

Neues Tollwutimpfschema in der Reisemedizin

Prof. em. Dr. med. Christoph Hatz^{a,b,c}, Dr. med. Kerstin K. Kling^{a,b}, Dr. med. Andreas Neumayr^{a,b}, Prof. Dr. med. Francois Chappuis^d, Prof. Dr. med. Reto Zanoni^e, Dr. med. Gilles Eperon^d, Dr. med. Cornelia Staehelin^f, Prof. Dr. med. Jan Fehr^g, Dr. med. Hermann Etter^c, Dr. med. Pierre Landry^h, Dr. med. Pietro Antoniniⁱ, PD Dr. med. Silja Bühler^g, Dr. med. Bernhard Beck^{a,b,g}, Dr. med. Olivia Veit^{a,b,g}, Prof. Dr. med. Blaise Genton^{a,j,k}

^a Departement Medizin, Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut, Basel; ^b Universität Basel; ^c Infektiologie, Kantonsspital St. Gallen; ^d Hôpitaux Universitaires, Genève; ^e Schweizerische Tollwutzentrale, Institut für Virologie und Immunologie der veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Bern;

^f Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Universitätsspital, Bern; ^g Institut für Epidemiologie und Biostatistik & Prävention, Zentrum für Reisemedizin und Übertragbare Krankheiten, Universität Zürich; ^h Allgemeine Innere Medizin und Tropenmedizin, private Praxis, Neuenburg; ⁱ Servizio Malattie Infettive, Lugano; ^j Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne; ^k Service des Maladies Infectieuses, CHUV, Lausanne

Die WHO hat im April 2018 neue Empfehlungen zur präexpositionellen Tollwutimpfung veröffentlicht. Das verkürzte Impfschema ist in der Schweiz aktuell noch «off label use», da die entsprechenden, überarbeiteten BAG-Empfehlungen frühestens 2019 erscheinen. Das Schweizerische Expertenkomitee für Reisemedizin empfiehlt ein leicht von der WHO abweichendes Vorgehen.

Eine präexpositionelle Tollwutimpfung ist für Reisende in endemische Länder generell wünschenswert. Speziell in abgelegenen Gebieten ist eine postexpositionelle Tollwutimpfung selten zeitnah und oft nur unter sehr schwierigen Umständen oder gar nicht erhältlich. Insbesondere ist die bei ungeimpften Personen notwendige zusätzliche passive Immunisierung mit Tollwutantikörpern (Immunglobulinen) oft nicht vorhanden.

Viele Reisende zögern aus finanziellen Gründen, eine präexpositionelle Impfung mit den bisher empfohlenen drei Impfdosen im klassischen Schema (Tag 0, 7 und 21–28, [1]) oder dem 2016 publizierten Schnellschema (Tag 0, 3 und 7, [2]) machen zu lassen.

Ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) neu empfohlenes 2-Dosen-Impfschema könnte dies nun ändern [3, 4]. Die reduzierte Impfdosenzahl und der damit um einen Drittel günstigere Preis dürften zu einer besseren Akzeptanz der präexpositionellen Tollwutimpfung bei Reisenden beitragen und somit das aufwendige postexpositionelle Management im Falle eines möglichen oder gesicherten Tollwutkontakts während der Reise für viele Reisende zukünftig erleichtern.

Neue präexpositionelle Tollwutimpfempfehlung

Die WHO hat im April 2018 ihren dritten Bericht der Expertengruppe zur Tollwut veröffentlicht [3] und die

sen in einem Positionspapier konkretisiert [4]. Neben vielen wichtigen Informationen zu dieser nahezu 100% tödlichen Krankheit bei Mensch und Tier enthalten die beiden Dokumente alte und neue Empfehlungen zur Impfung beim Menschen.

Während das postexpositionelle Management nach einem möglichen oder erfolgten Tollwutkontakt keine Änderungen erfahren hat, empfehlen die WHO-Experten bei der präexpositionellen Impfung neu ein verkürztes Impfschema mit zwei intramuskulär oder je zwei intradermal applizierten Grundimpfungen an den Tagen 0 und 7 für Personen, die in speziellen Risikoendemiegebieten leben, für professionell Exponierte (z.B. Laborpersonal, das mit Tollwutviren arbeitet, Fledermausforscher) sowie auch für Reisende. Damit will der Expertenrat der WHO sowohl den Zugang wie die Durchimpfungsrate exponierter Menschen verbessern und gleichzeitig, speziell mit der intradermalen Applikation, Impfdosen und Kosten sparen.

Die essentiell wichtige immunologische Grundstimulation (englisch «priming») mit zwei Dosen an den Tagen 0 und 7 wird im Bericht gut dokumentiert. Daten einer holländischen Studie [5] sowie einer noch nicht veröffentlichten Studie bei holländischen respektive belgischen [2] Soldaten belegen eine sehr gute Immunantwort und eine sichere Auffrischungsmöglichkeit («Boosterung») bis zu drei Jahre nach Grundimmunisierung [5]. Dabei ist zu beachten, dass für die Reifung der notwendigen immunologischen Gedächtniszellen



Christoph Hatz

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Christoph Hatz
Swiss Tropical and Public
Health Institute
Socinstrasse 57
CH-4002 Basel
christoph.hatz[at]
swisstoph.ch

zur Sicherung einer langjährigen, wenn möglich sogar lebenslangen, Boosterungs-Fähigkeit durch das Immunsystem eine weitere Impfdosis relevant ist [6]. Nach einem Intervall von einem Jahr wird dafür eine zusätzliche Dosis appliziert, die eine Boosterungs-Fähigkeit von mindestens zehn Jahren garantiert [7]. Weiterhin ist es wichtig, dass die Grundimpfung bei einem möglichen oder gesicherten Tollwutkontakt jederzeit und sicher mit den bereits bisher empfohlenen zwei Dosen an den Tagen 0 und 3 aufgefrischt werden kann (postexpositionelle Prophylaxe).

Das Schweizerische Expertenkomitee für Reisemedizin (EKRM) empfiehlt für Reisende unter Berücksichtigung (a) der Evidenz, (b) der Akzeptanz durch die Reisenden sowie (c) der pragmatischen Durchführung folgendes Vorgehen (Tab. 1), das vom WHO-Bericht in einigen Punkten leicht abweicht:

Grundsätzlich sollen in der reisemedizinischen Praxis folgende Gruppen geimpft werden:

- Personen, speziell Langzeitaufenthalter (≥ 3 Monate), die in abgelegenen endemischen Gebieten leben oder reisen, wo eine rasche medizinische Versorgung inklusive passiver und aktiver Tollwutimpfung nicht garantiert ist;
- Personen mit speziellem Risikoverhalten wie Fortbewegung auf zwei Rädern, «Trampen», Joggen, Arbeit mit Tieren;
- Kinder < 8 Jahren sollen präferentiell geimpft werden, da Tierkontakte oft inapperezept bleiben.

Dieser Kommentar ersetzt nicht die Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) [1], welche derzeit überarbeitet und voraussichtlich 2019 publiziert werden. Da das neue Impfschema (Tage 0, 7) noch nicht in den bestehenden BAG-Empfehlungen enthalten ist, muss es gegenüber den Reisenden als «off label use» deklariert und entsprechend dokumentiert werden. Von weiteren Anpassungen aufgrund neuer Erkenntnisse in diesem dynamischen Feld der Vakzinologie ist auszugehen.

Disclosure statement

JF deklariert persönliche Honorare von der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) sowie Subventionen von Janssen, Merck, ViiV-Healthcare, die nicht im Zusammenhang mit diesem Artikel stehen. Die anderen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 BAG. Prä- und post-expositionelle Tollwutprophylaxe beim Menschen, Bundesamt für Gesundheit, Arbeitsgruppe Tollwut, Schweizerische Kommission für Impffragen, Juli 2004.
- 2 Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M, et al. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series. *J Travel Med.* 2016;23(3):pii:taw011.
- 3 WHO Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, April 2018.
- 4 WHO. Rabies vaccines: WHO position paper – WER No 16, 20 April 2018.
- 5 De Pijper CA, Boersma J, Terryn S, Van Gucht S, Goorhuis A, Grobusch MP, Stijns C. Rabies antibody response after two intradermal perexposure prophylaxis immunizations: An observational cohort study. *Trav Med and Inf Dis.* 2018;22:36–9.
- 6 Siegrist CA. Vaccine Immunology, Chapter 2, in: Plotkin's Vaccines, 7th edition 2018.
- 7 Strady C, Andreoletti L, Baumard S, Servettaz A, Jaussaud R, Strady A. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(11):1159–64.

Tabelle 1: Praktisches Vorgehen präexpositionelle Tollwutimpfung.

Die intramuskuläre Applikation der Impfungen wird aus technischen Gründen der intradermalen Applikation vorgezogen.

Zwei intramuskulär applizierte, präexpositionelle Impfungen an den Tagen 0 und 7–28 als Grundimmunisierung («off label use»). Da bei einem grösseren Intervall zwischen den Impfdosen mit einer besseren und länger andauernden Immunantwort zu rechnen ist, ist es von Vorteil, die zweite Dosis bis zum Tag 28 zu geben, falls es das Abreisedatum zulässt [7].

Explizit wird das Standardimpfschema mit 3 Dosen an den Tagen 0, 7, 21–28 bei speziellen Risikogruppen (z.B. Personen mit kompromittierter Immunfunktion) empfohlen. Falls bei diesen Personen nur 2 Dosen gegeben werden, muss der Antikörperwert 14 Tage nach der 2. Dosis bestimmt werden.

Nach einem Jahr oder später, d.h. wenn vor einer weiteren Reise in ein Gebiet mit schlechter Gesundheitsversorgung erforderlich, wird eine einmalige Auffrischimpfung (Booster) empfohlen, die in den WHO-Empfehlungen nicht vorgesehen ist. In Ausnahmefällen kann diese 3. Impfung bereits 4 Monate nach der Grundimpfung gegeben werden.

Postexpositionelle Massnahmen bei präexpositionell geimpften Personen: Bei einem möglichen oder sicheren Tollwutkontakt sind die Reisenden auf die Notwendigkeit der sofort zu erfolgenden Reinigung mit Wasser und Seife sowie Desinfektion der Wunde hinzuweisen. Bei Bissverletzung ist die Indikation zur Antibiotikagabe gegeben und die Notwendigkeit einer Tetanus-Boosterimpfung zu evaluieren. Anschliessend müssen in jedem Fall möglichst rasch zwei Tollwutimpfdosen (Tage 0 und 3) appliziert werden. Dies sollte mangels anderer Erkenntnisse auch bereits kurz nach der Grundimpfung erfolgen. Die Wirksamkeit dieser Massnahme muss 7 Tage nach der zweiten Dosis (oder spätestens nach Rückkehr des Reisenden in die Schweiz) mittels Antikörperbestimmung bestätigt werden (in der Schweiz kann die Testung durch die Schweizerische Tollwutzentrale am Institut für Virologie und Immunologie der veterinärmedizinischen Fakultät in Bern durchgeführt werden: http://www.ivu.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische_tollwutzentrale/index_ger.html).

Nouveau schéma de vaccination contre la rage pour les voyageurs

Prof. em. Dr méd. Christoph Hatz^{a,b,c}, Dr méd. Kerstin Kling^{a,b}, Dr méd. Andreas Neumayr^{a,b}, Prof. Dr méd. Francois Chappuis^d, Prof. Dr méd. Reto Zanon^e, Dr méd. Gilles Eperon^d, Dr méd. Cornelia Staehelin^f, Prof. Dr méd. Jan Fehr^g, Dr méd. Hermann Etter^c, Dr méd. Pierre Landry^h, Dr méd. Pietro Antoniniⁱ, PD Dr méd. Silja Bühler^g, Dr méd. Bernhard Beck^{a,b,g}, Dr méd. Olivia Veit^{a,b,g}, Prof. Dr méd. Blaise Genton^{a,j,k}

^a Département Medizin, Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut, Basel; ^b Universität Basel; ^c Infektiologie, Kantonsspital St. Gallen; ^d Hôpitaux Universitaires, Genève; ^e Schweizerische Tollwutzentrale, Institut für Virologie und Immunologie der veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Bern; ^f Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Universitätsspital, Bern; ^g Institut für Epidemiologie, und Biostatistik & Prävention, Zentrum für Reisemedizin und Übertragbare Krankheiten, Universität Zürich; ^h Allgemeine Innere Medizin und Tropenmedizin, private Praxis, Neuenburg; ⁱ Servizio Malattie Infettive, Lugano; ^j Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne; ^k Service des Maladies Infectieuses, CHUV, Lausanne

En avril 2018, l'OMS a publié de nouvelles recommandations pour la vaccination pré-expositionnelle contre la rage. Le régime de vaccination raccourci est «off label» en Suisse, vu que les recommandations respectives de l'OFSP sont encore en révision et ne seront publiées qu'en 2019 au plus tôt. Le Comité suisse d'experts en médecine des voyages recommande une approche légèrement différente de l'OMS.

La vaccination pré-expositionnelle contre la rage est généralement souhaitable pour les voyageurs se rendant dans des pays endémiques. La vaccination antirabique post-expositionnelle n'est pas toujours disponible, surtout dans les régions reculées. L'immunisation passive avec des anticorps antirabiques (immunoglobulines), toujours nécessaire en l'absence de vaccination pré-expositionnelle, l'est encore moins.

De nombreux voyageurs hésitent, pour des raisons financières, à se faire vacciner avant l'exposition avec les trois doses de vaccin recommandées jusqu'à présent dans le schéma classique (jours 0, 7 et 21-28, [1]), ou avec le schéma rapide publié en 2016 (jours 0, 3 et 7, [2]).

Un schéma de vaccination à 2 doses nouvellement recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pourrait maintenant changer la donne [3, 4]. La réduction du nombre de doses de vaccin avec une baisse correspondante d'un tiers du prix devraient contribuer à une meilleure acceptation de la vaccination antirabique pré-expositionnelle parmi les voyageurs et faciliter ainsi la gestion post-expositionnelle coûteuse en cas de contact possible ou avéré avec la rage pendant le voyage pour de nombreux voyageurs.

Nouvelle recommandation sur la rage avant l'exposition

En avril 2018, l'OMS a publié son troisième rapport du groupe d'experts sur la rage [3] et a donné une informa-

tion circonstanciée dans un document de synthèse [4]. Outre de nombreuses informations importantes sur cette maladie presque 100% mortelle chez l'homme et l'animal, les deux documents contiennent des recommandations anciennes et nouvelles pour la vaccination chez l'homme.

Tandis que la gestion post-expositionnelle après un contact avec un animal potentiellement enragé n'a pas changé, les experts de l'OMS recommandent pour la vaccination pré-expositionnelle désormais un régime de vaccination raccourci avec seulement deux vaccinations intramusculaires ou deux vaccinations de base intradermique aux jours 0 et 7 pour les personnes vivant dans des zones à risque endémique, pour les personnes exposées professionnellement (par exemple, le personnel de laboratoire travaillant avec des virus de la rage, les chercheurs sur les chauves-souris) ainsi que pour les voyageurs. Le conseil d'experts de l'OMS veut améliorer à la fois l'accès et le taux de vaccination des personnes exposées tout en économisant les doses et les coûts du vaccin, en particulier lors de l'application intradermique.

La réponse immune suite à deux doses administrées aux jours 0 et 7 est bien documentée dans le rapport. Les données d'une étude néerlandaise [5] et d'une étude non encore publiée en Hollande et en Belgique [2] montrent une très bonne réponse immunitaire et une protection assurée jusqu'à 3 ans après la vaccination de base [5]. Il convient de noter que pour la matu-



Christoph Hatz

Correspondance:
 Prof. Dr méd. Christoph Hatz
 Swiss Tropical and Public
 Health Institute
 Socinstrasse 57
 CH-4002 Basel
 christoph.hatz[at]
 swisstph.ch

ration des cellules mémoire nécessaire pour assurer une capacité de stimulation à long terme, si possible même à vie, par le système immunitaire, une dose supplémentaire est pertinente [6]. Après un intervalle d'un an, une dose supplémentaire est appliquée, ce qui garantit une protection d'au moins 10 ans [7]. Il est bien sûr essentiel de toujours administrer les deux doses supplémentaires aux jours 0 et 3 après une potentielle exposition (prophylaxie post-exposition).

Le Comité suisse d'experts en médecine des voyages (EKRM) recommande la procédure suivante pour les voyageurs (tab. 1); celle-ci diffère légèrement du rapport de l'OMS sur quelques points, en tenant compte (a) des preuves, (b) de l'acceptation par les voyageurs et (c) de la mise en œuvre pragmatique:

En principe, les groupes suivants doivent être vaccinés dans la pratique de médecine de voyage:

- les personnes vivant ou voyageant dans des zones endémiques éloignées où les soins médicaux, y compris la vaccination passive et active contre la rage, ne sont pas garantis dans un délai raisonnable;
- les personnes ayant des comportements à risque comme le jogging, le vélo et le travail avec les animaux;
- les nourrissons devraient être vaccinés en priorité car les contacts avec les animaux restent souvent inappropriés.

Ce commentaire ne remplace pas les recommandations de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) [1], qui sont en cours de révision et devraient être publiées en 2019. Comme le nouveau programme de vaccination (jours 0, 7) n'est pas encore inclus dans les recommandations existantes de l'OFSP, il doit être déclaré comme «usage off label» aux voyageurs et documenté en conséquence. D'autres ajustements basés sur les nouvelles découvertes dans ce domaine dynamique de la vaccinologie sont attendus.

Disclosure statement

JF a déclaré avoir perçu des honoraires personnelles de la part de la Commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS), des subventions de la part de Janssen, Merck et ViiV-Healthcare, sans lien avec l'article soumis. Les autres auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 OFSP. Prophylaxie pré- et post-expositionnelle de la rage chez l'homme, Office fédéral de la santé publique, groupe de travail Rage, Commission suisse pour les vaccinations, Juillet 2004.
- 2 Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M, et al. One-year immunogenicity kinetics and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine and an inactivated Vero cell-derived Japanese encephalitis vaccine administered concomitantly according to a new, 1-week, accelerated primary series. *J Travel Med.* 2016;23(3):pii:taw011.
- 3 WHO Expert Consultation on Rabies. WHO Technical Report Series 1012, April 2018.
- 4 WHO. Rabies vaccines: WHO position paper – WER No 16, 20 April 2018.
- 5 De Pijper CA, Boersma J, Terry S, Van Gucht S, Goorhuis A, Grobusch MP, Stijns C. Rabies antibody response after two intradermal perexposure prophylaxis immunizations: An observational cohort study. *Trav Med and Inf Dis.* 2018;2:36–9.
- 6 Siegrist CA. Vaccine Immunology, Chapter 2, in: Plotkin's Vaccines, 7th edition 2018.
- 7 Strady C, Andreoletti L, Baumard S, Servettaz A, Jaussaud R, Strady A. Immunogenicity and booster efficacy of pre-exposure rabies vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(11):1159–64.

Tableau 1: Procédure pratique de la vaccination pré-expositionnelle contre la rage.

L'application intramusculaire des vaccins est préférée à l'application intradermique pour des raisons techniques.

Deux vaccinations intramusculaires pré-expositionnelles aux jours 0 et 7–28 comme immunisation de base (utilisation «off label»). Comme il faut s'attendre à une réponse immunitaire meilleure et plus durable si l'intervalle est plus long entre les doses du vaccin, il est préférable d'administrer la deuxième dose au plus proche du 28ème jour [7] si la date du départ le permet.

Le programme de vaccination standard avec 3 doses aux jours 0, 7, 21–28 est toujours recommandé pour les groupes à risque (par ex., les personnes dont la fonction immunitaire est compromise). Si seulement 2 doses sont administrées à ces personnes, le titre d'anticorps doit être déterminé 14 jours après la deuxième dose.

Après un an ou plus tard, soit avant un autre voyage dans une région où les soins de santé sont insuffisants, une vaccination de rappel unique est recommandée, ce qui n'est pas prévu dans les recommandations de l'OMS.

Mesures post-expositionnelles pour les personnes vaccinées en prophylaxie pré-expositionnelle: En cas de contact possible ou avéré avec un animal potentiellement enragé, les voyageurs devraient être informés de la nécessité d'un nettoyage immédiat à l'eau et au savon et d'une désinfection de la plaie. L'indication pour l'administration d'antibiotiques doit être clarifiée, de même qu'une dose de rappel de tétanos évaluée. Ensuite, deux doses de vaccin antirabique (jours 0 et 3) doivent être appliquées dès que possible. Ceci s'effectuera déjà quelques jours après la vaccination de base en cas de contact potentiellement dangereux. L'efficacité de cette mesure doit être confirmée 7 jours après la deuxième dose (ou au plus tard après le retour du voyageur en Suisse) par la détermination du titre d'anticorps (en Suisse, le test peut être effectué par le Centre suisse de rage à l'Institut de virologie et d'immunologie de la Faculté de médecine vétérinaire de Berne: http://www.ivi.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische_tollwutzentrale/index_ger.html).