



RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG). Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien sowie weiteren Experten erarbeitet. Die Publikation erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* und im Internet (<http://www.rki.de>). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Tollwut (Rabies, Lyssa)

(aktualisierte Fassung vom Februar 2005, Erstveröffentlichung im Oktober 1999).

Erreger

Die Krankheit – eine Zoonose – wird durch neurotrope Viren der Familie der Rhabdoviren, Genus Lyssaviren, verursacht (innerhalb des Genus Lyssaviren existieren verschiedene - Serotypen und Genotypen).

Vorkommen

Die Tollwut ist in weiten Teilen der Welt verbreitet. Nach Schätzungen der WHO werden jährlich rund 35.000 Tollwuterkrankungen beim Menschen registriert, wobei jedoch mit einer erheblichen Dunkelziffer, insbesondere in Asien und Afrika, zu rechnen ist. Deutschland gehört zu den Ländern Europas, in denen durch systematische Bekämpfungsmaßnahmen, vor allem durch die orale Immunisierung der Füchse als hauptsächliche Virusträger, die Tollwut bei Wild- und Haustieren – trotz einiger Rückschläge – nahezu vollständig eliminiert werden konnte. Neben der Schweiz erlangten auch Finnland, die Niederlande, Italien, Luxemburg, Frankreich, Belgien sowie die Tschechische Republik durch die orale Immunisierung der Füchse offiziell die Tollwutfreiheit. In Osteuropa wurden zwar Fortschritte erreicht, die Tollwut bei Wild- und Haustieren bleibt aber noch ein Problem.

In Deutschland entstehen gegenwärtig Infektionsrisiken für Menschen fast ausschließlich bei Reisen in Länder mit häufigem Vorkommen der Tollwut bzw. in Gebieten, in denen noch Tollwutrestherde vorkommen.

So trat ein Tollwutfall mit tödlichem Ausgang in Deutschland im Jahre 1996 auf. Es handelte sich um einen Mann aus Nordrhein-Westfalen, der in Sri Lanka von einem Hund gebissen wurde.

Zu einer weiteren Tollwuterkrankung mit tödlichem Ausgang kam es im Jahre 2004 bei einem Mann aus Bayern nach einem Indienaufenthalt, bei dem er Kontakt mit streunenden Hunden gehabt hatte.

Reservoir

Träger des Tollwutvirus waren in der Vergangenheit in unseren Breiten hauptsächlich wild lebende Fleischfresser wie Füchse, Dachse, Marder sowie Rehe und bei den Haustieren Weidetiere (Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde) sowie Hunde und Katzen. Die häufigste Infektionsquelle der Tiere ist der Fuchs, der das hauptsächliche Virusreservoir darstellt. Hunde und Katzen spielen vor allem als Expositionstiere für den Menschen eine wichtige Rolle. Eichhörnchen, Ratten und Mäuse haben in Deutschland als Reservoir keine Bedeutung und bedingen in der Regel keine Impfindikation. In Amerika stellen Stinktiere, Waschbären, Fledermäuse und Füchse die Hauptreservoir dar. Seit einigen Jahren wurde in Europa (auch in Deutschland), ein Tollwutvirusreservoir bei Fledermäusen auffällig, das jedoch mit der Tollwut bei Füchsen nichts zu tun hat, da die Fledermaustollwut durch andere Viren (Europäische Fledermaustollwutviren) hervorgerufen wird.



Infektionsweg

Nach der Infektion beim Tier kommt es am Ende der Inkubationszeit zur Virusvermehrung im ZNS und von dort zur Erregerstreuung, wobei das Virus massenhaft im Speichel ausgeschieden wird. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in der Regel durch einen Biss, ist jedoch auch über Hautverletzungen oder direkten Kontakt des infektiösen Materials (z. B. Speichel) mit der Schleimhaut möglich.

Ob es nach einer Exposition bei nicht geimpften Personen zu einer Erkrankung kommt, hängt wesentlich von der Lokalisation der Verletzung sowie Art und Ausmaß der Exposition ab. So erkranken beim Vorliegen mehrerer tiefer Bissstellen im Gesicht bis zu 60% der betroffenen Personen, während bei oberflächlichen Bissverletzungen im Gesicht nur bis zu 10% und bei oberflächlichen Bissverletzungen an der Hand nur bis zu 5% erkranken.

Tollwütige, wildlebende Tiere verlieren nicht selten zu Beginn der Erkrankung ihre Scheu vor den Menschen. Bei diesem Verhalten von sonst scheuen Tieren ist besonders auf Distanz zu achten.

Inkubationszeit

In der Regel 3–8 Wochen, selten kürzer als 9 Tage, in Einzelfällen bis zu einem oder sogar mehreren Jahren. Die Zeit bis zum Ausbruch der klinischen Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der Bissstelle. Bei ZNS-nahen Eintrittspforten werden kürzere Inkubationszeiten beschrieben.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit

Die vorhandenen Kenntnisse stützen sich auf Ergebnisse epizootologischer Studien. So wurde festgestellt, dass Füchse, Hunde und Katzen gewöhnlich 3–7 Tage vor Auftreten von klinischen Symptomen sowie während der gesamten Dauer der Erkrankung das Virus im Speichel ausscheiden und damit ansteckend sind.

Klinische Symptomatik

Die Tollwut lässt sich beim Menschen in folgende Stadien einteilen:

1. Prodromalstadium: Es bestehen uncharakteristische Beschwerden, z. B. Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit. Fieber ist nicht immer anzutreffen. Weiterhin werden Brennen, Jucken und vermehrte Schmerzempfindlichkeit im Bereich der Bisswunde angegeben.

2. Akute neurologische Phase

Bei der enzephalitischen Form, die überwiegend durch zerebrale Funktionsausfälle gekennzeichnet ist, kommt es meist zu einer ausgeprägten Hydrophobie. Beim Schlucken bestehen Krämpfe der Schlundmuskulatur, wodurch eine erhebliche Angst vor dem Trinken besteht und der Speichel aus dem Mund fließt. Bereits die optische oder akustische Wahrnehmung von Wasser führt zu Unruhe und Krämpfen, die sich auf die gesamte Muskulatur erstrecken können. Der Gemütszustand wechselt zwischen aggressiver und depressiver Verstimmung. Bei der paralytischen Form mit überwiegenden Veränderungen an Nerven des Rückenmarks und peripheren Nerven stellen sich zunehmend Lähmungen, vor allem der Hirnnerven, ein, so dass diese Manifestationsform schwer gegenüber dem Guillin-Barré-Syndrom abzugrenzen ist.

3. Koma

Der Tod tritt in der Regel im Koma und unter den Zeichen der Atemlähmung ein. Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Tod liegen maximal 7 Tage.

Diagnostik



Der Verdacht auf das Vorliegen einer Tollwutkrankung beim Menschen ergibt sich zunächst aus den klinischen Symptomen und einer gründlichen Anamnese.

Diagnostisch ist zu Lebzeiten der Patienten ein Antigen- bzw. Tollwutvirus-RNA-Nachweis in Epithelzellen der Cornea, in Nackenhautbiopsien, im Speichel oder im Liquor grundsätzlich möglich. Ebenso kann ein Virusnachweis über Zellkulturen angestrebt werden. Alle *intra vitam* eingesetzten diagnostischen Verfahren erbringen jedoch nicht selten negative Resultate und stellen folglich keine Ausschlusskriterien dar.

Die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose gelingt sicher erst *post mortem*, beispielsweise aus Proben vom Ammonshorn, aus dem Cerebellum und dem Hirnstamm. Der Nachweis von Negri-Einschlusskörperchen in Schnittpräparaten von Gehirngewebe kann eine ätiologische Zuordnung zur Tollwut bei Todesfällen unklarer Genese nach neurologischer Symptomatik erlauben.

Zum Nachweis von Impftitern können Antikörper mit dem Neutralisationstest (RFFIT – *rapid focus fluorescent inhibition test*) nachgewiesen werden.

Therapie:

Die kontaminierte Wunde sollte *postexpositionell* sofort und ausgiebig mit Seifenlösung oder Wasser gereinigt („Auswaschen des Erregers“) und mit Alkohol desinfiziert werden. Tiefe Bisswunden kann man mittels Kathetern spülen. Verätzung und Nähen der Wunde sollten nicht erfolgen. Neben der aktiven und passiven Immunisierung gegen Tollwut ist auch an die Tetanusprophylaxe zu denken.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch unter intensivmedizinischen Bedingungen (Kontrolle von Atmung, Kreislauf, ZNS-Symptomen). Wenn die Krankheit bereits ausgebrochen ist, so verlief sie in der Vergangenheit immer tödlich. Anfang 2005 wurde jedoch in den USA ein Fall berichtet, wo eine 15-jährige ungeimpfte Jugendliche die Erkrankung nach einer experimentellen virustatischen Behandlung und mehrwöchigen Intensivtherapie überlebt hat.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen

Die bisher erfolgte Immunisierung einer großen Zahl von Haustieren, insbesondere von Hunden, hat bereits zu einer effektiven Einschränkung der Übertragung auf den Menschen geführt. Erst die orale Immunisierung der Füchse hat jedoch zu einer wirkungsvollen Bekämpfung und Ausrottung der Tollwut in weiten Teilen Europas geführt, da durch die Impfung die Infektkette innerhalb des Hauptvirusreservoirs erfolgreich unterbrochen werden kann.

Da eine Erkrankung in der Vergangenheit immer zum Tod geführt hat, müssen präventive Maßnahmen bei potenziell Exponierten besonders wirksam sein und ohne Zeitverzug durchgeführt werden. Die WHO empfiehlt, epidemiologische Hintergrunddaten (Tollwutsituation im betreffenden Gebiet, Impfstatus des Expositionstieres) heranzuziehen, um zu entscheiden, ob eine Behandlung abgebrochen oder weitergeführt werden kann bzw. muss.

Eine Indikation für eine **präexpositionelle Immunisierung** besteht gegenwärtig noch bei Tierärzten, Jägern, Forstpersonal, Personen bei Umgang mit Wildtieren in Gebieten mit Wildtollwut sowie ähnlichen Risikogruppen (z. B. Personen mit beruflichem oder sonstigem engen Kontakt zu Fledermäusen). Eine präexpositionelle Impfung muss weiterhin bei Personal in Laboratorien mit Tollwutinfektionsrisiko erfolgen. Nach einer kompletten Grundimmunisierung beträgt die Schutzdauer bis zu 5 Jahren. Bei Personen mit weiter bestehendem Expositionsrisiko sollten regelmäßig Auffrischungsimpfungen entsprechend den Angaben der Hersteller durchgeführt werden. Zur Festlegung des exakten Auffrischungszeitpunktes ist eine Titerkontrolle empfehlenswert. Bei Personen, die einem hohen kontinuierlichen Risiko ausgesetzt sind (vor allem berufliche Exposition in Laboratorien mit Tollwutrisiko) wird eine halbjährliche Kontrolle auf neutralisierende Antikörper empfohlen. Eine Auffrischungsimpfung ist bei Titern $< 0,5$ IE/ml Serum indiziert.



Weiterhin sollte eine Impfung bei Reisenden mit einem entsprechenden Expositionsrisiko (z. B. bei Trekkingtouren) in Regionen mit hoher Tollwutgefährdung (z. B. durch streunende Hunde) durchgeführt werden.

Postexpositionelle Immunprophylaxe:

Die Maßnahmen der postexpositionellen Tollwutprophylaxe sind dann durchzuführen, wenn der Verdacht auf eine Tollwutvirusinfektion nicht entkräftet werden kann. Bei Grad-III-Expositionen erfolgt die simultane Gabe von Tollwut-Immunglobulin zur passiven Immunisierung und Rabies-Vakzine zur aktiven Immunisierung (s. Tab. 1). Die aktive Immunisierung erfolgt gemäß den Angaben der Hersteller nach verschiedenen Schemata. Ein übliches Schema sind Impfungen an den Tagen 0, 3, 7, 14, 28. Rechtzeitig appliziert, liegt die Schutzrate nach einer aktiven Immunisierung bei peripheren Verletzungen bei 100 %.

Grad der Exposition	Art der Exposition		Immunprophylaxe (Beipackzettel beachten)
	Durch ein tollwutverdächtiges oder tollwütiges Wild- oder Haustier	durch einen Tollwut-Impfstoffköder	
I	Berühren / Füttern von Tieren, Belecken der intakten Haut	Berühren von Impfstoffködern bei intakter Haut	keine Impfung
II	Knabbern an der unbedeckten Haut, oberflächliche, nicht blutende Kratzer durch ein Tier, Belecken der nicht intakten Haut	Kontakt mit der Impfflüssigkeit eines beschädigten Impfstoffköders mit nicht intakter Haut	Impfung
III	Jegliche Bissverletzung oder Kratzwunden, Kontamination von Schleimhäuten mit Speichel (z. B. durch Lecken, Spritzer)	Kontamination von Schleimhäuten und frischen Hautverletzungen mit der Impfflüssigkeit eines beschädigten Impfstoffköders	Impfung und einmalig simultan mit der ersten Impfung passive Immunisierung mit Tollwut-Immunglobulin (20 IE / kg Körpergewicht)

Tab. 1: Indikationen für eine postexpositionelle Tollwut-Immunprophylaxe

Die einzelnen Impfungen und die Gabe von Tollwut-Immunglobulin sind sorgfältig zu dokumentieren.

Ein Tier, welches bei einem Menschen eine Verletzung verursacht hat, ist dann nicht ansteckungsverdächtig, wenn es sich ausschließlich in einem tollwutfreien Gebiet aufgehalten hat, regelmäßig gegen Tollwut geimpft wurde oder ein Tierarzt bescheinigen kann, dass klinisch kein Verdacht auf Tollwut besteht. Ob ein Gebiet amtlich frei von Tollwut eingestuft ist, kann durch umgehende Nachfrage beim örtlichen Veterinäramt in Erfahrung gebracht werden. Ist eine Exposition durch ein ansteckungsverdächtiges, aber bekanntes Tier erfolgt, sollte dieses zur Beobachtung 10 Tage isoliert werden und parallel dazu die Impfung begonnen werden. Ein infiziertes Tier entwickelt in dieser Zeit typische Tollwutsymptome. Sollten keine Symptome auftreten, können weitere Impfungen bei der exponierten Person eingestellt werden. Allerdings gilt diese „10-Tage-Regel“ nur für eine Exposition durch Hunde und Katzen. Bei anderen Spezies können die Zeiträume bis zum Ausbruch von Tollwutsymptomen we-



sentlich länger sein. Bei einer Verletzung durch ein ansteckungsverdächtiges Tier ist in Anbetracht des tödlichen Ausgangs dieser Krankheit grundsätzlich so schnell wie möglich nach der Verletzung eine Postexpositionsprophylaxe (s. Tab. 1) durchzuführen. Eine **indizierte** Postexpositionsprophylaxe sollte aber **immer** durchgeführt werden, unabhängig von der Zeit, die seit der Verletzung verstrichen ist.

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

Besteht ein Verdacht auf Kontakt mit tollwütigen oder tollwutverdächtigen Tieren, ist umgehend das Gesundheitsamt zu verständigen. Der Verdacht auf eine Tollwuterkrankung beim Menschen erfordert eine sofortige stationäre Einweisung und Betreuung des Patienten unter intensivmedizinischen Bedingungen.

Kontaktpersonen mit Wunden, bei denen der Verdacht einer Kontamination mit dem Speichel von erkrankten Personen bestand, sollten umgehend immunisiert werden.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Deutschland ist gegenwärtig nahezu frei von Tollwut bei Wild- und Haustieren, so dass die Gefahr von Ausbrüchen momentan nur sehr gering ist. Es sollte jedoch beachtet werden, dass Expositionen von Menschen mit potenziell Tollwut-positiven Fledermäusen zwar Einzelereignisse darstellen, aber auch in Deutschland vorkommen und dann unmittelbare Schutzmaßnahmen erfordern.

Ein Tollwutausbruch hat Kontroll- und Bekämpfungsmaßnahmen der Veterinärbehörden zur Folge.

Falldefinition für Gesundheitsämter: Die vom RKI für Rabiesvirus, Lyssa-Virus (Tollwut) verfasste Falldefinition für Gesundheitsämter kann im Internet unter:

www.rki.de/INFEKT/IFSG/IFSG/FALLDEF_HTM eingesehen werden.

Den Gesundheitsämtern liegen die Falldefinitionen des RKI als Broschüre vor. Diese kann durch Einsendung eines mit 2,20 Euro frankierten und rückadressierten DinA4-Umschlags an folgende Adresse kostenfrei bestellt werden: Robert Koch-Institut, Abt. für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Surveillance, Seestr. 10, 13353 Berlin, Stichwort „Falldefinitionen“.

Meldepflicht

Nach § 6 IfSG besteht eine namentliche Meldepflicht für die Verletzung eines Menschen durch ein tollwutkrankes, -verdächtiges oder –ansteckungsverdächtiges Tier sowie die Berührung eines solchen Tieres oder Tierkörpers.

Entsprechend § 7 IfSG ist der direkte oder indirekte Nachweis des Rabiesvirus meldepflichtig.



Beratung und Spezialdiagnostik

► Konsiliarlaboratorium für Tollwut

Universitätsklinikum Essen

Institut für Virologie

Hufeland 55

45122 Essen

Ansprechpartner: Herr PD Dr. R. S. Roß / Herr Prof. Dr. M. Roggendorf

Tel.: 0201 / 723 – 3561 / 3550

Fax: 0201 / 723 – 5929

E-Mail: stefan.ross@uni-essen.de

E-Mail: roggendorf@uni-essen.de

Leistungsangebot:

Nachweis von Rabiesvirus-RNA mittels RT-PCR;

Nachweis von Antikörpern im Neutralisationstest;

Beratung zur prä- und postexpositionellen Prophylaxe und bei Reisen in Tollwut-endemiegebiete.

► Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit Institut für Epidemiologie. Nationales und O.I.E. Referenzlabor für Tollwut. WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research

Ansprechpartner: Dr. Thomas Müller

Seestr. 55

16868 Wusterhausen

Tel.: 033979-80-186

Fax: 033979-80-200

E-Mail: thomas.mueller@wus.bfav.de

**Leistungsangebot:**

Nachweis von Rabiesvirus mittels FAT, Zellkultur;
Nachweis von Rabiesvirus-RNA mittels RT-PCR;
Nachweis von Antikörpern im Neutralisationstest;
Charakterisierung von Rabiesvirusisolaten mittels monoklonaler Antikörper und Sequenzierung;
Epidemiologische Daten zum Vorkommen von Tollwut in Europa.

Ausgewählte Informationsquellen

1. Tropenmedizin in Klinik und Praxis: 164 Tabellen / hrsg. von Werner Lang und Thomas Löscher. Mit Beitr. von M. Alexander.- 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. – Stuttgart; New York; Thieme 2000, S. 389–397
2. Chin J (ed): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association, 2000, . 411-419
3. RKI: Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2004. Epid Bull 2004; 30: 235–250
4. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2004; 47:165-206 Springer-Verlag 2004 (im Internet: <http://www.rki.de>)
5. RKI: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2003. Berlin, 2004, S. 50–53
6. RKI: Tollwut: Erstmals ohne Postexpositionsprophylaxe überlebt. Epid Bull 2005; 3: 201–202
7. RKI: Fledermaustollwut – Infektionsgefahr auch in Deutschland. Epid Bull 2003; 26: 17
8. RKI: Tollwut – ein Erkrankungsfall nach Indienaufenthalt. Epid Bull 2004; 42: 362–363
9. RKI: Tollwutrisiko auf Reisen. Epid Bull 1999; 6: 35–36
10. RKI: Vorgehen nach Kontakt mit der Impfflüssigkeit eines Tollwut-Impfköders. Epid Bull 1998; 24: 17
11. RKI: Tollwuterkrankung nach Aufenthalt in Sri Lanka. Epid Bull 1996; 23: 156
12. Schönfeld C, Burchardt GD, Dittmann S. et al: Konsensuspapier zur Tollwutimpfung für Reisende. MMW Fortschr Med 2003; 145: 125–129
13. Falldefinition Tollwut des FLI. FLI: Merkblatt Fledermäuse – Artenschutz und Tollwut.
14. Tollwut – Gefahr für Mensch und Tier/Bätza, H.-J., 18. überarb. Aufl., ISBN 3-8308-0450-4 AID
15. Rabies. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en>
16. Rabies. <http://www.who-rabies-bulletin.org>
17. Rabies. <http://globalatlas.who.int/globalatlas/interactivemap/rabies>

Hinweise zur Reihe „Ratgeber Infektionskrankheiten“ bitten wir an das RKI, Abteilung Infektionsepidemiologie (Tel.: 0 18 88.7 54-33 12, Fax: 0 18 88. 7 54-35 33) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.