Tollwut

Autorinnen und Autoren

Dr. Astrid Füszl, MSc
Dr. Stefanie Schindler
PD Mag. Dr. Alexander Indra
Dr. Zoltán Bagó

05.06.2024

Inhalt

Allgemeine Informationen 4

Einführung 4

Situation in Österreich 4

Situation in Europa 5

Tollwut und Reise 6

Erreger 8

Reservoir 10

Übertragung 10

Tollwutrisiko nach Tierart 11

Sonderfall Fledermaus 11

Tierimport nach Österreich 13

Tollwuterkrankung beim Tier 13

Humane Tollwuterkrankung 14

Diagnostik der humanen Tollwut 15

Probennahme und Transport 16

Methoden 16

Diagnostik zur Impferfolgskontrolle 18

Meldepflicht von humanen Fällen und Exposition 18

Tollwutimpfstoffe und Humanes Rabies-Immunglobulin (HRIG) 19

Verfügbare Impfstoff-Präparate in Österreich 19

Verfügbare HRIG-Präparate in Österreich 21

Prävention und präexpositionelle Prophylaxe 22

Allgemeine Prävention 22

Indikation zur präexpositionellen Prophylaxe 22

Personen mit beruflichem Risiko für eine Tollwut-Exposition 22

Reisende in Tollwut-Endemiegebiete 23

Ablauf und Durchführung einer präexpositionellen Prophylaxe 24
Besondere Hinweise zur präexpositionellen Prophylaxe 25
Postexpositionelle Prophylaxe 26
Indikation zur Durchführung einer postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe 26
Land der Exposition bzw. Ursprungsland des Tieres 27
Art des Tieres 28
Art des Kontaktes 29
Kategorie der Exposition 30
Ablauf und Durchführung einer postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe 32
Wundbehandlung 32
Aktive Immunisierung 32
Passive Immunisierung 34
Besondere Hinweise zur postexpositionellen Prophylaxe 35
Definition vollständige Grundimmunisierung 35
Immunsupprimierte Personen 35
Wiederholte Tollwut-Exposition 36
Nationale Tollwut-Impfstellen 37
Tollwutberatungsstelle 38
Literaturverzeichnis 39
Abbildungsverzeichnis 43
Tabellenverzeichnis 44

Allgemeine Informationen

Einführung

Tollwut (Rabies) ist eine durch Lyssaviren verursachte Erkrankung, deren 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. Weltweit sind nur einige wenige humane Erkrankungsfälle beschrieben, die nicht tödlich endeten (2, 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. Im Jahr 1885 wurde von Louis Pasteur eine Tollwutimpfung mit einem abgeschwächten Virus eingeführt (2). Der damalige Impfstoff führte jedoch bei ca. 1 von 200 Geimpften zu einer Autoimmunenzephalitis.

Jährlich versterben nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ca. 59.000 Menschen an Tollwut, wobei in den meisten Fällen Hunde als Überträger fungieren. Fast die Hälfte der Betroffenen sind Kinder unter 15 Jahren (4). Jedes Jahr erhalten weltweit mehr als 29 Millionen Menschen eine postexpositionelle Prophylaxe. Die WHO schätzt, dass dadurch hunderttausende Todesfälle durch Rabies verhindert werden (4).

Situation in Österreich

Eine Infektion in Österreich gilt als extrem unwahrscheinlich.

Der letzte Fall einer in Österreich erworbenen Tollwutinfektion beim Menschen wurde 1979 diagnostiziert und war auf einen Fuchsbiss zurückzuführen. Der letzte reiseassoziierte humane Fall 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).

Im Rahmen eines illegalen Haustierimportes war Tollwut bei einem aus der Türkei im Jahr 1999 nach Österreich 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 Einwanderung von Füchsen aus Slowenien zurückzuführen war. Die Zirkulation des Rabiesvirus (RABV) in der österreichischen Hundepopulation ist bereits seit 1950 erloschen. Seit 2007 wurde in Österreich auch kein Rabiesvirus mehr bei Wildtieren detektiert. Im September 2023 wurde in Österreich nun erstmals ein Fledermaus-Tollwutvirus bei einer Breitflügelfledermaus nachgewiesen.

Obwohl Österreich seit 2008 als **frei von terrestrischer Tollwut** („erdgebundene Tollwut", übertragen durch z. B. Fuchs, Hund, etc.) erklärt wurde, besteht die grundsätzliche Möglichkeit einer Infektion durch illegal eingeführte Tiere, z. B. Hunde, die aus tollwutendemischen Ländern importiert wurden, bzw. einer Infektion durch Fledermäuse (7).

Situation in Europa

Humane Tollwuterkrankungen sind in Europa zur Rarität geworden. Auch wenn Afrika und Asien die Erdteile mit der höchsten Prävalenz von Tollwutinfektionen sind und der europäische Kontinent eine untergeordnete Rolle spielt, kann trotz erheblicher Bemühungen der Europäischen Union die Tollwut in Europa nicht als eliminiert angesehen werden (4). Um die Verbreitung einzudämmen, werden in einigen europäischen Ländern weiterhin **orale Immunisierungen der Fuchspopulation** mittels Impfködern durchgeführt. In Österreich wurde die Ausbringung von Impfködern letztmalig im Jahr 2012 durchgeführt (7).

Im Jahr 2023 wurden europaweit insgesamt 814 Tollwutfälle dokumentiert (1):

- 589 Tollwutfälle bei Haus-/Nutztieren (davon 243 Hunde, 255 Katzen)
- 202 Tollwutfälle bei wild lebenden terrestrischen Tieren (davon 183 Füchse)
- 23 Tollwutfälle bei Fledermäusen

Österreich und seine Nachbarländer **Schweiz**, **Liechtenstein**, **Italien, Deutschland** und **Tschechien** (mit Ausnahme des Grenzgebietes zu Polen und der Slowakei) gelten als frei von terrestrischer Tollwut. In **Ungarn**, **Slowenien** und der **Slowakei** wurden in den letzten Jahren vereinzelte Rabiesfälle bei Wildtieren, vor allem Füchsen, dokumentiert (1).

Eine Übersicht über die aktuelle epidemiologische Lage bzw. die Tollwutrisikoeinschätzung der einzelnen Länder findet sich online auf den Webseiten nationaler und internationaler

Gesundheitsinstitutionen wie z. B. der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder der UK Health Security Agency (UKHSA) (1, 8).

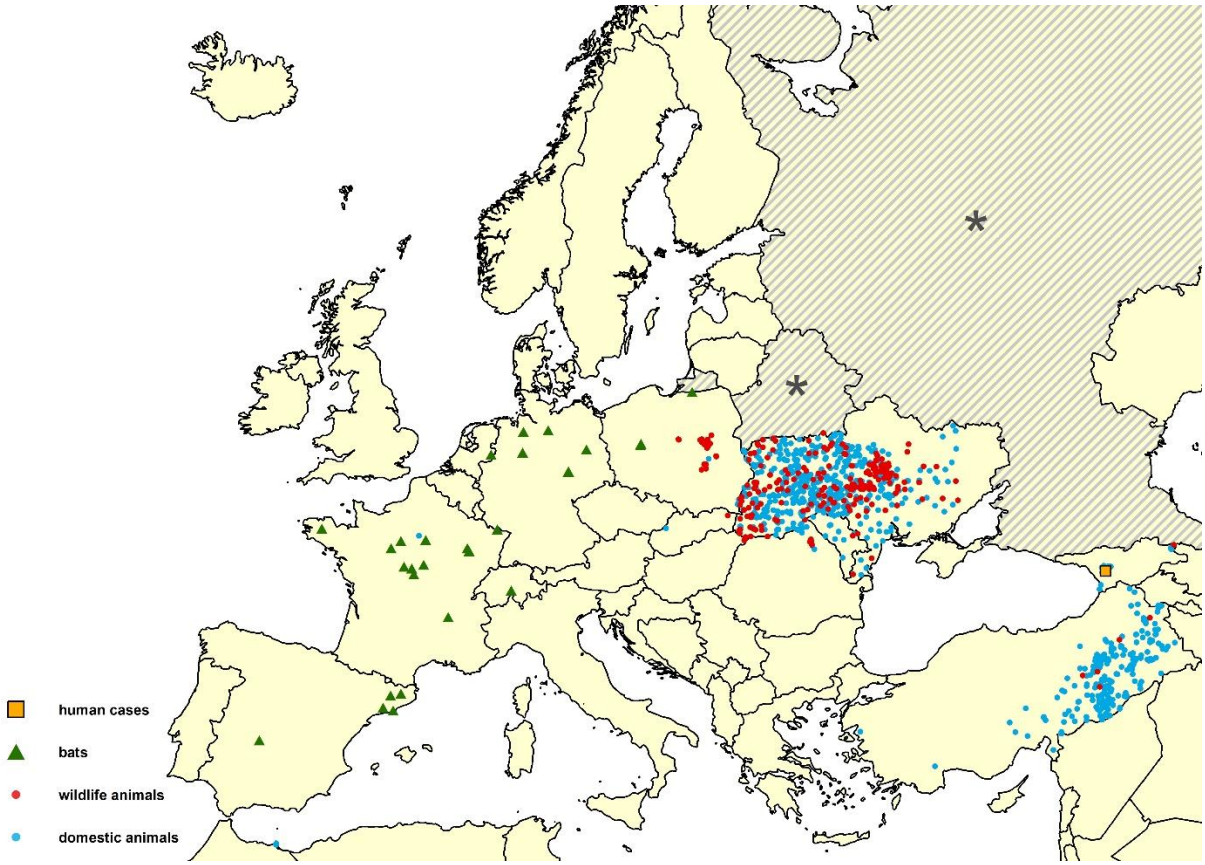

Abbildung 1: Tollwutfälle in Europa im Jahr 2022. Orange: humane Fälle, grün: Fledermäuse, rot: wildlebende Tiere, blau: Haustiere, grau: keine Daten vorhanden. © Friedrich-Loeffler-Institut

Tollwut und Reise

Zwischen 2006 und 2019 traten im EU/-EWR-Raum 18 Fälle von Reise-assoziierter, tödlich verlaufender Tollwut auf. Die Reiseländer der betroffenen Personen waren Indien, Marokko, die Philippinen, Südafrika, Guinea-Bissau, Haiti, Mali, Bangladesch, Sri Lanka und Tansania (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 Südostasien, Indien oder Nordafrika.

Eine Übersicht über das Vorkommen von Tollwut findet sich auf der Website der WHO (1).

Tabelle 1: Top 10 Auslandsdestinationen der Österreicher:innen und die Tollwutrisikobewertung des jeweiligen Landes (adaptiert nach den Urlaubs- und Geschäftsreisen der österreichischen Bevölkerung 2022 der Statistik Austria (10)

Urlaubsziele im Ausland	**Anteil der österreichischen Reisenden ins Ausland**	**Tollwutrisikobewertung[3]**
Italien	23,4 %	**Kein Risiko[1]**
Deutschland	14,0 %	**Kein Risiko[1]**
Kroatien	12,8 %	**Niedriges Risiko[2]**
Spanien	5,2 %	Festland, Balearische und Kanarische Inseln - **Kein Risiko[1]** Territorien im nördlichen Afrika (Ceuta, Melilla) - **Hohes Risiko**
Griechenland	4,9 %	**Kein Risiko[1]**
Ungarn	4,5 %	**Niedriges Risiko[2]**
Frankreich	2,9 %	**Kein Risiko[1]**
Tschechische Republik	2,7 %	**Kein Risiko[1]** Ausgenommen: im Umkreis von 50 km zur Grenze Polen/Slowakei – **Niedriges Risiko[2]**
Slowenien	2,7 %	**Niedriges Risiko[2]**
Slowakei	2,2 %	**Niedriges Risiko[2]**

[1] ausgenommen Fledermauskontakt
[2] ausgenommen Fledermaus- und Wildtierkontakt
[3] UKHSA (8)

Erreger

Tollwut ist eine weltweit verbreitete Zoonose, die durch verschiedene Lyssaviren aus der Familie der *Rhabdoviridae* ausgelöst wird. Lyssaviren werden in zwei Phylogruppen (Phylogruppe I und II) eingeteilt, die sich wiederum in mehrere Spezies unterteilen (Tabelle 2) (1).

In den letzten Jahren sind einige neue Lyssavirus-Spezies gefunden worden. Das „klassische" Rabiesvirus verursacht den Großteil der humanen Fälle, es können jedoch auch andere Virusspezies innerhalb der Gattung der Lyssaviren eine Erkrankung bei Mensch und Tier auslösen (1).

Die Hülle des Virus wird von einer Lipidschicht gebildet, die mit dem Strukturprotein Gylokoprotein 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, 3).

Lyssaviren werden durch Austrocknung und UV-Licht inaktiviert und persistieren nicht in der Umgebung (11).

Abbildung 2: Rabiesvirus
Rabiesviren (RABV) im Gehirn einer Maus, elektronenmikroskopische Aufnahme (zur Verfügung gestellt von Susanne Richter/AGES)

Tabelle 2: Klassifizierung von Lyssaviren (12)

Virus Spezies	Phylo-gruppe	Genotyp	Reservoir/mögliche Infektionsquelle	Verbreitung
Rabies virus (RABV)	I	1	Karnivoren (weltweit); Fledermäuse (Amerika)	Weltweit
Lagos bat virus (LBV)	II	2	Obstfressende Fledermäuse (= *Megachiroptera*)	Afrika
Mokola virus (MOKV)	II	3	unbekannt	Sub-Sahara Afrika
Duvenhage virus (DUVV)	I	4	Insektenfressende Fledermäuse (= *Microchiroptera)*	Südliches Afrika
European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)	I	5	*Eptesicus serotinus* *Eptesicus isabellinus*	Europa
European bat lyssavirus 2 (EBLV-2)	I	6	*Myotis daubentonii* *M. dasycneme*	Europa
Australian bat lyssavirus (ABLV)	I	7	*Megachiroptera* *Microchiroptera*	Australien
Aravan virus (ARAV)	I		*Myotis blythi*	Zentral-Asien
Khujand virus (KHUV)	I		*Myotis mystacinus*	Zentral-Asien
Irkut virus (IRKV)	I		*Murina leucogaster*	Sibirien
Gannoruwa bat lyssavirus (GBLV)	I		*Pteropus giganteus*	Asien
Taiwan bat lyssavirus (TWBLV)	I		*Pipistrellus abramus*	Taiwan
West Caucasian bat virus (WCBV)	?[1]		*Miniopterus schreibersi*	Kaukasus Region
Shimoni bat virus (SHIBV)	II		*Hipposideros commersoni*	Ost-Afrika
Bokeloh bat lyssavirus (BBLV)	I		*Myotis nattereri*	Europa
Ikoma virus (IKOV)	?[1]		Unbekannt	Afrika
Lleida bat lyssavirus[2] (LLBV)	?[1]		*Miniopterus schreibersi*	Europa (Spanien)

[1] West Caucasian bat virus (WCBV), Ikoma virus (IKOV) und Lleida bat lyssavirus gehören möglicherweise zu einer anderen, unabhängigen Phylogruppe.
[2] Dzt. wurde nur genetisches Material identifiziert, welches nicht ausreicht, um eine neue Spezies zu identifizieren (Arechiga Ceballos et. al., 2012).

Reservoir

Als natürliches Reservoir des Virus dienen fleischfressende Tiere (Karnivore) wie Hunde und Füchse, Kojoten, Mungos, Waschbären und Stinktiere sowie verschiedene Fledermaus-Gattungen. Alle anderen Säugetiere können prinzipiell auch an Tollwut erkranken und diese auch übertragen, allerdings sind verschiedene Säugetierspezies unterschiedlich empfänglich und dienen nicht der Erhaltung der Virusspezies (3, 13). Katzen beispielsweise dienen nicht als Reservoir, können Rabies aber sehr effektiv übertragen (13).

Weitere Tiere mit geringem Infektionsrisiko sind Schleichkatzen, Hyänen, Otter, Dachse, Bären, Pferde, Esel, Nashörner, Antilopen, Giraffen, Kamele, Nilpferde, Schweine, Primaten, Beuteltiere und Elefanten (3). Die Bedeutung von Rabies bei Nagetieren ist noch geringer (3, 14).

Vögel wurden experimentell mit Rabies infiziert, allerdings konnte kein natürliches Vorkommen von Rabies in dieser Tiergruppe beobachtet werden (13). 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 nicht intakte Haut (z. B. durch bestehende Wunden) als Eintrittspforte nutzen, wenn es zu einem direkten Kontakt mit Speichel kommt (3). Ein Kontakt mit Blut, Urin oder Kot eines infizierten Tieres bzw. alleiniges Berühren oder Streicheln von erkrankten Tieren stellt kein Infektionsrisiko dar (11). 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 (15).

Einige Fälle von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen wurden publiziert. Als Hauptursache sind in diesem Zusammenhang Transplantationen zu erwähnen (3, 16, 17). Es wurden jedoch auch Einzelfälle von Mensch-zu-Mensch-Übertragungen durch Bisse beschrieben, wobei das Risiko gering ist (3). Eine Übertragung im Rahmen der Pflege von Erkrankten wurde bisher nicht berichtet (18).

Tollwutrisiko nach Tierart

Das Risiko einer Übertragung von Tollwut vom Tier auf den Menschen unterscheidet sich je nach Art des Tieres.

Das höchste Risiko für eine Übertragung von Tollwut auf den Menschen geht von Tieren wie Füchsen, Fledermäusen, Hunden, Katzen, Stinktieren, Kojoten und Waschbären aus (14, 15). Diese Tiere aus Ländern mit hohem Tollwutrisiko (bzw. bei Fledermäusen ohne geographische Einschränkung) gelten als tollwutverdächtige Tiere.

Das Risiko von Primaten für eine Übertragung von Tollwut auf den Menschen wird als gering angesehen. Aufgrund einzelner Fallberichte, in denen es zu einer Übertragung gekommen ist (19), sind Primaten aus Ländern mit hohem Tollwutrisiko dennoch als tollwutverdächtige Tiere einzustufen.

Bei anderen Säugetieren wie z. B. Hasenartigen (Kaninchen, Feldhasen u. Ä.) und Nagetieren (Maus, Ratte, Eichhörnchen u. Ä.) sind keine durch diese Tierarten verursachten Tollwutfälle beim Menschen bekannt (20-24). Sie spielen in der Epidemiologie der Tollwut keine Rolle (23). Hasenartige und Nagetiere sind daher nicht als tollwutverdächtige Tiere zu werten (24).

Sonderfall Fledermaus

Von zunehmender Bedeutung ist die durch Fledermäuse verursachte Tollwut. Diese wird nicht nur durch das „klassische" Rabiesvirus ausgelöst, sondern auch durch verschiedene andere, mit dem „klassischen" Rabiesvirus verwandte Lyssaviren (siehe auch Tabelle 2) (23). Die Zirkulation der Lyssaviren in der Fledermauspopulation ist als ein eigenständiges, von der Hunde- und Fuchstollwut (terrestrische Tollwut) abzugrenzendes Infektionsgeschehen anzusehen.

Eine Infektion mit diesen Viren kann über direkten Kontakt (Biss, Kratzer, Speichelkontakt mit Schleimhaut und nicht intakter Haut) mit Fledermäusen erfolgen. Zu beachten ist, dass eine Übertragung auch durch kleinste, unscheinbare Bisse oder Verletzungen möglich sein kann (11). Die bloße Anwesenheit einer Fledermaus im gleichen Zimmer reicht nicht für eine Übertragung des Erregers aus. Weder von herabgefallenen Jungtieren noch von Kot, Harn oder gar winterschlafenden Tieren geht eine Gefahr aus (11). Das Einatmen von Luft auf Dachböden und anderen Fledermausquartieren in Häusern und Scheunen birgt kein Tollwutrisiko. Umstritten ist die Exposition gegenüber Fledermäusen in deren Lebensräumen

(Höhlen mit großer Fledermauspopulation) als Risiko für eine mögliche aerogene Übertragung (25).

Am Nationalen Referenzlabor für Tollwut wurden in den Jahren 2006 bis 2023 über 1.750 Fledermäuse aus Österreich auf Lyssaviren untersucht. Während bis dahin alle Untersuchungen negativ verlaufen sind, wurde im September 2023 erstmals ein Fledermaus-Tollwutvirus (European Bat Lyssavirus 1, EBLV-1) bei einer Breitflügelfledermaus in Österreich bestätigt.

In den Jahren 2017–2021 wurden in der Europäischen Union jährlich bei je 29-45 Fledermäusen Lyssaviren nachgewiesen. Im Jahr 2021 betraf dies vier Länder: Deutschland (16 EBLV-1), Frankreich (5 EBLV-1), Polen (5 nicht näher beschriebene Lyssavirus-Spezies) und Spanien (3 EBLV-1) (26).

In Europa wurden vereinzelte Übertragungen von Tollwut durch Fledermäuse auf den Menschen beschrieben (27). So traten autochthone, durch Fledermauskontakt hervorgerufene Tollwutfälle in Europa in Schottland 2002 und zuletzt 2019 in Frankreich auf (28, 29). In Italien kam es 2020 zu einer Übertragung eines Fledermaus-Tollwutvirus (West Caucasian Bat Lyssavirus) auf eine Katze (Spillover-Infektion). Es gab keine humanen Folgefälle (30).

In Amerika sind Fledermäuse die Hauptursache für humane Tollwutfälle (11, 31). Im Gegensatz zu Europa sind die einheimischen Fledermäuse sowohl in Nord- als auch Südamerika Reservoir für das „klassische" Tollwutvirus (RABV) (32).

Laut einem rezenten Fallbericht verstarb 2021 in den USA ein Patient nach einem Fledermausbiss trotz zeitgerechter Verabreichung einer postexpositionellen Tollwutprophylaxe. Die Ursache für das Impfversagen war wahrscheinlich eine zuvor nicht bekannte Immunschwäche, die eine insuffiziente Antikörperbildung nach postexpositioneller Prophylaxe zur Folge hatte (33). Es handelt sich allerdings um einen einzelnen publizierten Fall und viele Studien zeigen, dass die postexpositionelle Prophylaxe sehr wirksam für die Prävention der Tollwut ist.

Um für Österreich eine konkretere Einschätzung des Infektionsrisikos zu ermöglichen, sollten tot aufgefundene Fledermäuse immer an das Nationale Referenzlabor für Tollwut der AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, Institut für Veterinärmedizinische Untersuchungen Mödling, Robert Koch-Gasse 17, A-2340 Mödling, Tel.: +43 (0) 50555-38112) zur kostenfreien Testung auf Tollwut gesandt werden.

Tierimport nach Österreich

Das Risiko einer Tollwuteinschleppung nach Österreich durch **legale Haustierimporte** wird als vernachlässigbar eingestuft. Die größte Gefahr besteht durch **illegal importierte** Tiere, die sich im Ursprungsland mit dem Rabiesvirus infiziert haben und sich zum Zeitpunkt des Imports noch in der Inkubationszeit der Erkrankung befinden. Der letzte humane Tollwutfall in Österreich durch einen illegalen Haustierimport trat 1999 auf. Auch weitere Einzelfälle in Europa haben gezeigt, dass das Risiko einer Tollwutinfektion durch illegale Tierimporte besteht (34).

Tollwuterkrankung 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 Virus kommt), bis schließlich Lähmungserscheinungen auftreten und der Tod nach ein bis sieben Tagen eintritt (35, 36).

Bei **Hunden** zeigt sich die Erkrankung durch Verhaltensauffälligkeiten. Sie sind sehr bissfreudig und können Tiere und Menschen attackieren. Heiseres Bellen, Schluckbeschwerden, vermehrter 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 (36).

Katzen hingegen verkriechen sich gerne zu Beginn der Krankheit. Im weiteren Verlauf attackieren sie Tiere (besonders Hunde) und Menschen und es kommt zu Lähmungserscheinungen (36).

Wildtiere verlieren ihre natürliche Scheu und sind dem Menschen gegenüber angriffslustig (36).

Tollwutkranke **Fledermäuse** liegen zumeist am Boden, wo sie leicht von Katzen oder Hunden erbeutet werden können, die sie aber oft nicht fressen. Sie zeigen abnormes Verhalten wie Attackieren naheliegender Gegenstände, Orientierungsschwierigkeiten, Schluckbeschwerden sowie Lähmungserscheinungen und dadurch bedingte Flugunfähigkeit (37).

Wenn Fledermäuse ihre Gewohnheiten ändern, tagaktiv werden oder sich an Orten befinden, an denen sie sich normalerweise nicht aufhalten, muss an die Möglichkeit einer Tollwut gedacht werden. Jedoch können auch Fledermäuse, die sich (noch) normal verhalten, mit Tollwut infiziert sein (37).

Eine Tagesaktivität bei Fledermäusen oder das Vorfinden von am Boden liegenden Tieren hat jedoch meist andere Ursachen: Gerade im Frühjahr und Herbst kann man immer wieder Fledermäuse beobachten, die tagsüber jagen, da nachts das Insektenangebot sehr rasch abnimmt. Fledermäuse, die aus einem Raum oder hohlen Baum vertrieben wurden, sind ebenfalls bei Tag anzutreffen. Sie sitzen häufig an ungewöhnlichen Plätzen und warten in einem energiesparenden Starrezustand auf das Eintreten der Dunkelheit. Fledermäuse, die am Tag aufgefunden werden und in irgendeiner Weise abnormes Verhalten zeigen, sind oftmals geschwächt, verletzt oder es handelt sich um Jungtiere. Tiere, die ausgehungert oder dehydriert von einer Hausfassade zu Boden fallen, erleiden oft Prellungen oder eine Gehirnerschütterung, was wiederum ein weiteres Fliegen verunmöglicht. Gerade Jungtiere, die noch nicht gut fliegen können, werden oft im Juni/Juli am Boden gefunden (37).

Humane Tollwuterkrankung

Nach einer Inkubationszeit von ein paar Tagen bis zu mehreren Jahren (in der Regel jedoch 2-3 Monaten) kommt es beim Menschen zum Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Zeichen eines grippalen Infektes, Schmerzen, Jucken oder Parästhesien (Missempfindungen) im Bereich der Bisswunde (= Prodromalphase) (38).

Die Zeit bis zum Ausbruch der klinischen Symptomatik ist stark von der inokulierten Virusmenge, der Entfernung zwischen Wunde und zentralem Nervensystem und der Innervationsdichte an der Eintrittspforte abhängig (38).

Der Prodromalphase folgt eine akute neurologische Phase. Ungefähr 80 % der Patient:innen 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 (3, 39). Krampfanfälle können selten, meist im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung, vorkommen. Der Großteil der Patient:innen entwickelt eine für die Tollwut charakteristische Hydrophobie. Anfänglich kommt es zu Schmerzen und Schluckbeschwerden, die sich schließlich auf Krämpfe beim Schlucken ausweiten und auch zu Krämpfen der gesamten restlichen

Muskulatur führen können. Diese sind mit Schmerzen und Angstzuständen assoziiert und führen, da das Trinken von den Patient:innen vermieden wird, zur Dehydratation (3, 40). 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 (3, 39).

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 (3, 39).

Rabies führt beim Menschen fast immer innerhalb von 14 Tagen nach Krankheitsbeginn zum Tod (3). Nur vereinzelt wird in der Literatur von Patient:innen berichtet, die die Erkrankung mit neurologischen Folgeschäden überlebt haben (3, 40). Eine Infektion mit Lyssaviren nach Fledermauskontakt scheint nicht in jedem Fall zu einer Erkrankung zu führen, wie eine Studie aus Peru zeigt (41, 42).

Diagnostik der humanen Tollwut

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik der Tollwut ist nicht nur die Anamnese, sondern auch die Labordiagnostik notwendig, um die Diagnose zu stellen. Es gibt verschiedene Methoden, die zur Diagnostik zum Einsatz kommen; diese können jedoch erst ab dem Zeitpunkt des Symptombeginns angewendet werden. Zu beachten ist, dass bei allen ante mortem durchgeführten Methoden nur der positive Nachweis aussagekräftig ist. Ein **negatives Ergebnis schließt hierbei eine Tollwut nicht aus**.

Bei klinischen Anzeichen einer Enzephalitis oder Myelitis und dem Verdacht einer Tollwutinfektion können weiterführende Laboruntersuchungen von der AGES am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien (Währinger Straße 25a, A-1090 Wien, Tel.: +43 (0) 50555-37111) nach telefonischer Rücksprache durchgeführt werden.

Probennahme und Transport

Aus den folgenden Materialien kann beim Menschen eine Infektion mit Rabies nachgewiesen werden:

- Nackenhautbiopsat
- Augenabstrich
- Rachenabstrich
- Speichel
- Gehirnbiopsat
- Liquorpunktat
- ggf. Harn

Nach Möglichkeit sollten mehrere Proben gewonnen und mit verschiedenen Methoden untersucht werden, um die diagnostische Treffsicherheit zu maximieren. Das native Untersuchungsmaterial (nicht in Formalinfixierung) sollte gekühlt oder bei Raumtemperatur transportiert werden.

Methoden

Nukleinsäureamplifikationsverfahren

Die reverse Transkriptase-PCR (RT-PCR) ist ein sehr schnelles Nachweisverfahren und gilt als Methode der ersten Wahl bei Verdacht auf eine Tollwutinfektion eines Menschen (43, 44).

Antigennachweis

Rabiesantigen kann mittels direkter Immunfluoreszenz (Fluorescent Antibody Test, FAT) aus den die Haarfollikel im Nacken umgebenden Nerven (Nackenhautbiopsie) sowie aus Gehirnbiopsat oder -abklatsch nachgewiesen werden (44, 45). Diese Methode ist sensitiv, spezifisch und kostengünstig (44, 45). Dabei binden fluoreszenzmarkierte Tollwutantikörper an das virale Nukleoprotein (Antigen). Unter einem Fluoreszenz-Mikroskop können die an das Virusantigen gebundenen Antikörper detektiert werden. Für den immunhistochemischen Nachweis kann eine Nackenhautbiopsie verwendet werden. Diese Methode verwendet spezifische Antikörper zum Nachweis von Virusantigen (46).

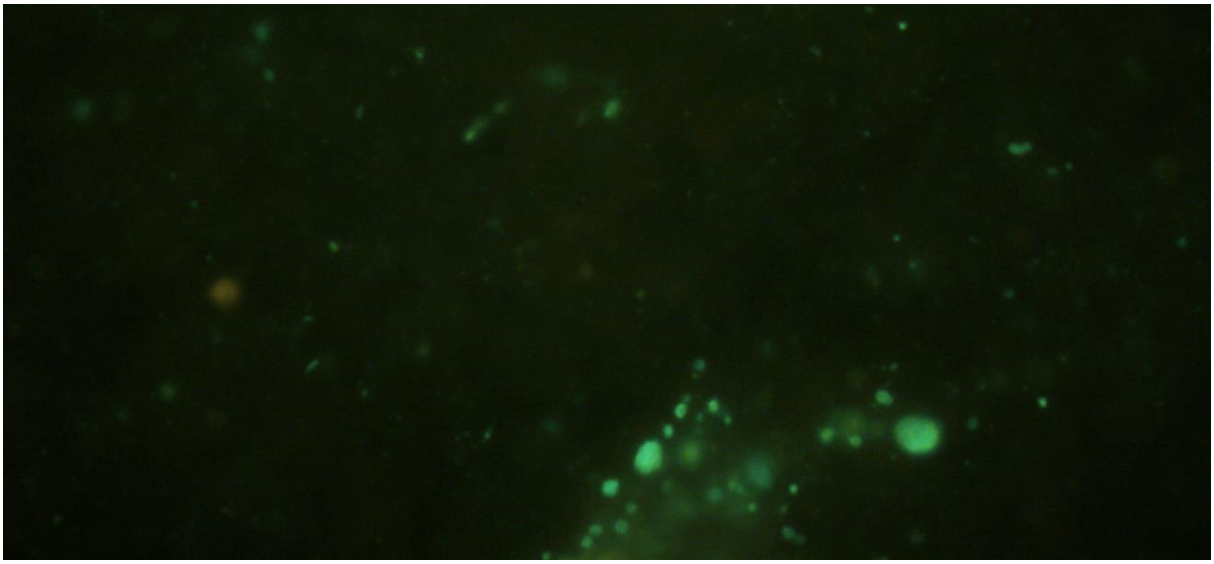

Abbildung 3: Fluoreszenz-Antikörpertest
Nachweis von Negrikörperchen im Gehirn eines Fuchses mittels direkter Immunfluoreszenz (Abklatschpräparat); Mikrofoto (zur Verfügung gestellt von Zoltán Bagó/AGES)

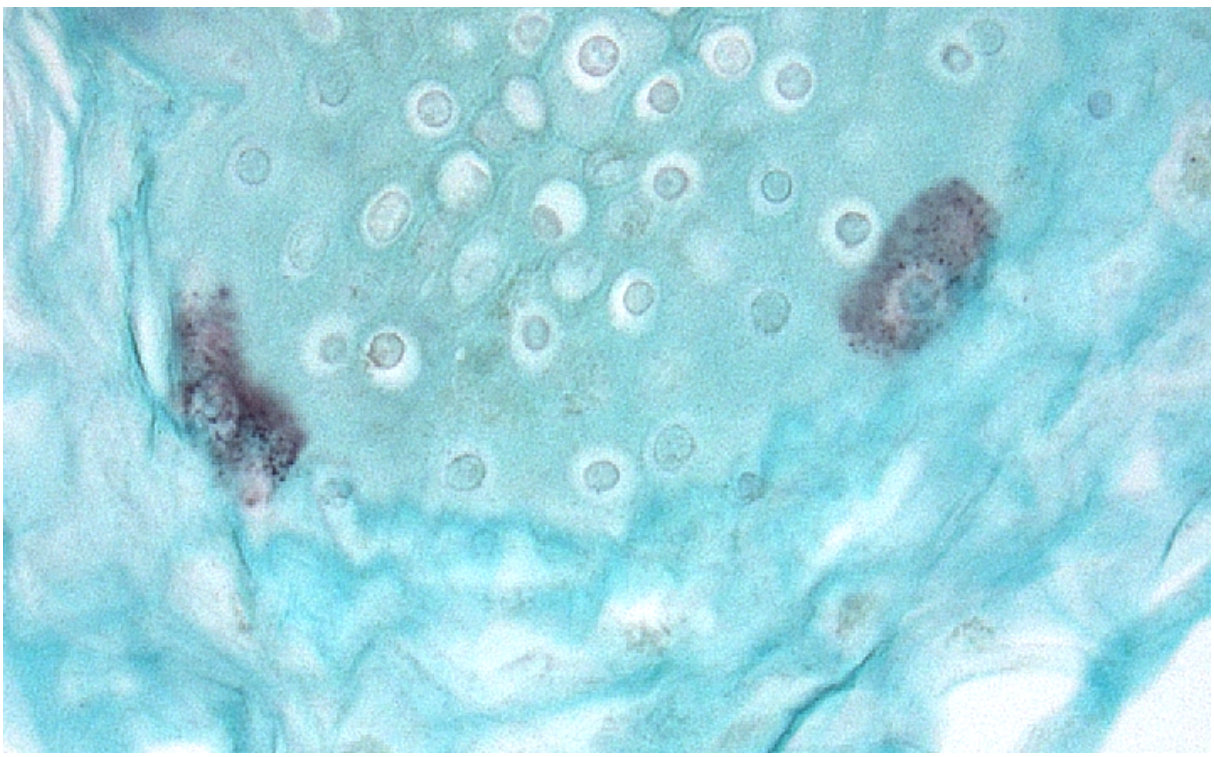

Abbildung 4: Immunhistochemischer Nachweis von Rabies
Intra vitam Nachweis von Virusantigen in Form von zytoplasmatischen Einschlusskörperchen in der Epidermis (Nackenhautbiopsat) eines an Tollwut erkrankten Menschen mittels Immunhistochemie; Mikrofoto; ABC-Technik (zur Verfügung gestellt von Zoltán Bagó/AGES)

Zellkultur

Im Zweifelsfall kann ein Zellkulturtest (Rabies Tissue Culture Inoculation Test, RTCIT) durchgeführt werden. Als Probenmaterial eignen sich Speichel, Liquor cerebrospinalis und Gewebe des Zentralnervensystems (47).

Antikörpernachweis

Die Antikörperbestimmung im Serum ist für die Diagnostik bei Verdacht auf eine Tollwutinfektion nicht von Bedeutung und dient nur der Impferfolgskontrolle (44).

Diagnostik zur Impferfolgskontrolle

In Einzelfällen ist eine Kontrolle des Impferfolgs nach einer prä- oder postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe indiziert. Der Impferfolg wird durch Ermittlung des Tollwut-Antikörpertiters dokumentiert.

Eine Bestimmung des Tollwut-Antikörpertiters soll mittels Neutralisationstest erfolgen. Neutralisierende Antikörper können mittels Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT) oder mittels Fluorescent Antibody Virus Neutralisation Test (FAVNT) bestimmt werden.
Ein Titer von > 0,5 IE/ml entspricht einer protektiven Immunantwort (24).

Titerbestimmungen (mittels FAVNT) werden von der AGES am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien (Währinger Straße 25a, A-1090 Wien, Tel.: +43 (0) 50555-37111) und der Medizinischen Universität Wien am Zentrum für Virologie (Kinderspitalgasse 15, A-1090 Wien, Tel.: +43 (0) 1 40160-65514) angeboten. Für eine Untersuchung werden zumindest 3 ml Serum benötigt.

Meldepflicht von humanen Fällen und Exposition

Jeder Verdachts-, Erkrankungs- und Todesfall ist gemäß Epidemiegesetz 1950, BGI. Nr. 186/1950 idgF an die zuständige Bezirksverwaltungsbehörde zu melden. Ebenso sind Bissverletzungen durch tollwutkranke bzw. tollwutverdächtige Tiere zu melden.

Tollwutimpfstoffe und Humanes Rabies-Immunglobulin (HRIG)

Verfügbare Impfstoff-Präparate in Österreich

In Österreich stehen zwei Impfstoffe (Rabipur® und Verorab®) zur prä- und postexpositionellen Prophylaxe von Rabies zur Verfügung (48).

Rabipur®: Es handelt sich um einen Totimpfstoff, der durch die Kultivierung des Tollwutvirus auf Hühnerembryonalzellen und anschließender Inaktivierung hergestellt wird (Purified Chick Embryo Cell Vaccine, PCECV). Die empfohlene Rabipur®-Dosis beträgt für Personen aller Altersgruppen (auch für Kinder und Schwangere) 1,0 ml i.m. (präexpositionell oder postexpositionell) (49).

Verorab®: Es handelt sich um einen Totimpfstoff, der auf Vero-Zellen kultiviert wird (Purified Vero Cell Rabies Vaccine, PVRV). Die empfohlene Verorab®-Dosis beträgt für Personen aller Altersgruppen (auch für Kinder und Schwangere) 0,5 ml i.m. (präexpositionell oder postexpositionell) (50).

Beide Impfstoffe sollten in den Musculus deltoideus (bzw. bei Kindern unter 2 Jahren in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels) verabreicht werden und nicht intragluteal, da sonst der Impferfolg nicht garantiert werden kann (49, 50).

Rabipur® und Verorab® sind sichere, im Allgemeinen gut verträgliche Impfstoffe. Häufige unerwünschten Wirkungen nach einer Impfung sind unter anderem Kopfschmerzen, Fieber, Muskelschmerzen, Unwohlsein und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Schwellung, Rötung) (49, 50).

Seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.

Neben der Produktion von schützenden Antikörpern gegen das klassische Tollwutvirus wird durch die Verabreichung von Rabipur® und Verorab® auch ein Impfschutz gegen andere, nah verwandte Lyssavirus-Spezies innerhalb der Phylogruppe I (z.B. EBLV-1, EBLV-2) induziert (23). Es werden jedoch keine bzw. nur minimal neutralisierende Antikörper gegen Lyssaviren der Phylogruppe II gebildet (23, 51, 52). Infektionen mit diesen Lyssaviren sind beim Menschen jedoch extrem selten (23).

Austauschbarkeit von Impfstoffen

Nach Möglichkeit sollte zur Grundimmunisierung derselbe Impfstoff verwendet werden. Ebenso sollte im Zuge der Impfserie der postexpositionellen Prophylaxe derselbe Impfstoff zum Einsatz kommen.

Grundsätzlich sind alle modernen Zellkultur-Tollwutimpfstoffe untereinander austauschbar (15), allerdings handelt es sich bei einem Impfstoff-Wechsel um eine Off-Label Anwendung. Ist ein solcher Wechsel unvermeidbar (z.B. aufgrund von Impfstoff-Lieferengpässen oder aufgrund von im Ausland mit einem anderen Impfstoff begonnener und in Österreich fortgesetzter postexpositioneller Prophylaxe), so kann dies nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung und Aufklärung über die Off-Label-Anwendung erfolgen (48).

Im Falle eines Impfstoffwechsels ist es jedenfalls wichtig, dass das jeweilige Impfschema beibehalten wird (15).

In anderen Ländern gebräuchliche, mit Rabipur® bzw. Verorab® kompatible Impfstoffe sind zum Beispiel HDC-Impfstoffe (Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine, HDCV) oder PDE-Impfstoffe (Purified Duck Embryo Vaccine, PDEV) (15).

Nicht kompatibel sind Impfstoffe auf Basis von Nervengewebe (z.B. Suckling Mouse Brain Vaccine, SMBV), deren Herstellung jedoch aufgrund eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils und einer vergleichsweise schlechten Immunantwort schrittweise eingestellt wird (15).

Vorgehen bei Allergie gegen Impfstoff-Bestandteile

Falls ein Risiko bekannt ist, dass eine schwere Allergie gegen den Impfstoff oder einen seiner Bestandteile auftreten kann, ist es möglich, einen anderen Tollwutimpfstoff zu verabreichen, der diesen Bestandteil nicht enthält.

Eine Hühnereiweißallergie stellt keine absolute Kontraindikation zur Verabreichung des hühnerweißhaltigen Impfstoffes Rabipur® dar. Dieser kann daher unter Observanz verabreicht werden (53). Sollte dennoch ein alternatives, hühnereiweißfreies Präparat gewählt werden, können z.B. der in Verozellen hergestellte Tollwutimpfstoff Verorab® bzw. der in humanen diploiden Zellen hergestellte HDC Impfstoff zum Einsatz kommen. Da der HDC Tollwutimpfstoff in Österreich nicht erhältlich ist, muss dieser im Bedarfsfall aus dem Ausland, z.B. über die Internationale Apotheke (Kärntner Ring 17, 1010 Wien, +43 1 5122825) bezogen werden.

Verfügbare HRIG-Präparate in Österreich

In Österreich gibt es nur ein zugelassenes HRIG-Präparat, Berirab®, welches als Fertigspritze erhältlich ist und gewichtsadaptiert verbreicht wird (1x20 I.E./kg KG) (54). 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 Spender:innen gewonnen. Es ist davon auszugehen, dass die spezifischen Antikörper der immunisierten Spender:innen die gleichen Lyssavirus-Spezies des Virus abdecken wie die aktive Immunisierung.

Prävention und präexpositionelle Prophylaxe

Aktuell gültige Empfehlungen zur präexpositionellen Tollwut-Prophylaxe sind der jeweils gültigen Fassung des Österreichischen Impfplans zu entnehmen, welcher auf der Webseite des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz jährlich aktualisiert veröffentlicht wird (48).

Allgemeine Prävention

Neben einer Impfung als präexpositionelle Prophylaxe kann auch das eigene Verhalten zur Vermeidung einer Infektion beitragen. In tollwutendemischen Gebieten sollte der Kontakt mit Haustieren wie Hunden und Katzen sowie Wildtieren vermieden werden. Ein ungeschützter Kontakt mit einer Fledermaus sollte weltweit vermieden werden.

Indikation zur präexpositionellen Prophylaxe

Gemäß WHO sind für die Allgemeinbevölkerung nach ordnungsgemäßer Grundimmunisierung mit drei Dosen keine routinemäßigen Auffrischungsimpfungen notwendig, da eine jahrzehnte- bis lebenslange Boosterfähigkeit besteht. Das bedeutet, dass durch die Verabreichung einer postexpositionellen Impfung nach Tollwut-Risikokontakt eine rasche Immunantwort induziert wird, und zwar unabhängig davon, wie lange die Grundimmunisierung zurückliegt (24, 48).

Aktuell wird eine präexpositionelle Prophylaxe nur für spezielle Personengruppen als Reise- und Indikationsimpfung empfohlen. Dazu zählen Personen, die beruflich gegenüber Tollwut exponiert sein könnten und Personen vor einer Reise in ein Tollwut-Endemiegebiet.

Personen mit beruflichem Risiko für eine Tollwut-Exposition

Zu Personen mit beruflichem Risiko für eine Tollwut-Exposition zählt Personal aus dem Bereich der Veterinärmedizin und Tierpflege (inkl. Studierende der Veterinärmedizin, Tierpräparator:innen, Tierwärter:innen, Tierhändler:innen), der Forst- und Landwirtschaft, des

Militärs bzw. Katastrophendienstes, der Justiz-/Haftwache, der Seuchenhygiene, der einschlägigen Laboratorien und Impfstoffproduktionsstätten sowie Fledermausforscher:innen und Höhlenforscher:innen (48). Für Jäger:innen ist eine Tollwutprophylaxe nur bei Jagdaufenthalten im tollwutendemischen Ausland bzw. im Grenzbereich zu tollwutendemischen Gebieten indiziert, wobei Österreichs Nachbarländer aktuell nicht als tollwutendemische Gebiete zu zählen sind.

Nach erfolgte Grundimmunisierung empfiehlt die WHO für diese Personengruppe regelmäßige Auffrischungsimpfungen in Abhängigkeit vom Antikörperspiegel (22). Das Intervall ist auf Basis einer individuellen Risikoevaluierung festzulegen. Beispielsweise empfiehlt die CDC für Personal in der Impfstoffherstellung Titerkontrollen alle sechs Monate, für Personal in der Betreuung von Fledermäusen Titerkontrollen alle zwei Jahre (55). Sollten Titerkontrollen nicht möglich sein, kann alternativ alle zwei bis fünf Jahre eine Auffrischungsimpfung unabhängig vom Antikörperspiegel durchgeführt werden (siehe Kapitel „Diagnostik zur Impferfolgskontrolle“) (48).

Reisende in Tollwut-Endemiegebiete

Gemäß Österreichischem Impfplan sollen Reisende in Tollwut-Endemiegebiete über die vorherrschende Tollwut-Epidemiologie des Ziellandes, die lokalen Versorgungsmöglichkeiten mit postexpositioneller Prophylaxe (Abgeschiedenheit des Reiseziels) und die Möglichkeit der Durchführung einer präexpositionellen Prophylaxe aufgeklärt werden (48).

Laut WHO soll eine präexpositionelle Prophylaxe (Grundimmunisierung) vor allem für Reisende in Betracht gezogen werden, die Outdoor-Aktivitäten (insbesondere in abgelegenen ländlichen Gebieten) unternehmen sowie bei Reisen, bei denen ein zeitnaher Zugang zu einer postexpositionellen Prophylaxe nicht gewährleistet ist (24, 48).

Gemäß WHO sind nach ordnungsgemäßer Grundimmunisierung mit drei Dosen keine routinemäßigen Auffrischungsimpfungen notwendig, da eine jahrzehnte- bis lebenslange Booster-fähigkeit besteht. Das bedeutet, dass durch die Verabreichung einer postexpositionellen Impfung nach Tollwut-Risikokontakt eine rasche Immunantwort induziert wird, und zwar unabhängig davon, wie lange die Grundimmunisierung zurückliegt (24, 48, 56, 57).

Der Österreichische Impfplan empfiehlt jedoch Personen, die in Endemiegebiete mit schlechter Impfstoffverfügbarkeit reisen, vor Reiseantritt einmalig eine kontaktunabhängige Auffrischungsimpfung durchführen zu lassen, wenn die Grundimmunisierung mehr als 2–5

Jahre zurückliegt. Alternativ kann vor Reiseantritt auch eine Bestimmung des Antikörpertiters erfolgen (siehe Kapitel „Diagnostik zur Impferfolgskontrolle“) (48).

Ablauf und Durchführung einer präexpositionellen Prophylaxe

Gemäß Österreichischem Impfplan (48) können zur Grundimmunisierung gegen Tollwut im Rahmen der präexpositionellen Prophylaxe zwei empfohlene Impfschemata zur Anwendung kommen:

- **Konventionelles Schema**: Jeweils eine Impfung (je nach Herstellerangaben 0,5 oder 1 ml i. m.) an den Tagen 0, 7 und 21-28 (für alle Altersgruppen).
- **Schnellschema**: Jeweils eine Impfung (je nach Herstellerangaben 0,5 oder 1 ml i. m.) an den Tagen 0, 3 und 7. Zulässig ist das Schnellschema jedoch nur bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren, sofern das konventionelle Schema aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden kann.

Seit 2018 wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zudem ein **alternatives Schnellschema** (Off-Label-Use) zur Grundimmunisierung empfohlen. In diesem Schema werden nur zwei Dosen (je nach Herstellerangaben 0,5 oder 1 ml i. m.) an den Tagen 0 und 7 (Minimalabstand 7 Tage, kann auch mehrere Wochen betragen) verabreicht (24) . Dieses alternative Schnellschema darf nur bei immunkompetenten Personen angewendet werden. Wird in diesem Schema geimpft, sollte jedenfalls nach einem Jahr eine dritte Impfung zur Vervollständigung der Grundimmunisierung erfolgen, sofern keine Impfung als postexpositionelle Impfung in diesem Zeitraum stattgefunden hat und zukünftige Reisen in Tollwut-Endemiegebiete nicht sicher auszuschließen sind. Bei diesem Schnellschema handelt es sich jedoch um eine Anwendung außerhalb der Informationen in der Fachinformation des Impfstoffes (Off-Label-Use), worüber Patient:innen aufgeklärt werden müssen (48).

Aufgrund einer oft eingeschränkten Verfügbarkeit von Tollwut-Immunglobulin in einigen Tollwut-Endemiegebieten empfiehlt der Österreichische Impfplan, Reisende vor der Abreise bei entsprechender Indikation jedenfalls zumindest einmalig anzuimpfen (Off-Label-Anwendung) (48). Grundlage dieser Empfehlung ist eine rezente randomisiert-kontrollierte Studie, die zeigen konnte, dass eine einmalige intramuskuläre präexpositionelle Tollwutimpfung bei gesunden Erwachsenen eine ausreichende und wirksame Antikörperantwort bei einer sechs Monate später durchgeführten simulierten postexpositionellen Tollwutprophylaxe hervorruft (58).

Gemäß WHO kann in Ausnahmefällen als Off-Label-Use (z. B. bei Impfstoffknappheit) statt der intramuskulären Applikation jeweils auch eine intradermale Applikation erfolgen. Die korrekte Durchführung der intradermalen Impfstoff-Applikation erfordert allerdings Übung und sollte daher nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen. Beim konventionellen Schema und beim Schnellschema werden hierbei an jedem der drei Tage je 0,1 ml des Impfstoffs intradermal verabreicht. Beim alternativen Schnellschema werden den Tagen 0 und Tag 7 jeweils zwei Dosen (am linken und rechten Arm) zu je 0,1 ml intradermal verabreicht. Bei korrekter Applikation kann jedoch von einer ebenso guten Immunantwort wie bei intramuskulärer Applikation ausgegangen werden (48, 59).

Besondere Hinweise zur präexpositionellen Prophylaxe

Immunsupprimierte Personen sollen zur präexpositionellen Prophylaxe jedenfalls in einem aus drei Impfungen bestehenden Schema geimpft werden, jedoch soll zudem 4-8 Wochen nach der dritten Impfung eine Impferfolgskontrolle (Bestimmung des Antikörpertiters mittels Neutralisationstest) erfolgen (siehe Kapitel „Diagnostik zur Impferfolgskontrolle“). In Abhängigkeit des Ergebnisses der Impferfolgskontrolle sind diese Personen im Fall eines Tollwut-Risikokontaktes bei der Auswahl des erforderlichen Impfschemas als immunsupprimierte Personen zu werten oder nicht (siehe Kapitel „Besondere Hinweise zur postexpositionellen Prophylaxe“).

Postexpositionelle Prophylaxe

Da es keine Therapie der Tollwut gibt, ist die postexpositionelle Prophylaxe (PEP) von entscheidender Bedeutung. Auch insbesondere aufgrund der vergleichsweise langen Inkubationszeit der Tollwuterkrankung stellt die postexpositionelle Prophylaxe eine hochwirksame Maßnahme dar (22, 48).

Die postexpositionelle Tollwut-Prophylaxe besteht aus:

- **Wundversorgung,**
- **aktiver Immunisierung und**
- **ggf. passiver Immunisierung.**

Die passive Immunisierung kommt jedoch nur bei bestimmten Indikationen zum Einsatz.

Die Indikation und Vorgangsweise der postexpositionellen Prophylaxe ist abhängig vom Land der Exposition (bzw. Herkunftsland des Tieres), Art des Kontaktes, Art des Tieres und Impf- und Immunstatus der betroffenen Person (8, 15).

Die postexpositionelle Prophylaxe sollte so schnell wie möglich nach stattgehabten Tollwut-Risikokontakt erfolgen (48). Es gibt keine zeitliche Beschränkung des Beginns der Behandlung, wobei die Effektivität mit der Zeit sinkt. Liegt die Exposition länger als ein Jahr zurück, sollte auch bei entsprechender Indikation keine passive, sondern nur noch eine aktive Immunisierung erfolgen (15).

Aktuell gültige Empfehlungen zur postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe sind der jeweils gültigen Fassung des Österreichischen Impfplans zu entnehmen, welcher auf der Webseite des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz jährlich aktualisiert veröffentlicht wird (48).

Indikation zur Durchführung einer postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe

Zur Beurteilung der Indikation einer postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe nach einem Tierkontakt ist zu evaluieren, ob es sich bei dem stattgehabten Kontakt um einen Tollwut-Risikokontakt gehandelt hat oder nicht. Dazu sind folgende Aspekte zu beachten:

- **Land der Exposition bzw. Ursprungsland des Tieres**
- **Art des Tieres**
- **Art des Kontaktes**

Auf Basis dessen erfolgt gemäß WHO eine Einteilung in **Kategorien der Exposition,** aus denen sich die Indikation und Empfehlungen zur postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe ableiten (24).

Die Indikation sollte gut abgewogen werden, da die Tollwut auf der einen Seite zwar eine tödlich verlaufende Infektion ist, die postexpositionelle Tollwut-Prophylaxe auf der anderen Seite nicht frei von Nebenwirkungen ist. So sind zum Beispiel Überempfindlichkeitsreaktionen nach Impfstoff- bzw. Immunglobulingabe möglich (11, 49, 50). Zudem ist die Übertragung von (auch bisher unbekannten) Erregern durch die Verabreichung von Immunglobulin nicht völlig auszuschließen, da dieses aus menschlichem Plasma gewonnen wird (11, 24, 54).

Land der Exposition bzw. Ursprungsland des Tieres

Zur Beurteilung der Indikation einer postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe nach einem Tierkontakt ist zunächst die Tollwut-epidemiologische Lage im Land der Exposition bzw. im Herkunftsland des Tieres zu beurteilen.

Eine Übersicht über die aktuelle epidemiologische Lage bzw. die Tollwutrisikoeinschätzung der einzelnen Länder finden sich online auf den Webseiten nationaler und internationaler Gesundheitsinstitutionen wie z. B. der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder der UK Health Security Agency (UKHSA) (1, 8).

Länder mit geringem Tollwutrisiko

Ein Tierkontakt in Österreich sowie in anderen Ländern, die frei von terrestrischer Tollwut sind, ist mit Ausnahme von Einzelfällen, z. B. Kontakt mit einem illegal importieren Tier sowie dem Kontakt mit Fledermäusen, prinzipiell nicht als Tollwut-Risikokontakt zu werten. Dies gilt für alle Arten des Kontaktes (Bisswunden, Kratzer u. Ä.).

Die Exposition gegenüber einer Fledermaus ist **unabhängig von der geographischen Lokalisation** (auch in Ländern, die frei von terrestrischer Tollwut sind) als Tollwut-

Risikokontakt zu werten. Eine postexpositionelle Prophylaxe ist daher unter Berücksichtigung der Art des Kontaktes (siehe Tabelle 3) in jedem Fall indiziert.

Beim Kontakt mit einem Tier, das (mutmaßlich) illegal aus einem Tollwut-Endemiegebiet importiert wurde, muss eine individuelle Risikoevaluierung erfolgen.

Länder mit hohem Tollwutrisiko

Tierkontakte in Ländern mit hohem Tollwutrisiko (Vorkommen von Tollwut bei Wild- und Haustieren) bzw. wenn das Herkunftsland des Tieres ein hohes Tollwutrisiko aufweist, sind als potenzielle Tollwut-Risikokontakte zu werten (siehe Tabelle 3).

Bei Tierkontakten mit Haustieren in Ländern, in denen Tollwut bei Wild-, jedoch nicht bei Haustieren nachgewiesen wird, muss eine individuelle Risikoevaluierung erfolgen.

Art des Tieres

Die Bewertung des Risikos einer Übertragung von Tollwut vom Tier auf den Menschen unterscheidet sich je nach Tierart. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Einteilung:

- **Hohes Risiko:** Hunde stellen das größte Risiko für eine Übertragung auf den Menschen dar: Der Großteil (ca. 99 %) der humanen Infektionen erfolgt durch einen Hundebiss (15). Bisse und/oder Kratzer von infizierten Katzen , Füchsen, Stinktieren, Kojoten und Waschbären wurden als Quelle bei humanen Infektionen beschrieben und sind somit mit einem hohen Risiko behaftet (15, 38, 60). Zudem wird weltweit der direkte ungeschützte Kontakt mit Fledermäusen als hohes Risiko für eine Tollwutübertragung eingestuft (4, 13, 38).
- **Geringes Risiko:** Die Übertragung durch Primaten stellt ein geringes Risiko dar (15).
- **Kein Risiko:** Von Reptilien, Amphibien, Insekten, Vögeln und Fischen geht kein Risiko aus (3, 24).

Jene Säugetierarten, die als relevante Überträger von Tollwut auf den Menschen bekannt sind, sind in den Kategorien „hohes Risiko“ und „geringes Risiko“ angeführt. Sollte es zu einem Kontakt mit einem Tier einer anderen Säugetierart mit begründetem Verdacht auf Vorliegen einer Tollwuterkrankung kommen, muss eine individuelle Risiko-Evaluierung erfolgen.

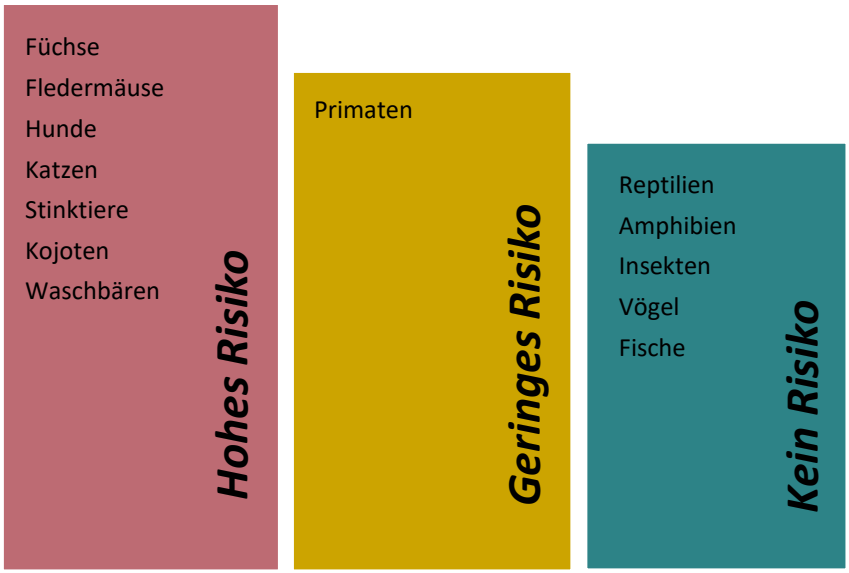

Abbildung 5: Das Risiko einer Tollwutinfektion abhängig von der Tierart (3, 15)

Art des Kontaktes

Bei Exposition in einem Land mit hohem Tollwutrisiko (bzw. Herkunftsland des Tieres mit hohem Tollwutrisiko) mit einem Tier, von dem ein Tollwutrisiko ausgeht, lässt sich mit einer gezielten Anamnese ermitteln, ob eine Person durch die Art des stattgehabten Kontaktes dem Virus ausgesetzt war.

Relevant sind Bisse, Kratzer, Belecken nicht intakter Haut bzw. Schleimhautkontakt mit Speichel (48). Reines Berühren oder Füttern von Tieren bzw. das Belecken von intakter Haut oder das Berühren von Impfködern mit intakter Haut stellt keinen Tollwut-Risikokontakt dar.

Ein Sonderfall ist der Kontakt mit Fledermäusen, da auch kleinere Bisse oder Verletzungen, die bei Fledermäusen oft nicht sichtbar jedoch spürbar sind, zu einer Infektion führen können (61). Jeder Kontakt zwischen Mensch und Fledermaus, bei dem ein begründeter Verdacht auf einen Biss oder Kratzer (egal ob dieser blutet oder nicht) bzw. Schleimhautkontakt besteht, ist als Tollwut-Risikokontakt zu werten und in die Expositions-Kategorie III einzustufen (siehe Tabelle 3). Eine Ausnahme besteht nur, wenn die exponierte Person nach einem direkten Kontakt einen Biss, Kratzer oder Schleimhautkontakt mit Speichel ausschließen kann. In diesem Fall ist nicht von einem Tollwut-Risikokontakt auszugehen.

Kategorie der Exposition

Die WHO teilt die Exposition gegenüber einem tollwutverdächtigen Tier nach Art des Kontaktes (bzw. nach Art des Tieres) in drei Kategorien ein (siehe Tabelle 3). Auf Basis dieser Einteilung erfolgt die Indikation und Auswahl der Maßnahmen im Rahmen der postexpositionellen Prophylaxe.

Tabelle 3: Indikation zur postexpositionellen Prophylaxe nach Kategorie der Exposition für immunkompetente Personen

Kategorie der Exposition	Art des Kontaktes mit einem tollwutverdächtigen Säugetier	Empfehlungen zur postexpositionellen Prophylaxe (PEP)
I	Berühren oder Füttern von Tieren[1, 2, 3] Belecken der intakten Haut[1, 2, 3] Berühren von Impfködern bei intakter Haut[2]	**Keine PEP** (bei verlässlicher Anamnese) Reinigung der exponierten Hautstellen
II	Knabbern an unbedeckter Haut[1, 2, 3] Belecken verletzter Haut[1, 2] Kleinere Kratzer/Verletzungen, die nicht bluten[1, 2, 3] Kontakt mit der Impfflüssigkeit eines Impfköders bei nicht intakter Haut[2]	**PEP** mit • **Wundbehandlung** • **aktiver Immunisierung** Kann vorzeitig beendet werden wenn: ○ Hunde/Katzen: Lebendes Tier bleibt über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen nach dem Kontakt gesund ○ Alle Säugetiere: Totes Tier wird negativ auf Rabies getestet[2,3]
III	Transdermale Bissverletzungen oder Kratzer[1, 2, 3] Schleimhautkontakt mit Speichel (z. B. Ablecken) [1, 2, 3] Ingestion von Impfködern oder Schleimhautkontakt mit der Impfflüssigkeit[2] Verdacht auf Biss oder Kratzer durch eine Fledermaus[1,2] Verdacht auf Kontakt der Schleimhäute mit einer Fledermaus[1,2]	**PEP** mit • **Wundbehandlung** • **aktiver Immunisierung** Kann vorzeitig beendet werden wenn: ○ Hunde/Katzen: Lebendes Tier bleibt über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen nach dem Kontakt gesund ○ Alle Säugetiere: Totes Tier wird negativ auf Rabies getestet[2,3] • **passiver Immunisierung**[4]

[1] RKI (38)
[2] Österreichischer Impfplan (48)
[3] WHO (22)
[4] entfällt bei Personen, die zuvor mindestens zwei Impfungen im Zuge der Grundimmunisierung erhalten haben

Ablauf und Durchführung einer postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe

Wundbehandlung

Nach einem Tollwut-Risikokontakt sollen Wunden (Bisswunden, Kratzer) sofort durch gründliches Waschen und Spülen mit Seife oder Spülmittel und reichlich Wasser und anschließend mit einem viruziden Desinfektionsmittel (z. B. Polyvidon-Jod-Komplex, 70%ige Ethanollösung) versorgt werden. Durch diese physikalische und chemische Reinigung wird die Wahrscheinlichkeit der Aufnahme des Virus aus dem Wundbett und seine Vermehrung in Muskelzellen, Makrophagen und Lymphozyten reduziert (11). Laut WHO Empfehlungen soll die Wundreinigung und Desinfektion mindestens 15 Minuten lang durchgeführt werden (4).

Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Wundversorgung (unfallchirurgische Versorgung, antibiotische/analgetische Therapie, Tetanus-Impfung) soll in Abhängigkeit der Beschaffenheit der Wunde bzw. der Patient:innenanamnese evaluiert werden.

Aktive Immunisierung

Bei der aktiven Immunisierung im Rahmen der postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe wird ein inaktivierter Tollwut-Totimpfstoff (in Österreich kommen dafür die Präparate Rabipur® und Verorab® zum Einsatz, siehe Kapitel „Verfügbare Impfstoff-Präparate in Österreich") verabreicht.

Das zu verabreichende Impfschema (Abstand und Anzahl der Impfdosen) ist davon abhängig, ob die betroffene Person zuvor bereits eine Immunisierung gegen Tollwut erhalten hat oder nicht. Zudem spielt eine Rolle, ob eine Immunschwäche vorliegt. Eine Übersicht über die verschiedenen Impfschemata findet sich auch in Tabelle 4. Jener Tag, an dem die erste Impfstoffdosis verabreicht wird, wird als Tag 0 gewertet (48).

Immunkompetente Personen, die zuvor eine **vollständige Grundimmunisierung** (siehe Kapitel „Definition vollständige Grundimmunisierung") erhalten haben, wird je eine Impfung an den Tagen 0 und 3 (insgesamt 2 Impfdosen) verabreicht (= **verkürztes PEP-Schema**). Dies gilt auch für Personen, bei denen die Grundimmunisierung schon länger zurückliegt (48).

Bei Personen, die **keine oder keine vollständige Grundimmunisierung** erhalten haben, ist ein **vollständiges PEP-Schema** zu verabreichen. Dieses kann entweder als sogenanntes „**Essen-Schema**" mit je einer Impfung an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 28 (insgesamt fünf Impfdosen) oder als sogenanntes „**Zagreb-Schema**" mit zwei Impfungen am Tag 0 (eine in den rechten und eine in den linken Musculus deltoideus) und je einer Impfung an den Tagen 7 und 21 (insgesamt vier Impfdosen) erfolgen. Das Zagreb-Schema kommt vor allem bei logistischen Schwierigkeiten bei der Umsetzung des Essen-Schemas (z. B. bei Reisetätigkeit) zum Einsatz (48).

Die fünfte Impfung am Tag 28 im Rahmen des Essen-Schemas kann jedoch laut Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) für gesunde, immunkompetente Personen entfallen, sofern unter optimalen Bedingungen der Wundversorgung und postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe gearbeitet wurde (22, 48, 59, 62).

Zu beachten ist, dass für immunsupprimierten Personen in Bezug auf die postexpositionelle Prophylaxe eigene Empfehlungen gelten (siehe Kapitel „Besondere Hinweise zur postexpositionellen Prophylaxe").

Wenn das Impfschema nicht genau eingehalten wurde, weil beispielsweise eine Dosis verspätet verabreicht wurde, ist der Neubeginn einer Impfserie im jeweiligen Schema nicht zwingend erforderlich. Voraussetzung dafür ist, dass die ersten drei Impfstoffgaben nicht mehr als einen Tag vom empfohlenen Schema abweichen (15). In den anderen Fällen ist das Impfschema neu zu starten.

Tabelle 4: Impfschema zur aktiven Immunisierung nach Tollwutexposition für immunkompetente Personen

		Tag 0[1]	Tag 3	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Vollständig grundimmunisierte Personen (verkürztes PEP-Schema)		1	1	0	0	0	0
Nicht vollständig grundimmunisierte Personen (vollständiges PEP-Schema)	Essen-Schema	1	1	1	1	0	(1)[2]
Nicht vollständig grundimmunisierte Personen (vollständiges PEP-Schema)	Zagreb-Schema	2	0	1	0	1	0

[1] Tag 0 wird als Tag der ersten Impfstoffgabe gewertet. Diese muss nicht unbedingt am Tag der Exposition erfolgen, sollte aber so früh wie möglich verabreicht werden.
[2] Die Impfung an Tag 28 kann laut WHO für gesunde, immunkompetente Personen entfallen (48, 59).

Passive Immunisierung

Bei der passiven Immunisierung im Rahmen der postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe werden Tollwut-Antikörper (Humanes Rabies-Immunglobulin, HRIG) verabreicht. Die Verabreichung erfolgt immer als Ergänzung zur aktiven Immunisierung mit dem Ziel der Überbrückung der Zeitspanne bis zur körpereigenen Antikörperbildung.

Wenn möglich soll das HRIG am gleichen Tag wie die erste Impfung verabreicht werden. Eine Verabreichung mehr als 7 Tage nach der ersten Impfdosis oder mehr als einen Tag nach der zweiten Impfdosis ist nicht mehr indiziert (15).

Die zu verabreichende Menge ist gewichtsadaptiert. Nach Möglichkeit sollte so viel wie möglich um die Wunde herum eingespritzt und die restliche Dosis intramuskulär (vorzugsweise in den M. vastus lateralis) verabreicht werden. Das Immunglobulin und die aktive Impfung sollten an den kontralateralen Körperhälften, keinesfalls jedoch an derselben Stelle, appliziert werden (54).

Bei immunkompetenten Personen, die zuvor mindestens zwei Dosen eines Tollwutimpfstoffes erhalten haben, wird im Fall eines tollwutverdächtigen Kontaktes, unabhängig von der Kategorie der Exposition, kein Immunglobulin mehr verabreicht (48).

Zu beachten ist, dass für immunsupprimierte Personen in Bezug auf die postexpositionelle Prophylaxe eigene Empfehlungen gelten (siehe Kapitel „Besondere Hinweise zur postexpositionellen Prophylaxe“).

Besondere Hinweise zur postexpositionellen Prophylaxe

Definition vollständige Grundimmunisierung

Als vollständig geimpft zählen Personen, die in folgenden Schemata immunisiert wurden (48)(15, 22):

- **Konventionelles Schema** mit drei Impfdosen (0, 7, 21-28)
- **Schnellschema** mit drei Impfdosen (0, 3, 7)
- **Alternatives Schnellschema** mit zwei Impfdosen (0, 7)
    - **Innerhalb eines Jahres nach 2. Dosis**: Personen gelten als vollständig grundimmunisiert
    - **Nach einem Jahr nach 2. Dosis**: Personen gelten nur dann als vollständig grundimmunisiert, wenn nach einem Jahr eine dritte Impfung zur Vervollständigung der Grundimmunisierung erfolgt ist
- **Postexpositionelle Prophylaxe** mit mindestens drei der fünf Impfungen im Essen- bzw. komplettes Zagreb-Schema

Immunsupprimierte Personen

Die UK Health Security Agency (UKHSA) führt Definitionen für Erkrankungen, die zu einer Immunsuppression führen, an (15). Im Zweifelsfall ist mit einer Fachärztin/einem Facharzt mit einschlägiger Erfahrung (z.B. FA für Innere Medizin/Klinische Immunologie/Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin) Kontakt aufzunehmen.

Wurde bei einer immunsupprimierten Person zuvor eine präexpositionelle Prophylaxe durchgeführt und liegt eine Impferfolgskontrolle mit nachgewiesenem Antikörpertiter von > 0,5 IE/ml (bestimmt im Neutralisationstest) vor, so wird bei diesen Personen bei der postexpositionellen Prophylaxe wie bei immunkompetenten Personen vorgegangen.

Wurde die Person zuvor niemals gegen Tollwut immunisiert, liegt keine Impferfolgskontrolle vor oder lag der Antikörpertiter bei dieser < 0,5 IE/ml (bestimmt im Neutralisationstest), so wird im Rahmen der postexpositionellenProphylaxe das Essen-Schema angewendet (0, 3, 7, 14 und 28), bei dem am Tag 0 noch eine zusätzliche Impfdosis verabreicht werden kann (49).

Zusätzlich zu einer aktiven Immunisierung ist bei dieser Personengruppe sowohl bei einer Exposition der Kategorie II als auch III eine passive Immunisierung indiziert (38, 49).

Da es bei dieser Patient:innengruppe zu einer verminderten Immunantwort kommen kann, wird eine Antikörperbestimmung am Tag der letzten Impfstoffdosis empfohlen (15). Unterschreitet der Titer 0,5 IE/ml (bestimmt im Neutralisationstest), dann sollten unverzüglich weitere Impfdosen verabreicht werden. Es soll jedenfalls mit einer Fachärztin oder einem Facharzt mit entsprechender Erfahrung Kontakt aufgenommen werden.

Eine Kontrolle des Impferfolges durch eine Antikörperbestimmung am Tag der letzten Impfstoffdosis soll bei allen Patient:innen erfolgen, bei denen Zweifel an der Immunkompetenz bestehen (siehe Kapitel „Diagnostik zur Impferfolgskontrolle“).

Tabelle 5: Impfschema zur aktiven und passiven Immunisierung nach Exposition der Kategorie II und III für immunsupprimierte Personen

	Tag 0[1]	**Tag 3**	**Tag 7**	**Tag 14**	**Tag 28**
Anzahl der Impfdosen im Rahmen der aktiven Immunisierung	1 oder 2	1	1	1	1
Weitere Maßnahmen	HRIG				Impferfolgs-kontrolle

[1] Tag 0 wird als Tag der ersten Impfstoffgabe gewertet. Diese muss nicht unbedingt am Tag der Exposition erfolgen, sollte aber so früh wie möglich verabreicht werden.

Wiederholte Tollwut-Exposition

Bei erneutem Tollwut-Risikokontakt innerhalb von drei Monaten, nachdem eine vollständige postexpositionelle Prophylaxe durchgeführt wurde, ist keine weitere aktive oder passive Immunisierung erforderlich (15, 22). Lediglich eine entsprechende Wundversorgung hat zu erfolgen. Davon ausgenommen sind Personen mit Immunschwäche.

Nationale Tollwut-Impfstellen

Die postexpositionelle Tollwutprophylaxe (aktive und ggf. passive Immunisierung) kann an den vom Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz mit der Durchführung betrauten Nationalen Tollwut-Impfstellen kostenfrei für die zu impfende Person bezogen werden.

Eine Liste der Nationalen Tollwut-Impfstellen ist hier verfügbar:
www.ages.at/mensch/krankheit/oeffentliche-gesundheit-services/tollwutberatungsstelle

Zur Sicherstellung der Verfügbarkeit der benötigten Präparate können die Nationalen Tollwut-Impfstellen das humane Immunglobulin Berirab® und die Impfstoffe Rabipur® und Verorab® für die postexpositionelle Tollwut-Prophylaxe über die **Alte Feldapotheke** (Stephansplatz 8a, 1010 Wien, werktags 08:00 bis 16:00 Uhr, Tel.: +43 1 53 36 571, E-Mail: alte.feldapotheke@aon.at) beziehen. Zudem stellt die Firma CLS Behring einen Notfallvorrat Berirab® rund um die Uhr zur Verfügung. Das Notfalllager ist unter folgender Telefonnummer erreichbar: +43 664 85 78 177.

Tollwutberatungsstelle

Seit 2005 fungiert die AGES als Tollwutberatungsstelle, an welcher Ärzt:innen an 365 Tagen pro Jahr rund um die Uhr telefonisch erreichbar sind. Das Leistungsspektrum umfasst die fachliche Information für Ärzt:innen und Patient:innen zur Tollwutsituation in Österreich und im Ausland sowie die Beratung zur Indikation einer postexpositionellen Prophylaxe nach einem Tollwut-Risikokontakt.

Die Tollwutberatungsstelle ist zu folgenden Zeiten unter folgenden Nummern erreichbar:

Montag bis Donnerstag: 8:00 bis 16:30 Uhr Freitag: 8:00 bis 14:00 Uhr	+43 (0) 50555-37111
Restliche Zeit (rund um die Uhr)	+43 (0) 50555-38112

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization (WHO). Rabies - Bulletin - Europe. Rabies Information System of the WHO Collaboration Centre for Rabies Surveillance and Research [31.05.2024]. Available from: https://www.who-rabies-bulletin.org.
2. Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: Lancet Infect Dis. 2010 May;10(5):303-4. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70089-X. Epub 2010 Apr 21.
3. Jackson A, Wunner W. Rabies. Scientific Basis of the Disease and Its Management. 2 ed. London: Academic Press; 2007.
4. World Health Organization (WHO). Rabies. Key facts 2023 [31.05.2024]. Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/rabies.
5. Krause R, Bagó Z, Revilla-Fernández S, Loitsch A, Allerberger F, Kaufmann P, et al. Travel-associated rabies in Austrian man. Emerg Infect Dis. 2005;11(5):719-21.
6. Strauss R, Gränz A, Wassermann-Neuhold M, Krause R, Bago Z, Revilla-Fernández S, et al. A human case of travel-related rabies in Austria, September 2004. Euro Surveill. 2005;10(11):11-2.
7. Heger F, Fueszl A, Bago Z. Jahresbericht 2022 der Nationalen Tollwutberatungsstelle. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH; 2023.
8. UK Health Security Agency (UKHSA). Guidance. Rabies risks in terrestrial animals by country. updated 1 May 2024 2024 [31.05.2024]. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country/rabies-risks-in-terrestrial-animals-by-country.
9. Gossner CM, Mailles A, Aznar I, Dimina E, Echevarría JE, Feruglio SL, et al. Prevention of human rabies: a challenge for the European Union and the European Economic Area. Euro Surveill. 2020;25(38).
10. Statistik Austria, Bundesanstalt Statistik Österreich. Urlaubs- und Geschäftsreisen. Jahresergebnisse 2022. Wien: Bundesanstalt Statistik Österreich; 2023.
11. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, et al. Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2008;57(Rr-3):1-28.
12. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus Taxonomy: 2022 Release: ICTV; o. J. [31.05.2024]. Available from: https://ictv.global/taxonomy.
13. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. Lancet Infect Dis. 2002;2(6):327-43.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rabies in the United States: Protecting Public Health. 2024 [03.06.2024]. Available from: https://www.cdc.gov/rabies/php/protecting-public-health/index.html#:~:text=Key%20points,threats%20to%2075%25%20of%20Americans.
15. Russell K, Brown K. UKHSA guidelines on managing rabies post-exposure (January 2023). UK: UK Health Security Agency; 2023.
16. Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, Steffens I, Ammon A. Cases of rabies in Germany following organ transplantation. Euro Surveill. 2005;10(2):E050224.6.

17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Investigation of rabies infections in organ donor and transplant recipients--Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(26):586-9.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies--Alberta, Canada, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(8):197-200.
19. Gautret P, Blanton J, Dacheux L, Ribadeau-Dumas F, Brouqui P, Parola P, et al. Rabies in nonhuman primates and potential for transmission to humans: a literature review and examination of selected French national data. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(5):e2863.
20. World Health Organization (WHO). Frequently asked questions about rabies for clinicians. Geneva: WHO; 2018.
21. Fitzpatrick JL, Dyer JL, Blanton JD, Kuzmin IV, Rupprecht CE. Rabies in rodents and lagomorphs in the United States, 1995-2010. J Am Vet Med Assoc. 2014;245(3):333-7.
22. World Health Organization (WHO). Rabies vaccines: WHO position paper - April 2018. Weekly epidemiological record, No 16, 2018, 93, 201-220. Geneva: WHO; 2018.
23. Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin. 14/2023. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) zu Reiseimpfungen. Berlin: RKI; 2023.
24. World Health Organization (WHO). WHO Expert Consultation on Rabies: Third Report. Geneva: WHO; 2018. Report No.: WHO Technical Report Series, No. 1012.
25. Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE. Emerging Epidemiology of Bat-Associated Cryptic Cases of Rabies in Humans in the United States. Clinical Infectious Diseases. 2002;35(6):738-47.
26. European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. EFSA Journal. 2022;20(12):7666:273 pp.
27. Deleré Y, Wichmann O, Müller T, Freuling C, Roggendorf M, Roß R. Tollwut in Deutschland: Gelöstes Problem oder versteckte Gefahr. Epidemiologisches Bulletin. 2011;8(2011):57-61.
28. Nathwani D, McIntyre PG, White K, Shearer AJ, Reynolds N, Walker D, et al. Fatal human rabies caused by European bat Lyssavirus type 2a infection in Scotland. Clin Infect Dis. 2003;37(4):598-601.
29. Regnault B, Evrard B, Plu I, Dacheux L, Troadec E, Cozette P, et al. First Case of Lethal Encephalitis in Western Europe Due to European Bat Lyssavirus Type 1. Clinical Infectious Diseases. 2022;74(3):461-6.
30. Leopardi S, Barneschi E, Manna G, Zecchin B, Priori P, Drzewnioková P, et al. Spillover of West Caucasian Bat Lyssavirus (WCBV) in a Domestic Cat and Westward Expansion in the Palearctic Region. Viruses. 2021;13(10).
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rabies. Risk Factors for Rabies from Bats 2024 [2024 May 31]. Available from: https://www.cdc.gov/rabies/risk-factors/bats.html.
32. Müller T, Schatz J, Freuling CM. Fledermaustollwut - ein globaler Überblick. Nyctalus (NF). 2011;3-4:197-203.
33. Holzbauer SM, Schrodt CA, Prabhu RM, Asch-Kendrick RJ, Ireland M, Klumb C, et al. Fatal Human Rabies Infection with Suspected Host-mediated Failure of Post-Exposure Prophylaxis Following a Recognized Zoonotic Exposure—Minnesota, 2021. Clinical Infectious Diseases. 2023:ciad098.

34. Schleicher C, Fuchs K, Stüger H, Bagó Z, Vanek E. Qualitative Risikobewertung zum Risiko des Wiederauftretens der Tollwut in Österreich 2014. Wien: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH; 2014.
35. Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Mitmoonpitak C, Sitprija V, Meslin FX, Wilde H. Survival of naturally infected rabid dogs and cats. Clin Infect Dis. 2004;39(2):278-80.
36. Bundesministerium für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz. Tollwut - Krankheit - Schutz - Vorsorge [03.06.2024]. Available from: https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/tiere/krankheiten/tollwut.html.
37. Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit. Fledermäuse - Artenschutz und Tollwut. Greifeswald: FLI; 2019.
38. Robert Koch-Institut (RKI). Tollwut. RKI-Ratgeber 2022 [30.05.2024]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tollwut.html.
39. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. The Lancet. 2014;384(9951):1389-99.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Presumptive abortive human rabies - Texas, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59(7):185-90.
41. Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, Niezgoda M, Gómez J, Laguna-Torres VA, et al. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. Am J Trop Med Hyg. 2012;87(2):206-15.
42. Gold S, Donnelly CA, Nouvellet P, Woodroffe R. Rabies virus-neutralising antibodies in healthy, unvaccinated individuals: What do they mean for rabies epidemiology? PLoS Negl Trop Dis. 2020;14(2):e0007933.
43. Crepin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H. Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 1998;36(4):1117-21.
44. World Health Organization (WHO). Rabies - Bulletin - Europe. Diagnosis of rabies [03.06.2024]. Available from: https://www.who-rabies-bulletin.org/site-page/diagnosis-rabies#:~:text=Detection%20of%20rabies%20antigen&text=This%20test%20is%20based%20on,with%20fluorescein%20isothiocyanate%20(FITC).
45. Hanlon CA, Nadin-Davis SA. Chapter 11 - Laboratory Diagnosis of Rabies. In: Jackson AC, editor. Rabies (Third Edition). Boston: Academic Press; 2013. p. 409-59.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rabies. Information for Diagnostic Laboratories 2024 [31.05.2024]. Available from: https://www.cdc.gov/rabies/php/laboratories/diagnostic.html#:~:text=Rapid%20and%20accurate%20lab%20diagnosis,rabies%20within%20a%20few%20hours.
47. Dacheux L, Bourhy H. Chapter Three - Virus Isolation in Cell Culture: The Rabies Tissue Culture Infection Test. In: Rupprecht C, Nagarajan T, editors. Current Laboratory Techniques in Rabies Diagnosis, Research and Prevention, Volume 2: Academic Press; 2015. p. 25-31.
48. Bundesministerium für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). Impfplan Österreich 2023/2024. Version 2.0 (Stand: 14.05.2024). Wien: BMSGPK; 2024.
49. GlaxoSmithKline GmbH. Rabipur® Fachinformation. Stand November 2019, 2019 [03.06.2024]. Available from: https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2613602-spcde-20191101.pdf.
50. Sanofi. Verorab®. Fachinformation. 2024 [03.06.2024]. Available from: https://mein.sanofi.de/produkte/verorab.

51. Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. J Virol. 2001;75(7):3268-76.
52. Brookes SM, Healy DM, Fooks AR. Ability of rabies vaccine strains to elicit cross-neutralising antibodies. Dev Biol (Basel). 2006;125:185-93.
53. Bundesministerium für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). Impfungen bei Allergien. Version 2.0, 24.05.2022. Wien: BMSGPK; 2022.
54. CSL Behring. Berirab®. Gebrauchsinformation und Fachinformation. Marburg: CSL Behring; 2022.
55. Rao AK, Briggs D, Moore SM, Whitehill F, Campos-Outcalt D, Morgan RL, et al. Use of a Modified Preexposure Prophylaxis Vaccination Schedule to Prevent Human Rabies: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(18):619-27.
56. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2017;95(3):210-9c.
57. Jonker EFF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. J Travel Med. 2017;24(5).
58. Overduin LA, Koopman JPR, Prins C, Verbeek-Menken PH, De Pijper CA, Eblé PL, et al. Boostability after single-visit pre-exposure prophylaxis with rabies vaccine: a randomised controlled non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2024;24(2):206-16.
59. World Health Organization (WHO). Background paper: Proposed revision of the policy on rabies vaccines and rabies immunoglobulins. Prepared by the SAGE Working Group on rabies vaccines and immunoglobulins and the World Health Organization (WHO) Secretariat September 22, 2017. Geneva: WHO; 2017.
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rabies. About Rabies 2024 [31.05.2024]. Available from: https://www.cdc.gov/rabies/about/index.html#:~:text=It%20can%20be%20spread%20to,suspected%20rabies%20exposure%20is%20critical.
61. Jackson AC. Update on rabies. Res Rep Trop Med. 2011;2:31-43.
62. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Recomm Rep. 2010;59(Rr-2):1-9.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tollwutfälle in Europa im Jahr 2022. Orange: humane Fälle, grün: Fledermäuse, rot: wildlebende Tiere, blau: Haustiere, grau: keine Daten vorhanden. © Friedrich-Loeffler-Institut 6
Abbildung 2: Rabiesvirus Rabiesviren (RABV) im Gehirn einer Maus, elektronenmikroskopische Aufnahme (zur Verfügung gestellt von Susanne Richter/AGES) 8
Abbildung 3: Fluoreszenz-Antikörpertest Nachweis von Negrikörperchen im Gehirn eines Fuchses mittels direkter Immunfluoreszenz (Abklatschpräparat); Mikrofoto (zur Verfügung gestellt von Zoltán Bagó/AGES) 17
Abbildung 4: Immunhistochemischer Nachweis von Rabies Intra vitam Nachweis von Virusantigen in Form von zytoplasmatischen Einschlusskörperchen in der Epidermis (Nackenhautbiopsat) eines an Tollwut erkrankten Menschen mittels Immunhistochemie; Mikrofoto; ABC-Technik (zur Verfügung gestellt von Zoltán Bagó/AGES)..... 17
Abbildung 5: Das Risiko einer Tollwutinfektion abhängig von der Tierart (3, 15) 29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Top 10 Auslandsdestinationen der Österreicher:innen und die Tollwutrisikobewertung des jeweiligen Landes (adaptiert nach den Urlaubs- und Geschäftsreisen der österreichischen Bevölkerung 2022 der Statistik Austria (10) 7
Tabelle 2: Klassifizierung von Lyssaviren (12) 9
Tabelle 3: Indikation zur postexpositionellen Prophylaxe nach Kategorie der Exposition für immunkompetente Personen 31
Tabelle 4: Impfschema zur aktiven Immunisierung nach Tollwutexposition für immunkompetente Personen 33
Tabelle 5: Impfschema zur aktiven und passiven Immunisierung nach Exposition der Kategorie II und III für immunsupprimierte Personen 36

GESUNDHEIT FÜR MENSCH, TIER & PFLANZE

www.ages.at

Eigentümer, Verleger und Herausgeber: AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Spargelfeldstraße 191 | 1220 Wien | FN 223056z © AGES, Juni 2024