



---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Historie (I)

- 2300 v.Chr. **Erstbeschreibung**
  - Eshuma-Codex Babylon
- ab 100 v.Chr. **Medizinische Traktate**
  - Celsus beschreibt Hydrophobie
  - Galen die Hundswuth => Kynolyssa

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Historie (II)

- um 950 n.Chr. **Medizinische Traktate**
  - IbnSina (Avicenna) => Fallbeschreibungen
- um 1100 n.Chr. **Behandlungsversuche**
  - Al-Rhazes => Weihrauch
  - Avicenna-Schule => Koriander



---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies - Historie (III)

- ab 1400 n. Chr. **Enzootie in Europa**
  - D ab 1427



- ca. 1600 n.Chr. **Werwolf, Vampir, Mythologie**



---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies - Historie (IV)

- 1887 **Pathologie**
  - Babes findet Einschlüsse in Ganglienzellen
  - Negri postuliert Zusammenhang mit Tollwut
- 1903 **Klärung der Ätiologie**
  - Relminger und Riffat-Bey beweisen Virusgenese und isolieren das Agens



---

---

---

---

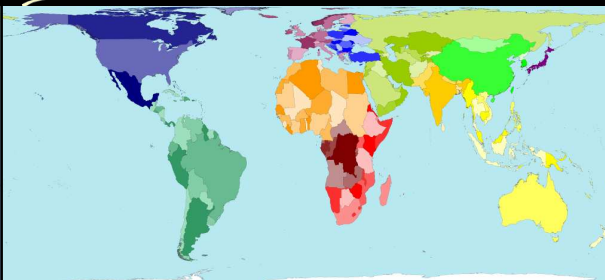
---

---

---

---

## World Map



normal geography



---

---

---

---

---

---

---

---

## World Population (2000)




---

---

---

---

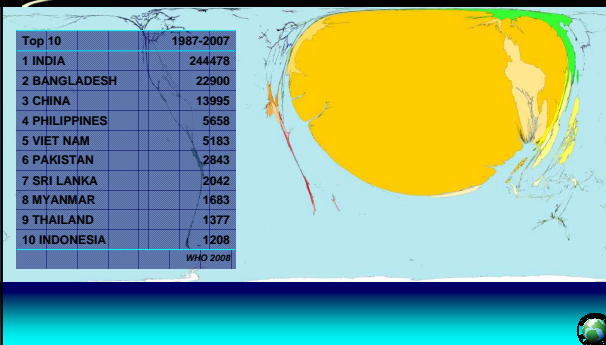
---

---

---

---

## Human Rabies Deaths 1994–2007




---

---

---

---

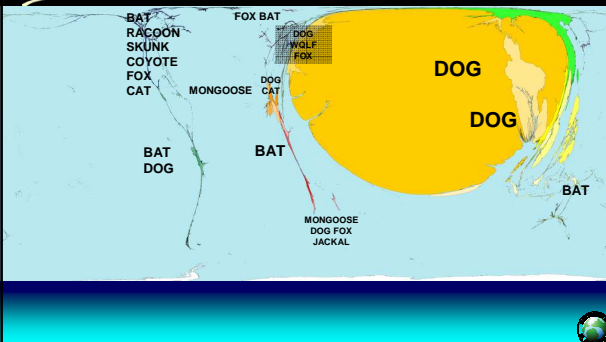
---

---

---

---

## Rabies Reservoirs – global view




---

---

---

---

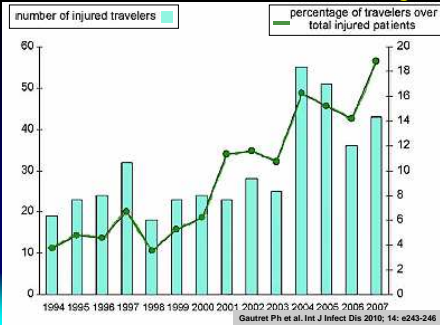
---

---

---

---

## Verletzungen durch Tiere – reisemedizinische Bedeutung –




---

---

---

---

---

---

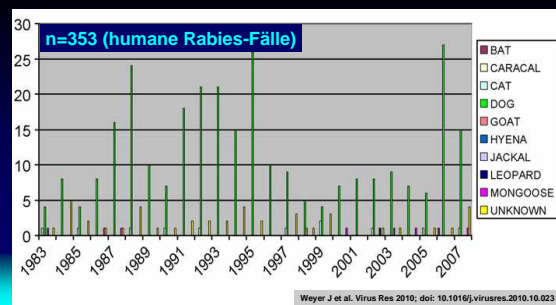
---

---

---

---

## Rabies-Epidemiologie – Beispiel RSA –




---

---

---

---

---

---

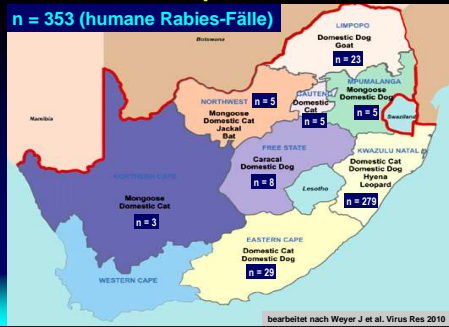
---

---

---

---

## Rabies-Epidemiologie – Beispiel RSA –




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Genus *Lyssaviridae* (I)

- GT1/PG1 RABV Lyssa-Virus (ubiquitär)
- GT2/PG2 LBV Lagos Bat Virus (Afrika)
- GT3/PG2 MOKV Mokola-Virus (Afrika)
- GT4/PG1 DUVV Duvenhage-Virus (Südafrika)
- GT5/PG1 EBLV-1 European Bat Virus 1 (Europa)
- GT6/PG1 EBLV-2 European Bat Virus 2 (Europa)
- GT7/PG1 ABLV Australian Bat Virus (Australien)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Genus *Lyssaviridae* (II)

- nicht genotypisch klassifiziert
- --/PG1 ARAV Arava Virus (Asien)
- --/PG1 KHUV Khujand Virus (Asien)
- --/PG1 IRKV Irkut Virus (Ostsibirien)
- --/PG3? WCBV West Caucasian BV (Kaukasien)
- --/PG2 SHIBV Shimoni Bat Virus (Kenia)

---

---

---

---

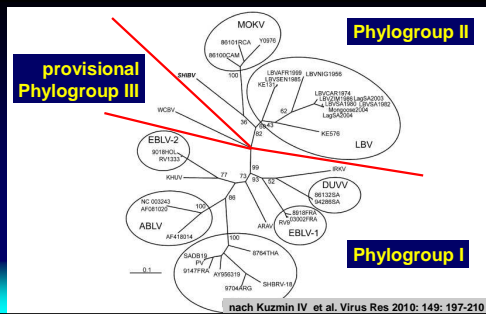
---

---

---

---

## Genus *Lyssaviridae* (III)




---

---

---

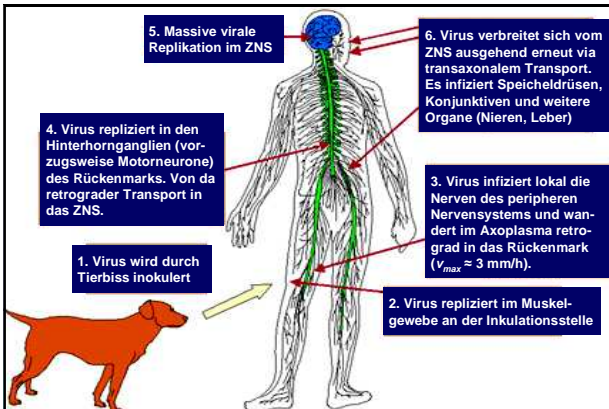
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – die Krankheit (I)

- Inkubationszeit Tage bis Wochen
  - bis maximal sieben Jahre dokumentiert
- Krankheit mit nahezu 100% Letalität
  - keine Restitutio ad integrum
  - > 50.000 Todesfälle / Jahr weltweit
    - ca. 20.000 Todesfälle in Indien
    - hohe Dunkelziffer vor allem in China, Indonesien

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Heilung möglich ?

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE  
N Engl J Med 2005;352:2508-14.

BRIEF REPORT

### Survival after Treatment of Rabies with Induction of Coma

Rodney E. Willoughby, Jr., M.D., Kelly S. Tieves, D.O., George M. Hoffman, M.D., Nancy S. Ghanayem, M.D., Catherine M. Amlic-Lefond, M.D., Michael J. Schwabe, M.D., Michael J. Chusid, M.D., and Charles E. Rupprecht, V.M.D., Ph.D.

#### Long-Term Follow-up after Treatment of Rabies by Induction of Coma

Willson T. Hu, M.D., Ph.D.  
Mayo Clinic College of Medicine  
Rochester, MN 55905

Rodney E. Willoughby, Jr., M.D.  
Medical College of Wisconsin  
Milwaukee, WI 53226

Howard D. Thomas, M.D.  
Penn State Hershey Medical Center  
Penn State, PA 17033

Kenneth J. Musick, M.D., Ph.D.  
Mayo Clinic College of Medicine  
Rochester, MN 55905

N ENGL J MED 352 WWW.NEJM.ORG AUGUST 10, 2007 945

---

---

---

---

---

---

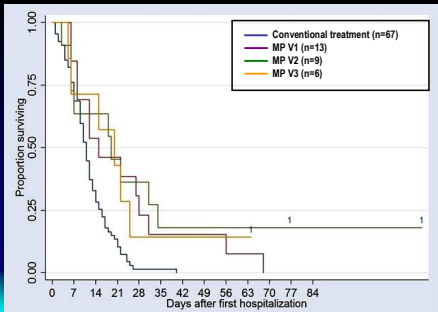
---

---

---

---

## Rabies – Heilung möglich ?




---

---

---

---

---

---

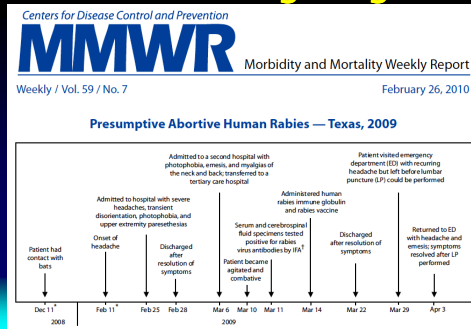
---

---

---

---

## Rabies – Heilung möglich ?




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – die Krankheit (II)

- **Überleben nach Rabies Encephalitis**
  - sieben Fälle gut dokumentiert, zwei weitere ???
  - schwere neurologische Defizite (n=4, 3/4 PEP)
  - regrediente Defizite (n=5, 4/5 PEP)
    - 4/9 experimentelle antivirale (Amantadin ± Ribavirin, Ketamin) und antiepileptische Therapie (Ketamin, Midazolam, Barbiturate) => „Milwaukee-Protokoll“ / „Recife-Protokoll“
  - 25 dokumentierte Fälle von Therapieversagen bei Anwendung des Milwaukee-Protokolls
    - auch drei Tx-assoziierte Rabies-Patienten in D

Hattwick MA et al. Ann Intern Med 1972; 76: 931-942; Maier T et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 1112-1119  
 Willoughby RE Jr et al. NEJM 2005; 352: 2508-2514; Hu WT et al. NEJM 2007; 359: 945-946  
 Jackson AC. Exp Rev Anti Infect Ther 2010; 8: 623-625

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – die Krankheit (III)

- **Posttransplant-Rabies in D**

- Spender (26 Jahre, ♀)
  - unklare Enzephalitis nach Indien-Anfenthalt

- sechs Transplantatempfänger

- Cornea (n=2, gesund => PEP, explantiert),  
Leber (n=1, PrEP, gesund => PEP, Organ in situ)
- Lunge (n=1, erkrankt d45 post-Tx => PEP, †)
- Niere (n=1, erkrankt d45 post-Tx => PEP, †)
- Pankreas / Niere (n=1, erkrankt d45 post-Tx => PEP, †)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – prognostische Determinanten

- **histopathologisch**
  - Anzahl der perineuralen CD8<sup>+</sup> und memory CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten
- **virologisch**
  - niedrige / negative Viruslast in Liquor bzw. Hirngewebe
- **immunologisch**
  - frühes Auftreten neutralisierender Antikörper

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Klinik

- **Prodromi**
  - Schmerzen / Parästhesien / Juckreiz an der Inokulationsstelle
  - Pruritus
  - im Verlauf Schluckstörungen und Hydrophobie, dann Hypersalivation

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Klinik

- **Enzephalitisches Stadium**
  - Gesichtsnervenausfälle, Dysautonomie
  - Paralytischer Verlauf mit schlaffer (Tetra)paresse
    - schnellerer Verlauf als klassische Polyradikulopathien (GBS, Miller-Fisher-Syndrom)
    - lymphomonozytäre Pleozytose
- **Coma**
  - Hirnstammencephalitis
  - Tod oftmals im autonomen Versagen

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Diagnostik

- **in vivo**
  - PCR
    - CSF, Saliva, Conjunctivalsekret, Haut- und Hirnbiopat
  - Antigen-Test (EIA und DFA)
    - Saliva, Haut- und Hirnbiopat
  - EM
    - Hirnbiopat, (Saliva)
  - Antikörper-Nachweise
    - Serum, CSF

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Diagnostik

Test	No. of patients positive for rabies virus/ total no. tested (%)	Earliest positive result, day of illness
RT-PCR analysis of saliva for rabies virus RNA	10/10 (100)	5
Brain biopsy for rabies virus antigen	3/3 (100)	8
Nuchal skin biopsy for rabies virus antigen	10/15 (67) <sup>a</sup>	5
Virus isolation from saliva	9/15 (60) <sup>b</sup>	5
Antibody to rabies virus in serum	10/18 (56)	5 <sup>c</sup>
Rabies virus antigen in touch impression from cornea	2/8 (25)	14
Antibody to rabies virus in CSF	2/13 (15)	15 <sup>d</sup>

Plotkin SA, Clin Infect Dis 2000; 30: 4-12

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies-Vakzinierung global



World Health Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record  
Relevé épidémiologique hebdomadaire

6 AUGUST 2010, 85th YEAR / 6 AOÛT 2010, 85<sup>e</sup> ANNÉE  
No. 32, 2010, 85, 309-320  
<http://www.who.int/wer>

**Contents**

309 Rabies vaccines:  
WHO position paper

**Rabies vaccines:  
WHO position paper**

**Vaccins antirabiques:  
note d'information de l'OMS**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies-Vakzinierung – WHO-Empfehlungen (I) –

- ausschliesslich Nutzung von Zellkultur-basierten Vakzinen (CCV)
  - HDCV, PCEV, PVRV gleichwertig
  - IM: Aktivität > 2.5 IU inaktiviertes Virus
  - ID: Aktivität > 0.5 IU (besser > 1,5 IU) inaktiviertes Virus
  - IM und ID gleichwertig!
    - Ausnahme: gleichzeitige Chloroquin-Gabe, dann IM

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Schnellvakzinierung – eine Woche –

Khawplod P. World Rabies Conference 2008

Group			Day 360	Day 367	Day 374
<b>A. IDx2</b>	Age 18-35	GMT	<b>0.96</b>	<b>29.14</b>	<b>49.39</b>
day 0,7,28	M/F 5/11	Range	0.32-2.95	6.7-227.8	13.1-308.4
(n=16)		>0.5 IU/ml	<b>81%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>B. IDx 2</b>	Age 18-32	GMT	<b>1.12</b>	<b>22.99</b>	<b>105.08</b>
day 0,3,7	M/F 4/12	Range	0.30-4.76	5.9-295.4	26.1-496.7
(n=16)		>0.5 IU/ml	<b>94%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>C. IM</b>	Age 18-40	GMT	<b>0.97</b>	<b>35.16</b>	<b>125.0</b>
day 0,3,7	M/F 8/12	Range	0.27-4.76	12.0-191.5	29.7-800.0
(n=20)		>0.5 IU/ml	<b>80%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies-Vakzinierung – WHO-Empfehlungen (II) –

- PrEP
  - IM: Tag 0-7-21/28 (je 1 Dosis)
  - ID: Tag 0-7-21/28 (je 0,1 ml Volumen bzw. 1/5 IM-Dosis)
- für beide Applikationsformen:
  - Rush-Immunsierung (Tag 0-3-7) möglich, jedoch offiziell nicht empfohlen
- **Boosterung ohne Exposition**
  - nur nach Ak-Testung
  - Immunität nach Grundimmunisierung (mit CCV) bis 20 J.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies Vakzinierung – WHO-Empfehlungen (III) –

- PEP
  - IM: Tag 0-3-7-14-(28) (je 1 Dosis [Deltoideus])  
alternativ: Tag 0-7-21 (je 2 Dosen [bds. Deltoideus])
  - ID: Tag 0-3-7-28 (je 2 x 0,1 ml Volumen bzw. 1/5 IM-Dosis)
- Immunsupprimierte incl. HIV-Infektion
  - ausschliesslich 5-Dosis IM empfohlen
- **Boosterung nach Exposition**
  - IM: Tag 0,3 (je 1 Dosis)
  - ID: Tag 0,3 (je 0,1 ml Volumen)
  - anwendbar bei allen mit kompletter PrEP, PEP (mit CCV) sowie bei nachgewiesenen Rabies-Virus Ak >0,5 IE/ml
  - alternativ ID: Tag 0 (4 x 0,1 ml Volumen)

---

---

---

---

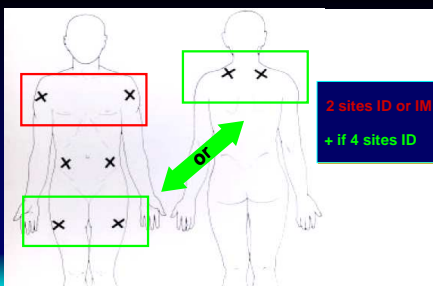
---

---

---

---

## Rabies – ID-Vakzinierung




---

---

---

---

---

---

---

---

## WHO – PEP-Regime

Standard intramuscular regimen (1-1-1-1-1) with HDC, PVRV, PCEV

Dose: 1 mL IM

Day	0	3	7	14	(28)
Sites	x1	x1	x1	x1	(x1)

(4)5 vials

(4)5 visits

± Rabies immune globulin

2-site intradermal regimen (2-2-2-2) only with HDC, PVRV, PCEV

Dose: one ID dose = one fifth of IM dose (0.1 or 2 x 0.1 mL), ID per site

Day	0	3	7	28
Sites	x2	x2	x2	x2

1 vial

4 visits

± Rabies immune globulin

## Rabies – ID Vakzinierung Vor- / Nachteile

- **pro**
  - geringere Impfstoffmenge
  - auch bei hämorrhagischer Diathese anwendbar
    - SC-Immunsierung schlecht wirksam
  - theoretisch günstiger in der Induktion einer zellulären Immunantwort
- **con**
  - in D nicht zugelassen
  - wenig vergleichende Daten (IM vs ID)
  - nahezu keine Daten in Europa
  - höhere Rate lokaler Reaktionen

## Rabies – ID Vakzinierung – eigene Erfahrungen –

- **Verwendung ausschliesslich zur PreP**
  - insgesamt 28 Personen geimpft
    - Regime 0-7-21 (2 x 0,1 ml jeweils)
    - Rabipur (n=10),
    - Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert (n=18, hiervon 6 x 0-3-7)
  - keine wesentlichen Vakzine-assoz. Nebenwirkungen
    - Rötung, Papel, Tattoo an der Injektionsstelle für eine bis ca. drei Wochen
    - nach 2 Impfungen auch bei einzelnen Impfungen Typ IV-Reaktion  
=> Hinweis auf zelluläre Immunität?
  - zwei Impfungen mit AK-Titer > 10 IU/ml nach >12 Monaten

# Rabies – Vaccine (I)

## Situation in Deutschland – STIKO/SIKO-Empfehlungen Stand 11-2010

<b>B</b>	1. Tierärzte, Jäger, Forstpersonal u. a. Personen mit Umgang mit Tieren in Gebieten mit neu aufgetretener Wildtiertollwut	Dosierungsschema nach Angaben des Herstellers
	2. Personen mit beruflichem oder sonstigem engen Kontakt zu Fledermäusen	Personen mit weiter bestehendem Expositionsrisiko sollten regelmäßig eine Auffrischimpfung entsprechend den Angaben des Herstellers erhalten.
	3. Laborpersonal mit Expositionsrisiko gegenüber Tollwutviren	Mit Tollwutvirus arbeitendes Laborpersonal sollte halbjährlich auf neutralisierende Antikörper untersucht werden. Eine Auffrischimpfung ist bei <math>< 0,5 \text{ IE/ml}</math> Serum indiziert.
<b>R</b>	Reisende in Regionen mit hoher Tollwutgefährdung (z. B. durch streunende Hunde)	
<b>P</b>	Siehe Tabelle 5, S. 297	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Rabies – Vaccine (II)

## Situation in Deutschland – STIKO/SIKO-Empfehlungen Stand 11-2010

Grad der Exposition	Art der Exposition durch ein tollwutverdächtig oder tollwütiges Wild- oder Haus tier oder eine Fledermaus	Art der Exposition durch einen Tollwutimpfstoffträger	Immunprophylaxe * (Fachinformation beachten)
I	Berühren/Fassen von Tieren, Bolecken der intakten Haut	Berühren von Impfstoffträgern bei intakter Haut	Keine Impfung
II	Nicht blutende, oberflächliche Kratzer oder Hautabschürfungen, Lecken oder Krabbern an der nicht intakten Haut	Kontakt mit der Impfflüssigkeit eines beschädigten Impfstoffträgers an der nicht intakten Haut	Tollwut-Schutzimpfung
III	Bissverletzungen oder Kratzwunden, Kontakt von Schleimhäuten oder Wunden mit Speichel (z. B. durch Lecken), Verdacht auf Biss oder Kratzer durch eine Fledermaus oder Kontakt der Schleimhäute mit einer Fledermaus	Kontamination von Schleimhäuten und frischen Hautverletzungen mit der Impfflüssigkeit eines beschädigten Impfstoffträgers	Tollwut-Schutzimpfung und einmalig mit der 1. Dosis simultane Verreichung von Tollwutimmunoglobulin (20 IE/kg Körpergewicht)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Rabies – Vaccine (III)

## Situation in Deutschland – STIKO-Empfehlungen 7-2010

- 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 Impfstoffträgers.
- Bei Expositionsgrad III wird vom Tollwut-Immunglobulin soviel wie möglich in und um die Wunde instilliert und die verbleibende Menge intramuskular verabreicht. Wunden sollten möglichst nicht primär genäht werden.
- Bei erneuter Exposition einer Person, die bereits vorher mit Tollwut-Zellkulturimpfstoffen geimpft wurde, sind die Angaben des Herstellers zu beachten.
- Bei Impfanamnese mit unvollständiger Impfung oder Impfung mit in der EU nicht zugelassenen Impfstoffen wird entsprechend Tabelle 5 eine vollständige Immunprophylaxe durchgeführt.
- Bei gegebener Indikation ist die Immunprophylaxe unverzüglich durchzuführen; kein Abwarten bis zur Klärung des Infektionsverdachts beim Tier. Wird der Tollwutverdacht beim Tier durch tierärztliche Untersuchung entkräftet, kann die Immunprophylaxe abgebrochen oder als präexpositionelle Impfung weitergeführt werden.
- Zu beachten ist die Überprüfung der Tetanus-Impfdokumentation und ggf. die gleichzeitige Tetanus-Immunprophylaxe (siehe Tabelle 4, S. 296).

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Vaccine (IV)

- Probleme
  - Unverträglichkeit, Allergie
  - (Kosten)
  - Rabies-Ig inhibiert Antikörper-Induktion
  - Antimalariamittel schwächen Effekt der ID-Immunisierung ab

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rabies – Vaccine (V)

- Effektivität
  - Protektive Antikörper nach
    - 5-7 (i.m.) – 7-10 Tagen (ID)
  - Schutz bis 20 Jahre nach Vakzination möglich
    - 93 – 98% protektive Ak bei i.m. Vakzinierung
    - 83 – 99% protektive Ak bei ID Regime

---

---

---

---

---

---

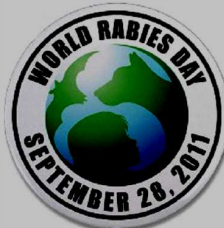
---

---



**WELT-TOLLWUT-TAG  
28. SEPTEMBER**

Connecting Classrooms is not enough !  
World Rabies Day 2011



---

---

---

---

---

---

---

---