es muss sichergestellt werden, dass Berirab P nicht in ein Blutgefäß injiziert wird, da es sonst zur Entwicklung einer Schocksymptomatik kommen könnte.

Echte Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten. Berirab P enthält einen kleinen Anteil von IgA. Bei Patienten mit IgA-Mangel kann es zu einer IgA-Antikörperbildung kommen. Dadurch kann bei der Verabreichung von Blutprodukten mit IgA-Anteil eine anaphylaktische Reaktion auftreten.

Selten kann humanes Tollwut-Immunglobulin einen Abfall des Blutdruckes mit anaphylaktischen Reaktionen bewirken, selbst bei Patienten, die eine Behandlung mit Immunglobulin vom Menschen zuvor vertragen hatten. Therapeutische Maßnahmen richten sich nach Art und Schweregrad der Nebenwirkung. Im Falle eines Schocks sind die aktuellen medizinischen Standardmaßnahmen anzuwenden. Nach Gabe von Berirab P wird eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 20 Minuten empfohlen.

Besonders bei unbeabsichtigter i.v.-Gabe sind die Patienten längerfristig (etwa 1 Stunde) zu überwachen.

* Pasteurisiert

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Berirab

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis.

Virussicherheit:

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen, sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannt Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV, und für die nicht-umhüllten Viren HAV und Parvovirus B19.

Aufgrund klinischer Erfahrungen kann davon ausgegangen werden, dass bei der Verabreichung von Immunglobulinen keine Übertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 erfolgt. Außerdem kann der Antikörpergehalt einen wichtigen Beitrag zur Virussicherheit liefern.

Jede Verabreichung des Präparates ist mittels beigefügter Selbstklebeetikette (Name, Nummer der Herstellungscharge und Ablaufdatum des Produktes) in der Krankengeschichte oder Impfpass zu dokumentieren, um jederzeit eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes herstellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Impfungen mit abgeschwächten Virus-Lebend-Impfstoffen

Die Gabe von Immunglobulinen kann für einen Zeitraum von bis zu drei Monaten die Wirkung von Impfungen mit Virus-Lebend-Impfstoffen wie z.B. gegen Masern, Röteln, Mumps und Varizellen beeinträchtigen.

Nach Verabreichung von Berirab P sollte ein Zeitraum von mindestens 3 Monaten vergehen, bevor eine Impfung mit Virus-Lebend-Impfstoff durchgeführt wird.

Im Falle von Masern kann die Beeinträchtigung bis zu 4 Monate dauern. Deshalb sollten Patienten, die Masernimpfungen erhalten, ihren Antikörperstatus prüfen lassen.

Beeinflussung der Ergebnisse serologischer Testverfahren

Bei der Beurteilung von serologischen Testergebnissen muss berücksichtigt werden, dass es nach Injektion eines Immunglobulins durch einen vorübergehenden Anstieg passiv übertragener Antikörper zu irreführenden positiven Testergebnissen kommen kann.

Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene z.B. A, B, D kann einige serologischen Tests auf Erythrozyten-Alloantikörper (z.B. den Coombs Test) verfälschen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft, Stillzeit

Kontrollierte klinische Prüfungen mit Berirab P in der Schwangerschaft sind nicht durchgeführt worden. Die lange klinische Erfahrung mit Immunglobulinen deutet darauf hin, dass keine schädigende Wirkung auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene zu erwarten ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten stehende Tabelle ist eingeteilt nach der MedDRA-Systemorganklassifikation.

Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeiten werden verwendet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$);

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$);

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$);

Sehr selten ($< 1/10.000$).

MedDRA Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktischer Schock	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Selten
Herzerkrankungen	Kreislaufreaktionen (insbesondere auch bei unbeabsichtigter intravasaler Gabe)	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber, Unwohlsein, örtliche Schmerzen, Druckempfindlichkeit oder Schwellungen an der Injektionsstelle	Selten

Kreislaufreaktionen insbesondere bei unbeabsichtigter intravasaler Gabe.

Hinweise zur Sicherheit in Bezug auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das folgende aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

A-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline

Tollwut-Immunglobulin vom Menschen

ATC-code: J06B B05

Berirab P enthält überwiegend Immunglobulin G (IgG), mit einem spezifischen hohen Gehalt an Antikörpern gegen das Tollwut Virus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Humanes Tollwut Immunglobulin zur intramuskulären Anwendung ist im Blutkreislauf des Patienten nach 2 bis 3 Tagen bioverfügbar. Die Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 3 bis 4 Wochen und kann von Patient zu Patient variieren.

IgG und IgG-Komplexe werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der in Berirab P enthaltene arzneilich wirksame Bestandteil Tollwut-Immunglobulin wird aus humanem Plasma gewonnen und verhält sich wie körpereigene Plasmabestandteile. Die einmalige intramuskuläre Verabreichung von Immunglobulin an verschiedene Tierspezies gab keine Hinweise auf toxische Auswirkungen auf die Labortiere. Präklinische Studien mit wiederholten Dosierungen (chronische Toxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität) können in herkömmlichen Tiermodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden, da aufgrund der Verabreichung heterologer Proteine Antikörper gebildet werden

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Fertigspritze zu 2 ml (mit 300 I.E. Tollwut-Antikörpern) enthält: Aminoessigsäure (Glycin), Natriumchlorid, HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke

1 Fertigspritze zu 5 ml (mit 750 I.E. Tollwut-Antikörpern) enthält: Aminoessigsäure (Glycin), Natriumchlorid, HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre. Nach Öffnen der Behältnisse ist deren Inhalt sofort zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+ 2 °C - + 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren!

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses

SFC Spritzen aus farblosen Glas (Typ I, PH. Eur)

Packungsgrößen

Packung mit 1 Fertigspritze zu 2 ml mit mindestens 300 I.E. Tollwut-Antikörpern

Packung mit 1 Fertigspritze zu 5 ml mit mindestens 750 I.E. Tollwut-Antikörpern

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Partikeln/Niederschlägen) sind nicht zu verwenden. Berirab P ist gebrauchsfertig und sollte vor der Anwendung auf Körpertemperatur gebracht werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Berirab P darf nach Ablauf des auf der Packung und dem Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76

35041 Marburg

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2-00158

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.06.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.08.2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Impfzentren

Impfstellen für die postexpositionelle Tollwutprophylaxe in Österreich

Burgenland

Krankenhaus Oberwart

Abteilung für Unfallchirurgie
Dornburggasse 80, 7400 Oberwart Tel.: +43 (0) 5 7979 3200 - 0

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt

Abteilung für Unfallchirurgie
Johannes von Gott Platz 1, 7000 Eisenstadt Tel.: +43 (0) 2682 601 - 0

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt

Unfallambulanz
Mühlteich 4 - 6, 7132 Frauenkirchen Tel.: +43 (0) 2682 601 - 4350

Kärnten

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

I. Medizinische Abteilung
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt Tel.: +43 (0) 463 538 - 0

Landeskrankenhaus Wolfsberg

Abteilung für Unfallchirurgie
Paul-Hackhofer-Straße 9, 9400 Wolfsberg Tel.: +43 (0) 4352 533 - 0

Landeskrankenhaus Villach

Abteilung für Unfallchirurgie
Nikolaigasse 43, 9500 Villach Tel.: +43 (0) 4242 208 - 0

Niederösterreich

Universitätsklinikum St. Pölten

Abteilung für Unfallchirurgie und Sporttraumatologie
Probst-Führer-Straße 4, 3100 St. Pölten Tel.: +43 (0) 2742 9004 - 0

Landeskrankenhaus Horn

Abteilung für Unfallchirurgie
Spitalgasse 10, 3580 Horn Tel.: +43 (0) 2982 9004 - 0

Landeskrankenhaus Mistelbach

Abteilung für Unfallchirurgie
Liechtensteinstraße 67, 2130 Mistelbach Tel.: +43 (0) 2572 9004 - 0

Landeskrankenhaus Scheibbs

Abteilung für Chirurgie
Eisenwurzenstraße 26, 3270 Scheibbs Tel.: +43 (0) 7482 9004 - 0

Landeskrankenhaus Wr. Neustadt

Abteilung für Unfallchirurgie
Corvinusring 3 – 5, 2700 Wr. Neustadt Tel.: +43 (0) 2622 9004 - 0

Landeskrankenhaus Mödling

Abteilung für Unfallchirurgie
Sr. M. Restituta-Gasse 12, 2340 Mödling Tel.: +43 (0) 2236 9004 - 0

Oberösterreich

Allgemeines Krankenhaus der Stadt Linz

Abteilung für Unfallchirurgie
Krankenhausstraße 9, 4020 Linz Tel.: +43 (0) 732 7806 - 0

Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck

Abteilung für Unfallchirurgie
Dr.-Wilhelm-Bock-Straße 1, 4840 Vöcklabruck Tel.: +43 (0) 5 055471 - 0

Klinik Wels-Grieskirchen

Abteilung für Unfallchirurgie
Grieskirchner Straße 42, 4600 Wels Tel.: +43 (0) 7242 415 - 0

Salzburg

St. Johannis Spital / Landeskrankenhaus Salzburg

Landesklinik für Innere Medizin III
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg Tel.: +43 (0) 662 4482 - 0

St. Johannis Spital / Landeskrankenhaus Salzburg

Landesklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg Tel.: +43 (0) 662 4482 - 0

Steiermark

Landeskrankenhaus - Univ. Klinikum Graz

Chirurgie – Erstaufnahme
Auenbrugger Platz 29, 8036 Graz Tel.: +43 (0) 316 385 - 0

Landeskrankenhaus Mürzzuschlag-Mariazell

Abteilung für Chirurgie
Grazer Straße 63-65, 8680 Mürzzuschlag Tel.: +43 (0) 3852 2080 - 0

Landeskrankenhaus Stolzalpe

Stolzalpe 38, 8852 Stolzalpe Tel.: +43 (0) 3532 2424 - 0

Landeskrankenhaus Leoben

Abteilung für Chirurgie
Vordernberger Straße 42, 8700 Leoben Tel.: +43 (0) 3842 401 - 0

Tirol

Landeskrankenhaus Innsbruck

Universitätsklinik für Neurologie
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck Tel.: +43 (0) 512 504 - 0
Tel.: +43 (0) 50 504 - 0

Bezirkskrankenhaus Lienz

Interne Ambulanz
Emanuel von Hibler-Straße 5, 9900 Lienz Tel.: +43 (0) 4852 606 - 0

Vorarlberg

Landeskrankenhaus Feldkirch

Abteilung für Unfallchirurgie
Carinagasse 47, 6807 Feldkirch Tel.: +43 (0) 5522 303 - 0

Wien

Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien

Universitätsklinik für Unfallchirurgie
Währinger Gürtel 18 – 20, 1090 Wien Tel.: +43 (0) 1 404 00 - 0

Wilhelminenspital

Abteilung für Unfallchirurgie
Montleartstraße 37, 1160 Wien Tel.: +43 (0) 1 491 50 - 0

Sozialmedizinisches Zentrum Floridsdorf - Krankenhaus und Geriatriezentrum

Abteilung für Chirurgie
Hinaysgasse 1, 1210 Wien Tel.: +43 (0) 1 275 22 - 0

Sozialmedizinisches Zentrum Ost - Donauspital

Abteilung für Unfallchirurgie
Langobardenstraße 122, 1220 Wien Tel.: +43 (0) 1 288 02 - 0

Zentrum für Reisemedizin

Alserstraße 48/2, 1090 Wien Tel.: +43 (0) 1 403 83 43

Tollwutberatung

Die **Beratungstätigkeit** erfolgt an der IMED-Wien zu folgenden Zeiten:

An 365 Tagen pro Jahr durch persönliche Anwesenheit eines Humanmediziners in der IMED-Wien,
Währingerstraße 25a, 1090 Wien:

Montag bis Donnerstag: 8:00 bis 16:30 Uhr

Freitag: 8:00 bis 14:00 Uhr

Samstag: 8:00 bis 12:00 Uhr

Sonn- und Feiertage: 8:00 bis 12:00 Uhr

Tel.: +43 (0) 50 555 - 37111

In der restlichen Zeit (24 Std./7 Tage/Woche) besteht eine telefonische Notfallnummer (Portierloge
mit Weiterleitung an Arzt): +43 (0) 50 555 - 38112



GESUNDHEIT FÜR MENSCH, TIER UND PFLANZE



Impressum

Herausgeber:

Bundesministerium für Gesundheit

Radetzkystr. 2, 1030 Wien

www.bmg.gv.at

**AGES - Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH**

Spargelfeldstraße 191, 1220 Wien

www.ages.at

© BMG & AGES Juli 2014

Alle Rechte vorbehalten.

Graphische Gestaltung: strategy-design

Fotos: BMG, AGES, fotolia