

**Herausforderungen der
Tollwut-Postexpositionsprophylaxe
in Deutschland**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Pauline Meyerhoff

aus Celle

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD. Dr. Carolynne Schwarze-Zander
2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.02.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I - Allgemeine Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	9
1.4	Diskussion	14
1.5	Zusammenfassung	19
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	20
2.	Veröffentlichung	23
	Abstract	25
	Introduction	26
	Methods	27
	Results	28
	Discussion	30
	References	33
	Abbildungen	35
3.	Danksagung	38

Abkürzungsverzeichnis

IG	Immunglobulin
Tollwut-PEP	Tollwut Postexpositionsprophylaxe
RKI	Robert-Koch-Institut

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Tollwut ist eine durch Impfung vermeidbare, zoonotische Viruskrankung, die auf der ganzen Welt weit verbreitet ist und durch Lyssaviren der Familie Rhabdoviridae verursacht wird und alle Säugetiere einschließlich des Menschen betreffen kann. Tollwut ist weltweit für mehr als 59.000 Todesfälle beim Menschen verantwortlich und kommt auf allen Kontinenten außer der Antarktis vor. Mit etwa 95% treten die meisten Fälle in Asien und Afrika auf und etwa 40% der Fälle treten bei Kindern < 15 Jahren auf (Hampson et al., 2015; WHO, 2022). Die Infektion erfolgt in der Regel nach einem tiefen Biss oder Kratzer von einem Tollwut-infizierten Tier. Die Übertragung auf den Menschen durch tollwütige Hunde macht bis zu 99 % der Fälle aus (World Health Organization, 30.09.2020a). Demgegenüber sind Fledermäuse heute die Hauptquelle für den Tod von Menschen durch Tollwut in Amerika. Denn durch Impfkampagnen konnte die von Hunden vermittelte Übertragung in dieser Region größtenteils durchbrochen werden. Auch in Australien und Westeuropa ist die Fledermaustollwut eine aufkommende Bedrohung für das Gesundheitssystem. Tollwut assoziierte Todesfälle beim Menschen nach Exposition gegenüber Füchsen, Waschbären, Stinktieren, Schakalen, Mungos und anderen wilden fleischfressenden Wirtsarten sind sehr selten (World Health Organization, 30.09.2020a). Dass Bisse von Nagetieren Tollwut übertragen, ist nicht bekannt. Tollwut zählt zu den vernachlässigten Tropenkrankheiten (Neglected Tropical Diseases, NTD), von denen vor allem ärmere und gefährdete Bevölkerungsgruppen betroffen sind, die in abgelegenen ländlichen Gebieten leben (WHO, 2022). Denn obwohl es wirksame Humanimpfstoffe und Immunglobuline gibt, sind sie für die Betroffenen, von denen ungefähr 80% in ländlichen Gebieten leben, oft nicht problemlos verfügbar (WHO, 2022).

Neben der Übertragung durch einen Biss, ist eine Übertragung auch möglich, wenn Speichel infizierter Tiere in direkten Kontakt mit menschlicher Schleimhaut oder frischen Hautwunden kommt. Die Übertragung der Tollwut durch Inhalation von virushaltigen Aerosolen oder durch Transplantation infizierter Organe wird beschrieben, ist allerdings äußerst selten. Eine Übertragung auf den Menschen durch den Verzehr von rohem Fleisch oder Milch infizierter Tiere ist theoretisch möglich, wurde aber nie bestätigt. Gleiches gilt für die

Übertragung von Mensch zu Mensch durch Bisse oder Speichel (WHO, 2021). In der EU haben die meisten Mitgliedstaaten seit Jahrzehnten keine autochthonen Fälle mehr gesehen und es werden nur wenige Fälle von Tollwut beim Menschen pro Jahr gemeldet. Wie das Wiederauftreten der Tollwut in Norditalien in den Jahren 2008-2011 und Griechenland in den Jahren 2012-2013 zeigt, ist ein hohes Bewusstsein über die Gefahr und Übertragung in Europa jedoch nach wie vor angebracht (Tsiodras et al., 2013). In den Jahren von 2014 - 2018 wurden in Europa allerdings nur 6 Reise-assoziierte Fälle von Tollwut gemeldet (European Centre for Disease Prevention and Control, 2019a). Bisse in Europa stammen normalerweise von Füchsen, streunenden Hunden und Marderhunden. Fledermäuse können European Bat Lyssaviren 1 und 2 (EBLV-1 und EBLV-2) tragen und Tollwut auf Menschen und andere Säugetiere übertragen (European Centre for Disease Prevention and Control, 2019a). Deutschland gehört zu den Ländern in Europa, in denen durch systematische Bekämpfungsmaßnahmen, vor allem durch die orale Immunisierung der Füchse, die terrestrische Tollwut eliminiert werden konnte. 2006 wurde der letzte Fall von terrestrischer Tollwut in Deutschland bei einem Fuchs festgestellt. Heute gilt Deutschland offiziell als frei von terrestrischer Tollwut. In Deutschland kann Tollwut lediglich durch Fledermäuse auf den Menschen übertragen werden und darüber hinaus besteht nur die Gefahr einer Ansteckung im Ausland (RKI, November 2020). In Deutschland wurde 2004 von einer Tollwut-Übertragung durch die Transplantation von Organen berichtet, als 3 von 6 Empfängern von Hornhaut bzw. festen Organen Tollwut entwickelten (Maier et al., 2010). Der letzte Tollwutfall bei einem Menschen in Deutschland ereignete sich 2007 bei einem Mann, der sich in Marokko durch den Biss eines infizierten Hundes angesteckt hatte (RKI, November 2020).

Tollwut ist heute vollständig durch Impfung vermeidbar. Jedes Jahr erhalten mehr als 29 Millionen Menschen weltweit eine Impfung nach einem Biss. Dadurch werden schätzungsweise Hunderttausende von Tollwuttodesfällen pro Jahr verhindert (WHO, 2022). Die kostengünstigste Strategie zur Prävention von Tollwut beim Menschen ist das Impfen von Hunden, da es Todesfälle reduziert, die auf hundevermittelte Tollwut zurückzuführen sind. Gleichzeitig reduziert die Impfung von Hunden die Notwendigkeit einer Postexpositionsprophylaxe (PEP) als Teil der Behandlung von Hundebisspatienten (WHO, 2021). Eine wesentliche Erweiterung eines Tollwutimpfprogramms ist die Aufklärung über das Verhalten von Hunden und die Bissprävention für Kinder und Erwachsene und kann sowohl das

Auftreten von Tollwut beim Menschen als auch die finanzielle Belastung durch die Behandlung von Hundebissen verringern. Die Sensibilisierung für die Tollwutprävention und -kontrolle auf Gemeindeebene umfasst im besten Fall Aufklärung und Informationen über verantwortungsvolle Haustierhaltung, wie man Hundebisse verhindert und sofortige Pflegemaßnahmen nach einem Biss. Der gleiche Impfstoff wird verwendet, um Menschen vor oder nach einer Tollwut-Exposition zu immunisieren. Für Menschen in Hochrisikoberufen wird eine Impfung vor Exposition empfohlen. Eine Präexpositionsimpfung kann ebenfalls für Reisende in Risikogebiete indiziert sein (WHO, 2021). Aktive und passive Impfung möglichst kurz nach der Exposition können die Krankheit ebenfalls verhindern. Das Robert-Koch-Institut (RKI) empfiehlt in Abhängigkeit des Expositionsgrades eine Postexpositionsprophylaxe bestehend aus ausgiebigem Waschen und ggf. einer Tollwut-PEP. Die Tollwut-PEP sollte nach den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verabreicht werden, welche die 5-Dosen-Therapie nach Essen (1-1-1-1-1), an den Tagen 0-3-7-14-28 oder die 4-Dosen nach Zagreb Therapie (2-1-1) an den Tagen 0-0-7-21 umfasst (RKI, November 2020). Die 2018 aktualisierten WHO Richtlinien empfehlen ein 4-Dosen-„Essen“-Schema an den Tagen 0-3-7 und zwischen 14-28 Tagen anstelle des 5-Dosen-Schemas (RKI, November 2020) Die aktualisierten WHO-Leitlinien wurden jedoch nicht in die RKI-Richtlinien übernommen. Für die klinische Praxis in deutschen Krankenhäusern bleiben die RKI-Richtlinien Standard. Bei einer vollständigen Immunisierung vor der Exposition sind für die Tollwut-PEP nur 2 aktive intramuskuläre Impfungen an den Tagen 0 und 3 erforderlich (RKI, November 2020). Die RKI-Leitlinien in Deutschland richten sich nach den Tollwut-PEP-Leitlinien der WHO und empfehlen immer dann eine Tollwut-PEP durchzuführen, wenn der Verdacht einer Exposition nicht ausgeschlossen werden kann (RKI, November 2020). Das RKI teilt die Tollwutexposition in drei Expositionsgrade ein.

Tab. 1: Expositionsgrade der Tollwutexposition

Grad der Exposition	Art der Exposition	Postexpositionelle Immunprophylaxe	
		Nicht oder nur unvollständig vorgeimpfte Personen	Vollständig grundimmunisierte Personen
I	Kontakt mit intakter Haut	Keine Impfung	Keine Impfung

II	Oberflächlicher Kontakt mit nicht intakter Haut	Aktive Immunisierung	Aktive Impfungen an den Tagen 0 und 3
III	Kontakt mit verletzter Haut/transdermaler Kontakt	Aktive und passive Immunisierung	Aktive Impfungen an den Tagen 0 und 3

(RKI, November 2020)

Falls ein Patient einem Fledermausbiss ausgesetzt war, muss immer eine Tollwut-PEP durchgeführt werden (RKI, November 2020). Zur aktiven Immunisierung stehen in Deutschland zwei Impfstoffe zur Verfügung. Die passive Immunisierung mit Tollwut-IG wird - wenn angezeigt - gleichzeitig mit der ersten aktiven Impfung verabreicht. Es sollte möglichst viel in und um die Wunde verabreicht werden. Der Rest sollte an einer entfernten Stelle intramuskulär injiziert werden (RKI, November 2020). Auch in Zweifelsfällen sollte wegen des tödlichen Verlaufs einer Tollwutinfektion immer schnellstmöglich eine Tollwut-PEP durchgeführt werden, unabhängig von der bereits verstrichenen Zeit (RKI, November 2020). Die Schutzrate der Tollwut-PEP liegt bei nahezu 100 %, wenn sie so schnell wie möglich nach der Exposition durchgeführt wird und die Richtlinien befolgt werden. Die weitere Behandlung sollte eine Antibiotikatherapie und eine Tetanusprophylaxe umfassen.

Ziel unserer Studie war es, die demografischen Merkmale von Patienten unter Tollwut-PEP, das gewählte Regime, die Einhaltung dieses Regimes und die Dokumentation der Wundversorgung und Tetanusprophylaxe an einem deutschen Universitätsklinikum zu ermitteln (Meyerhoff et al., 2021).

1.2 Material und Methoden

In dieser Arbeit analysierten wir retrospektiv Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2013 und dem 30. Juni 2019 am Universitätsklinikum Bonn eine Tollwut-PEP erhielten. Patienten unter 18 Jahre wurden in der pädiatrischen Abteilung behandelt, Patienten, die 18 Jahre oder älter waren, wurden in der Notaufnahme entweder von der internistischen Abteilung mit Spezialisierung für Infektionskrankheiten oder der chirurgischen Abteilung behandelt (Meyerhoff et al., 2021).

Aus einer elektronischen Datenbank ermittelten wir die demografischen und klinischen Informationen der Patienten und analysierten die Durchführung der Tollwut-PEP. Dabei lag der Schwerpunkt auf der RKI-Expositionskategorie, der Art des ausgesetzten Tieres, sowie dem Land und dem Expositionsgrund (touristisch, lokal, beruflich). Darüber hinaus wurden klinische Befunde, Zeit zwischen Exposition und Tollwut-PEP, Tollwut-PEP-Schema und Tetanus-Impfung dokumentiert (Meyerhoff et al., 2021).

Die Studie wurde nach den ethischen Prinzipien für medizinische Forschung der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (Lfd.Nr. 200/20).

1.3 Ergebnisse

Insgesamt 90 Patienten erhielten vom 1. Januar 2013 bis 30. Juni 2019 in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Bonn eine Tollwut-PEP, das entspricht 12,86 Patienten pro Jahr. Die Mehrheit der Patienten waren Frauen (53 %, n=48) und 47 % (n=42) waren Männer. Die Patienten stellten sich im Median 1,5 Tage (IQR: 6 Tage) nach dem Tierbiss vor. Durchschnittlich waren die Patienten 34 Jahre alt (IQR: 24 Jahre), 9 % (n=8) waren jünger als 18 Jahre. In zehn Fällen (11 %) wurden gleichzeitig Impfstoff und Tollwut-IG ohne Indikation für eine Tollwut-PEP verabreicht. Alle diese Patienten stellten sich nach Tierbissen in Deutschland vor: Füchse (n=3), Eichhörnchen (n=2), Marder (n=2), Fledermaus (n=1; Expositionskategorie I), Siebenschläfer (n=1) und eine Hauskatze (n=1). In der folgenden Analyse wurden diese Fälle nicht mehr berücksichtigt (Meyerhoff et al., 2021).

Die Mehrheit (68 %, n=54) der Tierbisse ereignete sich während touristischen Auslandsreisen, wobei sich die Reisenden im Median 6,5 Tage (IQR: 8 Tage) nach dem Tierbiss präsentierten. Die meisten Reisenden erlebten Tollwutrisikokontakte mit Hunden (52 %), andere Tiere waren Katzen (28 %), Affen (15 %) und Fledermäuse (2 %) (Informationen fehlen für n=2) (Abbildung 1) (Meyerhoff et al., 2021).

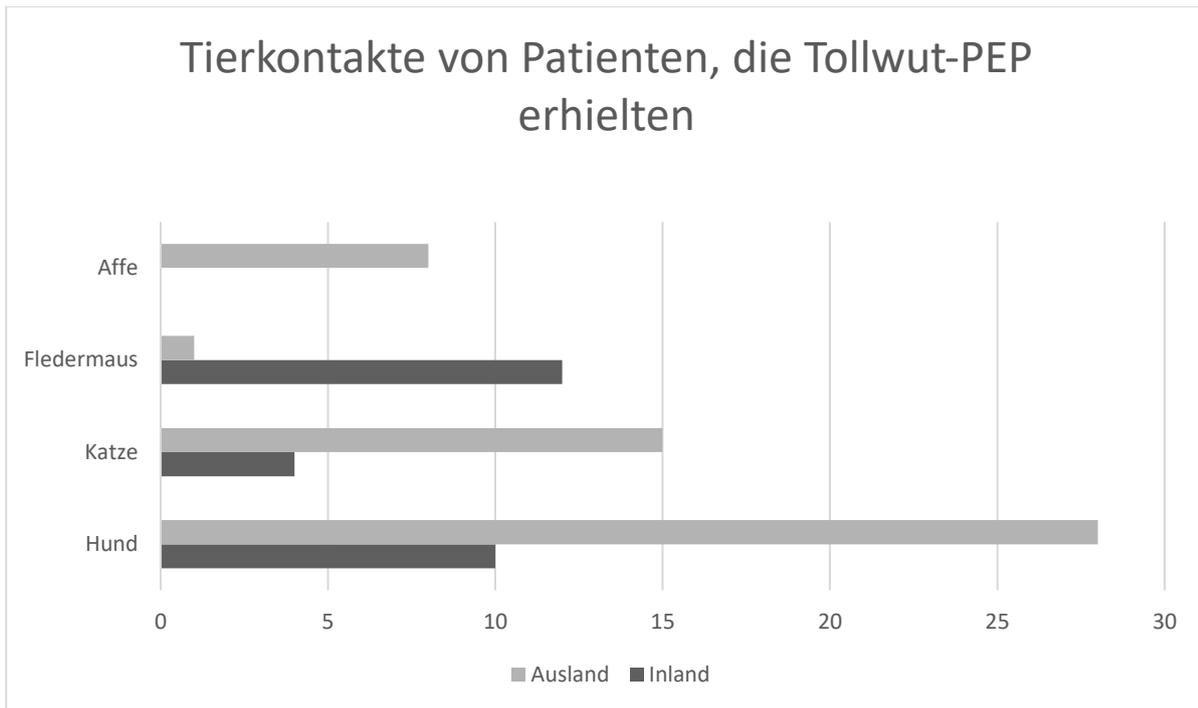


Abb. 1: Tierkontakte von Patienten, die Tollwut-PEP erhielten (Meyerhoff et al., 2021)

Die meisten Auslandsreisenden (37 %) kehrten aus Asien zurück, 19 % aus Afrika, 1 % aus Südeuropa, 15 % aus Osteuropa, 11 % aus Südamerika und 4 % aus Mitteleuropa (Reiseziel fehlt für n=2). Vier Reisende, die man einer Grad-II-Exposition zuordnen konnte, erhielten den Impfstoff leitliniengerecht. Zwei von den vier Reisenden erhielten auch Tollwut-IG, das nach aktueller Leitlinie des RKI überflüssig war. Eine Exposition des Grades III wurde bei 50 Reisenden festgestellt, wobei 40 Patienten (80 %) gleichzeitig Impfung und Tollwut-IG erhielten, während 9 Patienten (18 %) nur geimpft wurden und ein Patient bereits eine vorherige Tollwutimpfung besaß und daher nur geimpft wurde. Die Mehrheit (n=31) der Patienten erhielt das Essener Schema, nur drei Patienten wurden nach dem Zagreber Schema geimpft (Abbildung 2) (Meyerhoff et al., 2021).

Tab. 2: Tollwut-PEP nach Tierbissen innerhalb und außerhalb Deutschlands

80 Pat. mit Indikation		26 Pat. in Deutschland			54 Pat. außerhalb Deutschlands			13 Pat. beginnen die Tollwut-PEP außerhalb Deutschlands					
Expositionsland		26 Pat. beginnen die Tollwut-PEP in Deutschland			41 Pat. beginnen die Tollwut-PEP in Deutschland			13 Pat. beginnen die Tollwut-PEP außerhalb Deutschlands					
Land der ersten Tollwut-PEP		II			III			II			III		
Expositionsgrad		n=1	n=25	n=2	n=39	n=2	n=2	n=2	n=11				
Aktive Impfung allein		n=1	n=3	n=1	n=7	n=1	n=1	n=1	n=2				
Essen		1			5				2				
Zagreb					1								
Gemischt				1									
Unbekannt			2		1		1						
Tollwut-IG+ Impfung			n=21	n=1	n=31	n=1	n=1	n=1	n=9				
Essen			18	1	19				4				
Zagreb			1		2								
Gemischt			1		5				4				
Unbekannt			1		5			1	1				
Impfung bei Grundimmunisierten			n=1+Tollwut - IG										
					n=1								

Das Vorgehen bei zehn Auslandsreisenden konnte keinem Regime zugeordnet werden (Angaben fehlen bei n=9), ein Patient wurde zuvor immunisiert und erhielt leitlinienkonform 2 Impfdosen an den Tagen 0 und 3. Insgesamt 13 Patienten (n= 2 Grad II, n=11

Grad III) hatten die Tollwut-PEP in der Urlaubsdestination begonnen (Meyerhoff et al., 2021).

Insgesamt ereigneten sich bei 26 Patienten (33 %) Tierbisse in Deutschland, die sich im Median 1 Tag (IQR: 1 Tag) nach dem Tierbiss vorstellten. Der Großteil der Expositionen in Deutschland ereignete sich im Kontakt mit Fledermäusen (46 %), aber auch in 3 % mit Hunden und in 15 % mit Katzen unbekannter Herkunft (siehe Abbildung 1). Gemäß der Expositionskategorie handelte es sich bei einem Patienten um eine Exposition des Grades II, der korrekt nach dem Essener Schema geimpft wurde. Nach Grad-III-Expositionen erhielten 84% der Patienten gleichzeitig Impfstoff und Tollwut-IG, während 12 % der Patienten nur Impfstoff erhielten und ein Patient trotz vorheriger Tollwutimpfung Impfstoff und Tollwut-IG erhielt. Die Mehrheit (76 %, n=19) der Patienten mit einheimischer Tollwut-Exposition des Grades III erhielt das Essener Impfschema, nur ein Patient (4 %) wurde nach dem Zagreber Schema geimpft (siehe Abbildung 2). Das Schema eines Patienten (4 %) konnte keinem der beiden Schemata zugeordnet werden, ein Patient (4 %) wurde bereits zuvor geimpft und erhielt zwei Impfstoffdosen an den Tagen 0 und 3 plus Tollwut-IG, was nicht nötig war (Informationen fehlen für n=3) (Meyerhoff et al., 2021).

Bei 51 % (n=41/80) aller Patienten, die eine Tollwut-PEP erhielten, wurden Abweichungen von den Tollwut-PEP-Leitlinien festgestellt. In 20 Fällen (25 %) wurde die Verabreichung von Tollwut-IG um den Biss herum korrekt durchgeführt. In 24 Fällen (30 %) wich die Stelle der Tollwut-IG-Verabreichung von den Leitlinien ab, da das Tollwut-IG nicht um die Bissstelle herum infiltriert, sondern nur intramuskulär verabreicht wurde. In 20 Fällen (25 %) war die Dokumentation der Stelle, an der das Tollwut-IG verabreicht wurde, unvollständig. Zwölf Patienten (15 %) mit einer Exposition der Kategorie III erhielten fälschlicherweise nur den Impfstoff und nicht gleichzeitig Impfstoff und Tollwut-IG. Diese Patienten hatten keine Tollwutimpfung in der Vorgeschichte. Sieben Patienten wurden von Hunden gebissen, 5 Patienten von Katzen. Die Expositionsländer waren die Türkei (n=3), Deutschland (n=3), Brasilien (n=1), Kuba (n=1), Lettland (n=1), Sri Lanka (n=1), Tansania (n=1) und Thailand (n=1). Zwischen Patienten, die von Spezialisten für Infektionskrankheiten behandelt wurden und solchen, die chirurgisch oder pädiatrisch behandelt wurden, gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Abweichen von der RKI-Leitlinie. Das Essener und das Zagreber Impfschema wurden bei 51 (64 %) bzw. 4 Patienten

(5 %) korrekt befolgt (bei n=12 fehlten Angaben). Zwei Patienten wurden nicht nach dem Essener/Zagreber-Schema geimpft, da sie eine Tollwutimpfung in der Vorgeschichte hatten und an Tag 0 und 3 korrekt geimpft wurden. Eine Abweichung vom gewählten Impfschema stellten wir bei 14 % (n=11/80) der Patienten fest. Von diesen erhielten fünf Patienten, die nach dem Essener Schema geimpft wurden, ihre fünfte Impfung an Tag 21 anstelle Tag 28. Darüber hinaus kam es bei einem Patienten zu falschen Abständen im Impfschema und bei fünf Patienten war der Impfzyklus unvollständig (Meyerhoff et al., 2021).

Zwanzig Patienten (25 %) verfügten über eine ausreichende Tetanusimpfung vor dem Tierbiss, 5 Patienten (6 %) wurden gleichzeitig mit der Tollwut-PEP in unserer Universitätsklinik geimpft und 5 Patienten (6 %) waren nach der Exposition noch im Ausland geimpft worden. Bei 50 Patienten (63 %) fehlte eine Dokumentation des Tetanus-Impfstatus.

Eine umfassende Wundreinigung gemäß den Tollwut-PEP-Leitlinien wurde in 23 Fällen (29 %) durchgeführt und dokumentiert, in 10 Fällen (13 %) davon ≥ 3 Tage nach dem Biss. Bei 11 Patienten (14 %) stellten wir eine Abweichung von den Leitlinien fest, da keine Wundreinigung durchgeführt wurde. Bei 46 Patienten (58 %) fehlte die Dokumentation der Wundreinigung (Meyerhoff et al., 2021).

1.4 Diskussion

In unserer Studie analysierten wir für einen Zeitraum von 6 Jahren epidemiologische Merkmale von Patienten, die eine Tollwut-PEP in einem großen deutschen Universitätsklinikum erhielten. Wir fanden in unserer Studie Herausforderungen im Zusammenhang mit dem vollständigen Durchführen der Impfung, der Injektionsstelle des Tollwut-IG, der Indikation der Tollwut-PEP und der konsequenten Dokumentation der Wundversorgung und Tetanusprophylaxe (Meyerhoff et al., 2021). Die Einhaltung der Tollwut-PEP-Richtlinien der WHO durch Patienten und medizinisches Fachpersonal ist existentiell nach einer vermuteten Tollwutexposition, um die Todesfälle durch Tollwut zu verringern (World Health Organization, 30.09.2020a; WHO, 2020b).

In unserer Studie gab es einen Anteil von 14 % an Patienten mit Tollwut-PEP, die ihr Impfschema nicht korrekt erhielten. Dies ließ sich hauptsächlich auf Abweichungen vom Impfschema (8 %) und verpasste Impfungen (6 %) zurückführen. Bei 15 % der Patienten wurde trotz einer WHO Grad III Exposition allein eine Impfung, statt gleichzeitiger Impfung und Tollwut-IG-Gabe durchgeführt. Dies lässt sich nicht mit einem fehlenden Zugang zu Tollwut-IG erklären, da es in Deutschland eine flächendeckende Verfügbarkeit von Tollwut-IG durch Notfalldepots gibt. Bei 30 % der Patienten wurde Tollwut-IG nicht leitliniengerecht um die Wunde herum appliziert, sondern nur intramuskulär in den Deltoideus Muskel injiziert. Da in unserer Studie nur 12,86 Patienten die Tollwut-PEP pro Jahr erhielten, können diese Vorkommnisse durch die Seltenheit dieser Behandlung erklärt werden (Meyerhoff et al., 2021).

Diese Abweichungen stellten wir fest, obwohl sich bereits um Vereinfachungen mit leicht zugänglicher, kostenloser Impfung bemüht wurde. In der Literatur variieren die Raten der Impfungen, die vollständig durchgeführt werden, erheblich zwischen den Ländern (16,3-92 %) und werden durch die kostenlose Bereitstellung der Tollwut-PEP und die leicht zugänglichen Impfzentren positiv beeinflusst (Meyerhoff et al., 2021; Tarantola et al., 2018). In der Vergangenheit wurden bereits Bemühungen unternommen, die Tollwut-PEP zu erleichtern und das Regime „bequemer“ zu machen, indem die Anzahl der Impfdosen und Arztbesuche reduziert wurde (Meyerhoff et al., 2021; Rupprecht et al., 2010). Insbesondere in endemischen Regionen mit niedrigem Einkommen haben sich intradermale (ID) Impfschemata als kostengünstiger erwiesen als intramuskuläre (IM) (Meyerhoff et al., 2021).

Die Einhaltung der Tollwut-PEP-Richtlinien ist entscheidend für die Reduzierung der Mortalität durch Tollwut. Daher legen unsere Ergebnisse nahe, dass weitere Anstrengungen nötig sind, um ärztliches Personal und Patienten aufzuklären. In Einrichtungen, die Tollwut-PEP vertreiben, sollten regelmäßige Auffrischungsschulungen für medizinisches Fachpersonal durchgeführt werden, um das leitliniengerechte Behandeln zu fördern. Bei Patienten, die in Ländern mit niedrigem Tollwut-Risiko leben, kann darüber hinaus eine fehlende Risikowahrnehmung vorliegen, was Abweichungen und niedrige PEP-Abschlussraten erklären kann. Möglicherweise wurden die Patienten durch ein falsches Si-

cherheitsgefühl in die Irre geführt, nachdem sie die Anfangsdosis von Impfstoff und Tollwut-IG erhalten hatten. Angesichts der suboptimalen PEP-Abschlussraten unserer Studie untersuchten wir, ob einer der Patienten aus unserer Studie aufgrund mangelnder Adhärenz verstarb. Mit Hilfe des nationalen Tollwut-Überwachungs-Systems des RKI fanden wir während unseres Beobachtungszeitraums keinen dokumentierten Tollwuttod (vorausgesetzt, kein Patient zog in ein anderes Land) (Meyerhoff et al., 2021; RKI, November 2020).

Deutschland gilt offiziell als frei von terrestrischer Tollwut und so besteht aktuell in Deutschland die größte Gefahr durch eine Übertragung der Lyssaviren von Fledermäusen auf den Menschen (RKI, November 2020). Daher überraschte die relativ hohe Zahl der Tollwut-PEP nach Tierbissen in Deutschland und war meist darauf zurückzuführen, dass die Herkunft des Tieres unbekannt war. Dies könnte erklären, warum in Deutschland nach Hundebissen des Grades III kein Tollwut-IG verabreicht wurde, da die behandelnden Ärzte das Tollwutrisiko möglicherweise als gering einschätzten (Meyerhoff et al., 2021).

Nur eine geringe Zahl (24 %) der Auslandsreisenden erhielt oder begann am Urlaubsort eine Tollwut-PEP, was zu einer Verzögerung des Beginns der Tollwut-PEP führte (Meyerhoff et al., 2021). Dies lässt sich auch in neueren Studien finden, die zeigen, dass nur 5-20 % der Reisenden im Land der Exposition ein Tollwut-IG erhielten, obwohl dies angezeigt war (Carroll et al., 2012; Gautret et al., 2018b; Gautret et al., 2008; Meyerhoff et al., 2021). Dies kann jedoch auf viele Faktoren zurückzuführen sein und möglicherweise durch die weltweit begrenzte Verfügbarkeit der Tollwut-PEP in diesen Ländern bedingt sein (Abela-Ridder et al., 2016; Jentes et al., 2014; Meyerhoff et al., 2021). Weiterhin könnte erschwerend hinzukommen, dass internationale Reisende nur unzureichend über die Indikation zur Tollwut-PEP nach Tierbissen informiert sind, wie man auch in unserer Studie sehen konnte. Mehr als 90 % der internationalen Reisenden in unserer Studie hatten vor ihrer Reise keine Tollwutimpfung erhalten (Meyerhoff et al., 2021). Aufgrund der unvorhersehbaren Verfügbarkeit von Tollwut-IG und Impfstoff im Ausland, sollte man sich darauf nicht verlassen. Stattdessen gilt es, allen Reisenden, insbesondere in Asien und Afrika, zu ermutigen, sich vor Ausreise vollständig impfen zu lassen (Jentes et al., 2013; Meyerhoff et al., 2021).

Die geschätzte Inzidenz potenzieller Tollwutexpositionen, die eine Tollwut-PEP erfordern, beträgt bei internationalen Reisenden 0,4 pro 1000 pro Aufenthaltsmonat (Gautret und Parola, 2012). Es ist wahrscheinlich, dass dies in den letzten Jahren aufgrund der größeren Vielfalt der Reiseziele und der Anzahl internationaler Reisender zugenommen hat (Gautret et al., 2015). Unsere Studie reiht sich in frühere Studienergebnisse ein, die von der größten Häufung an Tollwutexpositionen bei Touristen in Asien berichten (Meyerhoff et al., 2021).

Die WHO hat die Empfehlung für den Impfstoff auf zwei Dosen an Tag 0 und 7 reduziert, nachdem mehrere Studien eine ähnliche Immunität im Vergleich zu 3-Dosen-Schemata gezeigt haben (World Health Organization, 30.09.2020a). Indem die Anzahl der Dosen und der Zeiträume für die Impfung verringert werden, soll eine höhere Durchimpfungsrate bei Reisenden erreicht werden (Meyerhoff et al., 2021).

Laut der Tollwut-PEP-Leitlinien trägt auch eine gründliche Wundreinigung, sowie das Überprüfen und gegebenenfalls Auffrischen der Tetanus-Impfung zu einem erfolgreichen Behandlungsergebnis bei (RKI, November 2020). Ausgiebiges Waschen der Wunden wurde nur bei 29 % der Patienten und ein vorhandener Tetanus-Status nur bei 37 % der Patienten dokumentiert (Meyerhoff et al., 2021). Die RKI-Leitlinien empfehlen eine Tetanusprophylaxe unabhängig von der Art des Tierbisses. Die niedrige Dokumentationsrate kann also nicht durch die Anzahl der Fledermausbisse in unserer Studie erklärt werden, bei denen die Notwendigkeit einer Tetanusimpfung fraglich sein könnte (Meyerhoff et al., 2021; RKI, November 2020). Um das Erfüllen der Tollwut-PEP-Leitlinien zu erleichtern, wäre die Einführung standardisierter Arbeitsabläufe für die Tollwut-PEP in den Notaufnahmen der Einrichtungen, die Tollwut-PEP verabreichen, hilfreich (Meyerhoff et al., 2021).

Diese Studie hat Einschränkungen. Da dies eine Studie an einem einzigen Universitätsklinikum war, sind unsere Ergebnisse möglicherweise nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung in Deutschland. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, so dass unsere Analyse von der elektronischen Dokumentation abhängig war und z.B. die Befragung des Patienten nach einer ausgiebigen Wundreinigung und einem vorhandenen Tetanusschutz durchgeführt und nicht dokumentiert worden sein könnte. Der hohe Prozentsatz

an fehlenden Angaben zur Wundreinigung und zum Tetanusschutz wird daher möglicherweise zu hoch eingeschätzt und wurde daher bei den Abweichungen von den Tollwut-PEP-Leitlinien nicht berücksichtigt. Die Zahl der Patienten, die sich nach Tierbissen zur Einleitung einer Tollwut-PEP vorstellten, aber nicht die Kriterien für eine Tollwut-PEP erfüllten, stand für unsere Studie leider nicht zur Verfügung (Meyerhoff et al., 2021).

Die Ergebnisse dieser Auswertung haben wichtige Auswirkungen auf die Praxis der Tollwut-PEP. Die Tollwut-Durchimpfungsrate bei Reisenden in Tollwutgebiete ist viel niedriger als erwartet in einem Land wie Deutschland mit einer Gesundheitsversorgung auf hohem Niveau, was auf die Notwendigkeit eines nationalen Überwachungssystems mit zwei wichtigen Variablen hindeutet: den Beginn der Tollwut-PEP und die Durchimpfungsrate der Bevölkerung. Wir sollten das Wissen über Tollwut, den Impfplan und die Tollwut-PEP-Leitlinien besser vermitteln und sicherstellen, dass die Leitlinien korrekt befolgt werden. Um einen einheitlichen Behandlungsstandard zu gewährleisten, sollten regelmäßig Auffrischungsschulungen für Gesundheitsdienstleister, die Tollwut-PEP verabreichen, durchgeführt werden. Außerdem sollten internationale Reisende vor einer Auslandsreise eine Tollwut-Risikobewertung erhalten, sich zu einer Reiseimpfung beraten lassen und von Ärzten über die Vermeidung von Tierkontakten und das Verhalten nach Tierbissen aufgeklärt werden (Meyerhoff et al., 2021).

Trotz der terrestrischen Eliminierung der Tollwut in Deutschland bitten Patienten häufig um Beratung über eine Tollwut-PEP in der Notfallaufnahme. Unsere Daten zeigen, dass ein hoher Aufklärungsbedarf bezüglich der Indikation zur Tollwutimpfung vor Reisenden, der Tollwut-PEP während und nach Reisen sowie der Umsetzung präziser Tollwut-PEP-Leitlinien in der täglichen klinischen Praxis besteht. Eine umfassendere Studie ist erforderlich, um zu verstehen, wo die Probleme für eine korrekte Durchführung des Tollwut-PEP-Impfschemas liegen (Meyerhoff et al., 2021).

1.5 Zusammenfassung

Deutschland gilt heute offiziell als frei von terrestrischer Tollwut und wird nur noch von Fledermäusen übertragen (RKI, November 2020). Dennoch werden Ärzte in Notaufnahmen häufig nach Tierbissen in und außerhalb Deutschlands konsultiert und entscheiden über die Notwendigkeit einer postexpositionellen Tollwut-Prophylaxe (Tollwut-PEP). Die Tollwut-PEP einschließlich Wundbehandlung, Impfung und Verabreichung von Tollwut-Immunglobulin ist für die Verhinderung der Tollwut-Sterblichkeit von entscheidender Bedeutung (Meyerhoff et al., 2021). Ziel unserer Studie war es, die epidemiologischen Merkmale von Patienten, die eine Tollwut-PEP erhalten, das gewählte Schema, die Einhaltung dieses Schemas und die Dokumentation der Wundversorgung und Tetanusprophylaxe an einer deutschen Universitätsklinik zu ermitteln (Meyerhoff et al., 2021).

Wir analysierten retrospektiv 90 Patienten, die zwischen dem 01.01.2013 und dem 30.06.2019 eine Tollwut-PEP in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Bonn erhielten, in 10 Fällen ohne eine Indikation für eine Tollwut-PEP (Meyerhoff et al., 2021). Es zeigte sich, dass Patienten häufig Rat zur Tollwut-PEP in deutschen Krankenhäusern und Praxen suchen, obwohl Tollwut in Deutschland offiziell terrestrisch eliminiert ist. Die meisten dieser Patienten kommen von einer Auslandsreise zurück (Meyerhoff et al., 2021).

In unserer Studie fanden wir Herausforderungen im Zusammenhang mit der Tollwut-PEP in Deutschland. Insgesamt gab es Abweichungen von den Tollwut-PEP-Richtlinien in 51% der Fälle, dazu zählten das vollständige Durchführen der Impfung, die Injektionsstelle des Tollwut-Immunglobulin, die Indikation der Tollwut-PEP und die konsequente Dokumentation der Wundversorgung und Tetanusprophylaxe (Meyerhoff et al., 2021).

Unsere Daten zeigen, dass ein hoher Aufklärungsbedarf über die Indikation zur Tollwut-PEP vor und nach Reisen und zur Implementierung präziser Tollwut-PEP-Leitlinien in den klinischen Alltag besteht (Meyerhoff et al., 2021).

1.6 Literaturverzeichnis

- Abela-Ridder B, Martin S, Gongal G, Engels D. Rabies vaccine stockpile: fixing the supply chain. *Bulletin of the World Health Organization* 2016; 94: 635-635A
- Carroll HJ, McCall BJ, Christiansen JC. Surveillance of potential rabies exposure in Australian travellers returning to South East Queensland. *Commun Dis Intell Q Rep* 2012; 36: E186-7
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rabies. ECDC 2019a
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rabies. ECDC 2019b
- Gautret P, Angelo KM, Asgeirsson H, Laloo DG, Shaw M, Schwartz E, Libman M, Kain KC, Piyaphanee W, Murphy H, Leder K, Vincelette J, Jensenius M, Waggoner J, Leung D, Borwein S, Blumberg L, Schlagenhauf P, Barnett ED, Hamer DH. Rabies post-exposure prophylaxis started during or after travel: A GeoSentinel analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018a; 12: e0006951
- Gautret P, Angelo KM, Asgeirsson H, Laloo DG, Shaw M, Schwartz E, Libman M, Kain KC, Piyaphanee W, Murphy H, Leder K, Vincelette J, Jensenius M, Waggoner J, Leung D, Borwein S, Blumberg L, Schlagenhauf P, Barnett ED, Hamer DH. Rabies post-exposure prophylaxis started during or after travel: A GeoSentinel analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018b; 12: e0006951
- Gautret P, Harvey K, Pandey P, Lim PL, Leder K, Piyaphanee W, Shaw M, McDonald SC, Schwartz E, Esposito DH, Parola P. Animal-associated exposure to rabies virus among travelers, 1997-2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 569–577
- Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine* 2012; 30: 126–133
- Gautret P, Shaw M, Gazin P, Soula G, Delmont J, Parola P, Soavi MJ, Brouqui P, Matchett DE, Torresi J. Rabies postexposure prophylaxis in returned injured travelers from France, Australia, and New Zealand: a retrospective study. *J Travel Med* 2008; 15: 25–30
- Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, Barrat J, Blanton JD, Briggs DJ, Cleaveland S, Costa P, Freuling CM, Hiby E, Knopf L, Leanes F, Meslin F-X, Metlin A, Miranda ME, Müller T, Nel LH, Recuenco S, Rupprecht CE, Schumacher C, Taylor L, Vigilato MAN, Zinsstag J, Dushoff J. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003709

Jentes ES, Blanton JD, Johnson KJ, Petersen BW, Lamias MJ, Robertson K, Franka R, Briggs D, Costa P, Lai I, Quarry D, Rupprecht CE, Marano N, Brunette GW. The global availability of rabies immune globulin and rabies vaccine in clinics providing direct care to travelers. *J Travel Med* 2013; 20: 148–158

Jentes ES, Blanton JD, Johnson KJ, Petersen BW, Lamias MJ, Robertson K, Franka R, Muhm D, Rupprecht CE, Marano N, Brunette GW. The global availability of rabies immune globulin and rabies vaccine in clinics providing indirect care to travelers. *J Travel Med* 2014; 21: 62–66

Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, Wahl J, Panning M, Baumgarte S, Müller T, Pfefferle S, Ebel H, Schmidt J, Tenner-Racz K, Racz P, Schmid M, Strüber M, Wolters B, Gotthardt D, Bitz F, Frisch L, Pfeiffer N, Fickenscher H, Sauer P, Rupprecht CE, Roggendorf M, Haverich A, Galle P, Hoyer J, Drosten C. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1112–1119

Meyerhoff P, Manekeller S, Saleh N, Boesecke C, Schlabe S, Wasmuth JC, van Bremen K, Eis-Hübinger AM, Fischer-Treuenfeld J von, Menting T, Rockstroh JK, Schwarze-Zander C. Rabies post-exposure prophylaxis in Germany - What are the challenges? *Epidemiol Infect* 2021; 149: e119

RKI, 1999: Tollwut. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tollwut.html (Zugriffsdatum: 30.09.2020)

RKI, November 2020: Tollwut. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tollwut.html (Zugriffsdatum: 18.09.2021)

Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, Lett SM, Levis R, Meltzer MI, Schaffner W, Cieslak PR. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1–9

Tarantola A, Bianchi S, Cappelle J, Ly S, Chan M, In S, Peng Y, Hing C, Taing CN, Ly S, Bourhy H, Buchy P, Dussart P, Mary J-Y. Rabies Postexposure Prophylaxis Noncompletion After Dog Bites: Estimating the Unseen to Meet the Needs of the Underserved. *Am J Epidemiol* 2018; 187: 306–315

Tsiodras S, Dougas G, Baka A, Billinis C, Doudounakis S, Balaska A, Georgakopoulou T, Rigakos G, Kontos V, Tasioudi KE, Tzani M, Tsarouxa P, Iliadou P, Mangana-Vougiouka

O, Iliopoulos D, Sapounas S, Efstathiou P, Tsakris A, Hadjichristodoulou C, Kremastinou J. Re-emergence of animal rabies in northern Greece and subsequent human exposure, October 2012 – March 2013. *Euro Surveill* 2013; 18

Tsiodras S. Re-emergence of animal rabies in northern Greece and subsequent human exposure. *Eurosurveillance* 2013; 18

WHO, 2020a: Rabies. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies> (Zugriffsdatum: 30.09.2020)

WHO, 2020b: Rabies. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies> (Zugriffsdatum: 30.09.2020)

WHO, 2021: Rabies Fact sheet. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies> (Zugriffsdatum: 18.09.2021)

WHO, 2022: Rabies fact-sheet. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies> (Zugriffsdatum: 01.08.2022)

WHO expert consultation on rabies: third report (Zugriffsdatum: 30.09.2020)

WHO expert consultation on rabies: third report. Verfügbar unter <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364> (Zugriffsdatum: 30.09.2020)

World Health Organization, et al. 2016. Global elimination of dog-mediated human rabies
Zinsstag J, Lechenne M, Laager M, Mindekem R, Naïssengar S, Oussiguéré A, Bidjeh K, Rives G, Tessier J, Madjaninan S, Ouagal M, Moto DD, Alfaroukh IO, Muthiani Y, Traoré A, Hattendorf J, Lepelletier A, Kergoat L, Bourhy H, Dacheux L, Stadler T, Chitnis N. Vaccination of dogs in an African city interrupts rabies transmission and reduces human exposure. *Sci Transl Med* 2017; 9

2. Veröffentlichung

Epidemiology & Infection , Volume 149 , 2021 , e119

Published online by Cambridge University Press: 18 March 2021

DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268821000601>

Rabies Post-Exposure Prophylaxis in Germany-what are the challenges?

Meyerhoff P¹, Manekeller S², Saleh N³, Boesecke C^{1,7}, Schlabe S^{1,7}, Wasmuth JC^{1,7}, van Bremen K^{1,7}, Eis-Hübinger AM^{4,7}, von Fischer-Treuenfeld⁵, Menting T⁶, Rockstroh JK^{1,7}, Schwarze-Zander C^{1,7*}

¹Department of Internal Medicine I, University Hospital Bonn, Germany

²Department of Surgery, University Hospital Bonn, Germany

³Department of Pediatric Medicine, University Hospital Bonn, Germany

⁴Institute of Virology, University of Bonn, Germany

⁵Pharmacy of the University Hospital Bonn, Germany

⁶Occupational Health Service, University Hospital Bonn, Germany

⁷German Center for Infection Research (DZIF), Bonn-Cologne, Germany

Word count: 2645

Corresponding Author:

Carolynne Schwarze-Zander

Medizinische Klinik I

Venusberg-Campus 1

53127 Bonn

Germany

Tel: +49 228 28716558

Fax: +49 228 28715034

e-mail: carolynne.schwarze-zander@ukbonn.de

Abstract

Rabies post-exposure prophylaxis (R-PEP) including wound treatment, vaccination and application of rabies immunoglobulin is essential in preventing rabies mortality. Today, Germany is officially declared free from terrestrial rabies and rabies is only found in bats. However, physicians in A&E Departments are frequently consulted on the need for R-PEP. We retrospectively analysed patients who received R-PEP at the A&E Department of the University Hospital Bonn between 01.01.2013 and 30.06.2019. Demographic data, travel history, clinical and laboratory findings, previous rabies vaccinations and R-PEP vaccination regimen were recorded. During the study period, 90 patients received R-PEP at the University Hospital Bonn, in 10 cases without indication for R-PEP. Altogether, we found deviations from R-PEP guidelines in 51 % (n=41/80). Infiltration of rabies immunoglobulin (RIG) was missed in 12 patients and incorrectly administered in 24 patients. Furthermore, vaccination scheme was incorrect in 11 patients. Correct wound washing and documentation of tetanus status was missing in 14 % and 63 % of patients, respectively. Despite rabies elimination in Germany patients frequently seek advice for R-PEP, the majority returning from foreign travel. Our data show that there is a high need for education on indication for R-PEP before and after travel and for implementation of precise R-PEP guidelines in daily clinical practice.

Introduction

In 2015 the World Health Organization announced the ambitious goal to reach zero human deaths from dog-mediated rabies by 2030 (World Health Organization, et al., 2016). While mass dog vaccination is anticipated to be an important part of any effective strategy, pre- and postexposure vaccination of people living in countries endemic for rabies and of international travellers will remain a cornerstone of human rabies prevention (Zinsstag et al., 2017).

Rabies is a viral zoonotic disease that is widely spread across the globe. It is caused by lyssaviruses of the family Rhabdoviridae. Rabies can affect all mammals including humans and is responsible for more than 59,000 human deaths each year, most cases occurring in Asia and Africa and around 40 % of cases occurring in children <15 years (Hampson et al., 2015). In rabies-endemic regions more than 95 % of human rabies cases are acquired by bites of infected dogs, a small proportion is due to transmission through bats, foxes, jackals, mongoose, racoons, skunks and wolves (World Health Organization, 30.09.2020b). Except extremely rarely after transplantation of rabies infected tissue and organs human-to-human transmission has not been confirmed. As soon as symptoms occur, rabies is inevitably fatal leading to progressive encephalitis (WHO, 2020a; World Health Organization, 30.09.2020b).

In the EU/EEA, most member states have not seen autochthonous cases for decades and only a few cases of rabies in humans are reported each year. From 2014-2018 only 6 traveller-related cases of rabies were reported in Europe (European Centre for Disease Prevention and Control, 2019b). However, high awareness levels in Europe are still important as the re-emergence of rabies in northern Italy in 2008-2011 and Greece in 2012-2013 shows (Tsiodras S, 2013). In Germany rabies was eliminated after oral vaccination of foxes, whereby the last case of terrestrial rabies was detected in a fox in 2006. Today Germany is officially declared free from terrestrial rabies, only bats being a reservoir for European bat lyssaviruses (EBLV-1 and EBLV-2)(RKI, 1999).

Rabies is entirely preventable by active immunization with rabies vaccine as pre-exposure and booster post-exposure prophylaxis. According to the WHO guidelines the German

federal government agency and research institute responsible for disease control and prevention (RKI) recommends a rabies post-exposure prophylaxis (R-PEP) with wound washing and immediate vaccination as active immunization after category II (nibbling of uncovered skin, minor scratches or abrasions without bleeding exposure). After category III exposure (transdermal bites or scratches, contamination of mucous membrane or broken skin with saliva, exposures due to direct contact with bats) wound washing, immediate vaccination and administration of rabies immunoglobulin (RIG) as passive immunization is recommended. In non-immunized persons immediate intramuscular vaccination should be administered either according to the 5-dose “Essen” regimen on days 0-3-7-14-28 or the 4-dose “Zagreb” regimen on days 0-0-7-21 based on the current RKI guidelines (RKI, 1999; World Health Organization, 30.09.2020b). The 2018 updated WHO guidelines recommend a 4-dose “Essen” regimen on days 0-3-7 and between 14-28 days instead of the 5-dose regimen (RKI, 1999). However, the updated WHO guidelines have not been incorporated in the RKI guidelines until now. The RKI guidelines remain standard for clinical practice in German hospitals. Furthermore, previously immunized people should receive intramuscular vaccine on days 0 and 3 after grade III exposure.

The aim of our study was to determine the demographic characteristics of patients receiving R-PEP, the chosen regimen, the adherence to this regimen and the documentation of wound care and tetanus prophylaxis at a German University Hospital.

Methods

We retrospectively analysed all patients, who received R-PEP (category II and III exposure) at the University Hospital Bonn between 1st January 2013 and 30th June 2019. Patients \geq 18 years were seen in the A&E Department either by an infectious disease specialist or by a surgeon, patients $<$ 18 years were seen in the Paediatric Department. In Germany, patients at risk for rabies infection are mostly referred to emergency departments of large hospitals as RIG needs to be available.

From an electronic data base, we recorded the patients' demographic and clinical information, focusing on animal exposed to, classification according to RKI exposure category and country of exposure. Furthermore, clinical finding, time between exposure and R-

PEP, R-PEP regimen and documentation of tetanus vaccination were analysed. Missing documentation of tetanus vaccination and wound washing was retrospectively analysed but was not counted as deviation from R-PEP guidelines.

This work was performed in accordance with local institutional review board (IRB) guidelines of the University of Bonn (Nr. 200/20).

Results

From 1st January 2013 to 30th June 2019, a total of 90 patients received R-PEP in the A&E Department of the University Hospital Bonn translating to 12.86 patients per year receiving R-PEP. The majority were women (53 %, n=48) and 47 % (n=42) were men. The median age was 34 yrs. (IQR: 24yrs.), 9 % (n=8) were younger than 18 yrs. old. Patients presented median 1.5 days (IQR: 6 days) after the animal bite. In ten cases (11 %) simultaneous vaccine and RIG was administered without indication for R-PEP. All these patients presented after animal bites in Germany from foxes (n=3), squirrels (n=2), martens (n=2), a bat (n=1; exposure category grade I), an edible dormouse (n=1) and a domestic cat (n=1). In the following analysis these cases were not included.

Overall, 26 patients (33 %) were exposed to animals in Germany, the majority being exposed to bats (46 %) but also 38 % to dogs and 15 % to cats of unknown origin (Figure 1). Patients exposed to animals in Germany presented median 1 day (IQR: 1 day) after the animal bite. According to the exposure category, one patient was a grade II exposure and correctly received vaccine according to the Essen regimen. After grade III exposures 84 % of patients received simultaneous vaccine and RIG, while 12% of patients received vaccine only and one patient received vaccine and RIG despite previous rabies vaccination. The majority (76 %, n=19) of grade III exposure patients with domestic bites received the Essen regimen, only one (4 %) patient was vaccinated according to the Zagreb regimen (figure 2). The regimen of one patient (4 %) could not be assigned to either regimen,

one patient (4 %) was immunized before and received 2 doses of vaccine on days 0 and 3 plus RIG which was superfluous (information missing for n=3).

The majority (68 %, n=54) of animal bites occurred during touristic travel abroad. Travellers presented median 6,5 days (IQR: 8 days) after the animal bite. Most international travellers (37 %) returned from Asia, 19 % from Africa, 11 % from Southern Europe, 15 % from Eastern Europe, 11 % from South America and 4 % from Central Europe (travel destination missing for n=2). Most travellers experienced rabies risk contacts with dogs (52 %), other animals were cats (28 %), monkeys (15 %) and bats (2 %) (information missing for n=2) (figure 1). Four travellers experienced grade II exposures and correctly received vaccine, 2 of them also received RIG which was superfluous. A grade III exposure was experienced in 50 travellers, 40 patients (80 %) receiving simultaneous vaccine and RIG, while 9 patients (18 %) received vaccine only, one patient received vaccine after previous rabies vaccination. The majority (n=31) of patients received the Essen regimen, only three patients were vaccinated according to the Zagreb regimen (figure 2). The regimen of ten patients could not be assigned to either regimen (information missing for n=9), one patient was immunized before and received in compliance with the guidelines 2 doses of vaccine on days 0 and 3. Altogether, 13 patients (n=2 grade II, n=11 grade III) had started R-PEP in the holiday destination.

Deviations from R-PEP guidelines were found in 51 % (n=41/80) of all patients receiving R-PEP. There was no significant difference concerning deviations from guidelines comparing patients being treated by infectious disease specialists versus surgeons and paediatricians. Twelve patients (15 %) with category III exposure were wrongly only given vaccine instead of vaccine and RIG simultaneously. These patients had no history of rabies immunization. Seven patients were bitten by dogs, 5 patients by cats. Countries of exposition included Turkey (n=3), Germany (n=3), Brazil (n=1), Cuba (n=1), Latvia (n=1), Sri Lanka (n=1), Tanzania (n=1) and Thailand (n=1). Administration of RIG around the bite was performed correctly in 20 cases. In 24 cases the site of RIG administration deviated from the guidelines as RIG was not infiltrated around the bite, but only given intramuscularly. The documentation of site of administration of RIG was incomplete in 20 cases. The Essen and Zagreb vaccine scheme were followed correctly in 51 and 4 pa-

tients, respectively (information missing for n=12). Two patients were not vaccinated according to the Essen/Zagreb regimen as they had a history of rabies vaccination and correctly received vaccine on day 0 and 3. There was a deviation from the chosen vaccine scheme in 14 % (n=11/80), as five patients vaccinated according to the Essen regimen received their fifth vaccine on day 21 instead of day 28. Furthermore, incorrect intervals in the vaccination schedule occurred in one patient and in five patients the vaccination cycle was incomplete.

Extensive wound washing according to R-PEP guidelines was performed and documented in 23 cases, 10 of those presenting ≥ 3 days after the bite. In 11 patients wound washing was not performed and in 46 patients the documentation of wound washing was missing. Twenty patients had a sufficient tetanus vaccination before animal bite, 5 patients were vaccinated simultaneously to R-PEP in our University hospital and 5 patients had been vaccinated abroad after exposure. However, in 50 patients the tetanus vaccination status was not documented.

Discussion

Adherence to WHO R-PEP guidelines by patient and health-care practitioner following a suspected rabies exposure is essential to end human deaths from rabies (World Health Organization, 30.09.2020b). In our study we analysed epidemiologic characteristics of patients initiating R-PEP at an A&E Department of a large German University Hospital over a 6-year period. Our study found challenges associated with vaccine completion, site of RIG administration, indication of R-PEP and consequent documentation of wound washing and tetanus prophylaxis.

Vaccine completion rates vary substantially between countries (16.3-92 %) and are positively impacted by free provision of R-PEP and easily accessible vaccination centres (Tarantola et al., 2018). In the past several efforts have been made to simplify rabies PEP and make the regimen more convenient, including reduction of the number of doses and visits (Rupprecht et al., 2010). Especially in endemic low-income regions intradermal (ID) vaccination regimens have proven to be more cost-effective than intramuscular (IM) ones. Despite easily accessible availability of vaccination at no charge in our study we still found

that 14 % of patients on R-PEP did not receive their vaccine regimen correctly. This was mainly due to deviations from vaccination regimen (8 %) and missed vaccinations (6 %). Furthermore, despite WHO category III exposure only vaccine but not simultaneous vaccine and RIG was performed in 15 % of patients. This cannot be explained by lack of access to RIG, as in Germany emergency depots guarantee country-wide availability of RIG. In 24 patients RIG was not applied around the wound but only injected intramuscularly in the deltoid muscle. These defaults may be explained by the rare indication of R-PEP as in our study only 12.86 patients received R-PEP per year. Our findings suggest that further efforts are needed to educate providers and patients, as adherence to R-PEP guidelines are crucial for reducing rabies mortality. Refresher trainings for health care providers should regularly be performed in institutions distributing R-PEP. However, there may also be a missing risk perception in patients living in rabies low-burden countries or countries free from terrestrial rabies explaining deviations and low completion rates. Patients may have been misled by a false sense of security receiving an initial dose of vaccine and RIG. Given the suboptimal completion rates found in our study, we investigated whether any of the patients from our study died due to lack of adherence. Using the rabies national surveillance system from the RKI we found no documented rabies death during our observation period (assuming no patient moved to another country).

The estimated incidence of potential rabies exposures requiring R-PEP among international travellers is 0.4 per 1.000 per month of stay (Gautret und Parola, 2012). This has increased in the past years probably due to greater diversity of travel destinations and number of international travellers (Gautret et al., 2015). Our study supports previous study findings reporting rabies exposures among international travellers most frequently in Asia. However, of major concern is the finding that only a small number (24 %) of international travellers received or started R-PEP in the holiday destination leading to delay of initiation of R-PEP. This supports recent studies showing that only 5-20 % of travellers received RIG in the country of exposure when indicated (Carroll et al., 2012; Gautret et al., 2018a; Gautret et al., 2008). However, this finding may be multifactorial and possibly due to the global limited low-threshold availability of R-PEP in these travel destinations (Abela-Ridder et al., 2016; Jentes et al., 2014). This may be aggravated by the insufficient awareness of international travellers on the indication of R-PEP after animal bites. More than 90% of international travellers in our study had not received rabies vaccination before

traveling. The availability of RIG and vaccine abroad is unpredictable everywhere and cannot be relied on. All travellers, especially to Asia and Africa, should be encouraged to attend travel clinics for vaccination. Since one course lasts a lifetime, it is an investment (Jentes et al., 2013). WHO has updated the recommendation of vaccine to two doses on day 0 and 7, after several studies demonstrated similar immunogenicity compared to 3-dose regimens (World Health Organization, 30.09.2020b). Reducing number of doses and subsequently time frame for vaccine may help to reach a higher rabies vaccination coverage in travellers.

Germany has been officially declared free from terrestrial rabies and is only found in bats. Thus, the relatively high number of R-PEP after animal bites in Germany was surprising and mostly due to the fact that the origin of the animal was unknown. This may explain why RIG was not given after grade III dog bites in Germany as rabies risk may have been estimated low by the treating clinicians.

The R-PEP guidelines inform about the importance of extensive wound washing and also recommend evaluating the tetanus status and vaccinating in case there is no protection. Extensive wound washing and present tetanus status was only documented in 29 % and 37 %, respectively. The RKI guidelines recommend tetanus prophylaxis irrespective of type of animal bite. Thus, the low documentation rate cannot be explained by the number of bat bites in our study where the need for tetanus vaccination may be questionable (RKI, 1999). Introducing standardized operating procedures for R-PEP in A&E Departments of institutions distributing R-PEP may help to completely fulfil the R-PEP guidelines.

Our study has limitations. Because this was a single centre study our findings may not be representative for the general population in Germany. Data collection was done retrospectively, thus our analysis was dependent on the electronic documentation and e.g. questioning the patient about extensive wound washing and present tetanus protection may have been performed and not documented. Thus, the high percentage of missing information about wound washing and tetanus protection may be estimated too high and was thus excluded from the deviations of R-PEP guidelines. Unfortunately, the number of patients seeking advice for R-PEP after animal bites, but not qualifying for R-PEP, was not available in our study.

Findings from this evaluation have important implications for R-PEP practice. First, the vaccination completion rate is much lower than expected in a country of high-standard health care. This indicates the need for a national surveillance system following two variables: initiation of R-PEP and vaccine completion rates. Second, refresher trainings of health care providers distributing R-PEP should be regularly performed to keep a consistent standard of care. Third, before travelling abroad international travellers should receive rabies risk assessment, seek advice for travel vaccination and be educated by health-care practitioners about avoiding contact with animals and behaviour after animal bites. Meanwhile we should strengthen communication on rabies knowledge, vaccination schedule, R-PEP guidelines and make sure that the guidelines are followed correctly.

Despite rabies elimination in Germany patients frequently seek advice for R-PEP in A&E departments. Our data show that there is a high need for education on indication for rabies vaccination before travel, R-PEP during and after travel and for implementation of precise R-PEP guidelines in daily clinical practice. A more comprehensive study is needed to understand why high-risk individuals deviate from R-PEP vaccine regimen.

This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors. Conflict of Interest: None

Data availability statement: Data were analyzed as part of a quality control and may not be made available publicly in an individualized form. By legal restrictions we are only allowed to present aggregated data.

References

1. World Health Organization, et al Global elimination of dog-mediated human rabies. 2016.
2. Zinsstag J, et al Vaccination of dogs in an African city interrupts rabies transmission and reduces human exposure. *Science translational medicine* 2017. doi:10.1126/scitranslmed.aaf6984.
3. Hampson K, et al Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9:e0003709. doi:10.1371/journal.pntd.0003709.

4. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: third report. 30.09.2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364>. Accessed 30 Sep 2020.
5. WHO. Rabies. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>. Accessed 30 Sep 2020.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Rabies: Annual epidemiological report for 2018. ECDC. 2019.
7. Tsiodras S. Re-emergence of animal rabies in northern Greece and subsequent human exposure: October 2012 - March 2013. *Eurosurveillance* 2013. doi:10.2807/ese.18.18.20474-en.
8. RKI. Tollwut. 1999. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tollwut.html. Accessed 30 Sep 2020.
9. Tarantola A. Rabies Postexposure Prophylaxis Noncompletion After Dog Bites: Estimating the Unseen to Meet the Needs of the Underserved. *American journal of epidemiology*. 2018;187:306–15. doi:10.1093/aje/kwx234.
10. Rupprecht C, 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. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*. 2010;59:1–9.
11. Gautret P, et al Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine*. 2012;30:126–33. doi:10.1016/j.vaccine.2011.11.007.
12. Gautret P, et al Animal-Associated Exposure to Rabies Virus among Travelers, 1997–2012. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21:569–77. doi:10.3201/eid2104.141479.
13. Carroll H. Surveillance of potential rabies exposure in Australian travellers returning to South East Queensland. *Communicable diseases intelligence quarterly report*. 2012;36:E186-7.
14. Gautret P, et al Rabies post-exposure prophylaxis started during or after travel: A GeoSentinel analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2018;12:e0006951. doi:10.1371/journal.pntd.0006951.
15. Gautret P, et al Rabies postexposure prophylaxis in returned injured travelers from France, Australia, and New Zealand: a retrospective study. *Journal of travel medicine*. 2008;15:25–30. doi:10.1111/j.1708-8305.2007.00164.x.

16. Abela-Ridder B, et al Rabies vaccine stockpile: fixing the supply chain. Bulletin of the World Health Organization. 2016;94:635-635A. doi:10.2471/BLT.16.183012.
17. Jentes E, et al The global availability of rabies immune globulin and rabies vaccine in clinics providing indirect care to travelers. Journal of travel medicine. 2014;21:62–6. doi:10.1111/jtm.12085.
18. Jentes E, et al The global availability of rabies immune globulin and rabies vaccine in clinics providing direct care to travelers. Journal of travel medicine. 2013;20:148–58. doi:10.1111/jtm.12024.

Legends:

Figure 1:

Animal exposure in patients receiving R-PEP

Figure 2:

R-PEP after animal bites in and outside of Germany

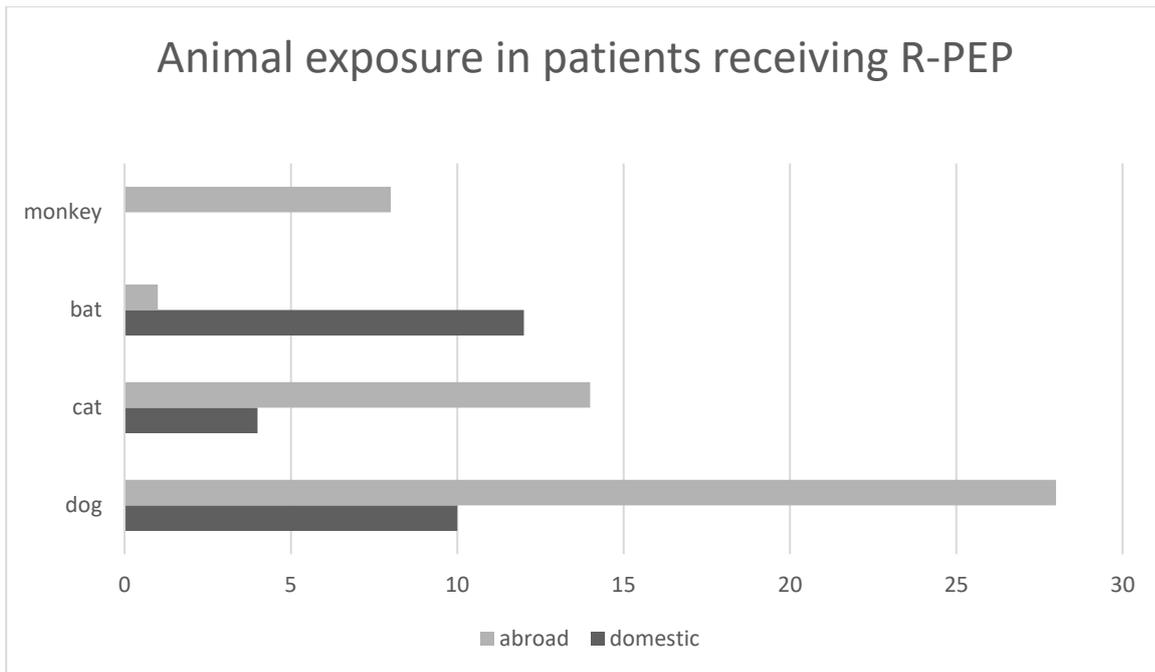


Abb. 1:

Animal exposure in patients receiving R-PEP (Meyerhoff et al., 2021)

Figure 2: R-PEP after animal bites in and outside of Germany

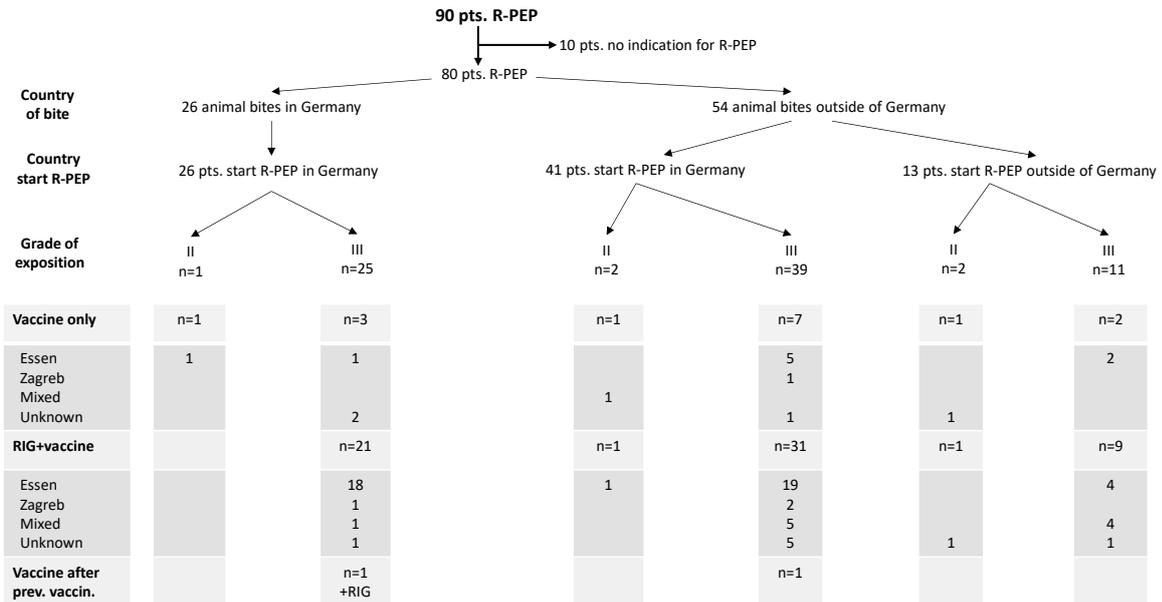


Abb. 2:

R-PEP after animal bites in and outside of Germany (Meyerhoff et al., 2021)

3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meiner Doktormutter Frau PD. Dr. med. Carolynne Schwarze-Zander für ihre enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich allen beteiligten Kollegen und Kolleginnen danken für ihre Unterstützung und das Bereitstellen der Patientendaten.

Meiner Familie und Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und Unterstützung während des Studiums sowie insbesondere während des Anfertigens der Dissertation.