

Tollwutprophylaxe: So beraten Sie in der Hausarztpraxis

Reisemedizin -- Autor: R. S. Roß

Auch wenn von Reisen während der COVID-19-Pandemie gegenwärtig noch weitgehend abzusehen ist, bleibt Tollwut ein wichtiges Thema, dem Sie sich spätestens dann wieder widmen müssen, wenn die ersten Kurzent-schlossenen zur Reiseberatung in Ihrer Praxis erscheinen werden. Dieser Beitrag frischt Ihr vorhandenes Wissen auf und informiert Sie insbesondere über das von der WHO propagierte verkürzte präexpositionelle Impfschema.



Prof. Dr. med. Dr. phil. R. Stefan Roß
Institut für Virologie, Nationales Konsiliarlaboratorium für Tollwut in der Humanmedizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

Tollwutgefahr: In Deutschland nur durch Fledermäuse und illegal importierte Haustiere, auf Reisen u. a. durch Hundebisse.

Tollwut (Rabies)-Infektionen des Menschen werden überwiegend durch das Rabiesvirus, weit seltener durch andere Lyssavirus-Spezies verursacht. Sie verlaufen unter dem klinischen Bild einer Enzephalitis oder peripheren Paralyse fast ausnahmslos tödlich [1, 2 3]. Deutschland und viele andere europäische Staaten sind nach der Definition der Weltorganisation für Tiergesundheit seit Langem frei von klassischer, terrestrischer Tollwut [4]. Hier besteht ein Expositionsrisiko nur noch durch den Kontakt mit Fledermäusen oder illegal aus Endemiegebieten importierten Säugetieren [5].

In weiten Teilen der übrigen Welt ist das Rabiesvirus unverändert heimisch und zirkuliert überwiegend bei Haustieren (**Abb. 1**) [6]. Reisende sind dort einem potenziellen Tollwutrisiko ausgesetzt und erleiden v. a. in Asien und Afrika zu mehr als 1% Verletzungen durch Tiere, insbesondere Hundebisse [7, 8]. In der reisemedizinischen Beratung muss diese Gefahr explizit angesprochen werden.

Zudem sollten Sie auf risikoreduzierende Verhaltensweisen gegenüber Tieren sowie auf die Möglichkeit bzw. Notwendigkeit einer prä- und postexpositionel-

len Impfung gegen die Tollwutinfektion (s. u.) hinweisen [9, 10, 11].

Impfstoffe und Hyperimmunglobuline

Weltweit stehen heute zur Prophylaxe humaner Tollwutinfektionen eine Reihe sog. Zellkulturimpfstoffe zur Verfügung. Sie haben die (partiell) inaktivierten historischen Nervengewebevakzinen seit Langem abgelöst [12].

In Deutschland sind derzeit Rabipur und Tollwutimpfstoff (HDC) zugelassen. Beide basieren auf zunächst in Hühnerfibroblasten oder humanen diploiden Zellen vermehrten und dann inaktivierten Virusstämmen [13, 14]. Sie schützen somit nicht nur gegen das Rabiesvirus, sondern auch gegen die übrigen Lyssavirus-Spezies der Phylogruppe I, darunter u. a. die Europäischen Fledermaus-Lyssaviren der Typen 1 und 2 [1].

Laut Fachinformationen sind beide Impfstoffe nur i. m. anzuwenden, sodass sie für die verschiedenen von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Rahmen der Prä- und Postexpositions-Prophylaxe ebenfalls propagierten „volumensparenden“ intradermalen Applikationsschemata nicht vorgesehen sind [15].

Tollwut-Hyperimmunglobuline werden von zuvor gegen die Infektion immunisierten Probanden gewonnen und kommen ausschließlich postexpositionell bei blutenden Wunden als Simultan-Prophylaxe zum Einsatz (s. u.).

Nicht in allen Ländern verfügbar

Sowohl moderne Zellkulturimpfstoffe als auch Tollwut-Hyperimmunglobuline sind in vielen Ländern, die sich touristischer Beliebtheit erfreuen, nicht verfügbar. Darauf sollte in der reisemedizinischen Beratung hingewiesen werden.

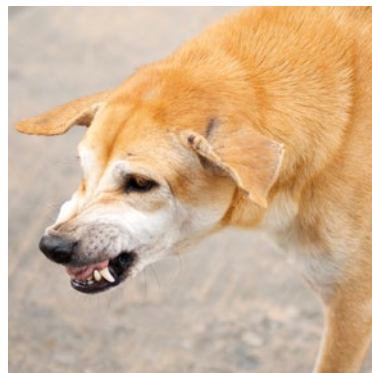
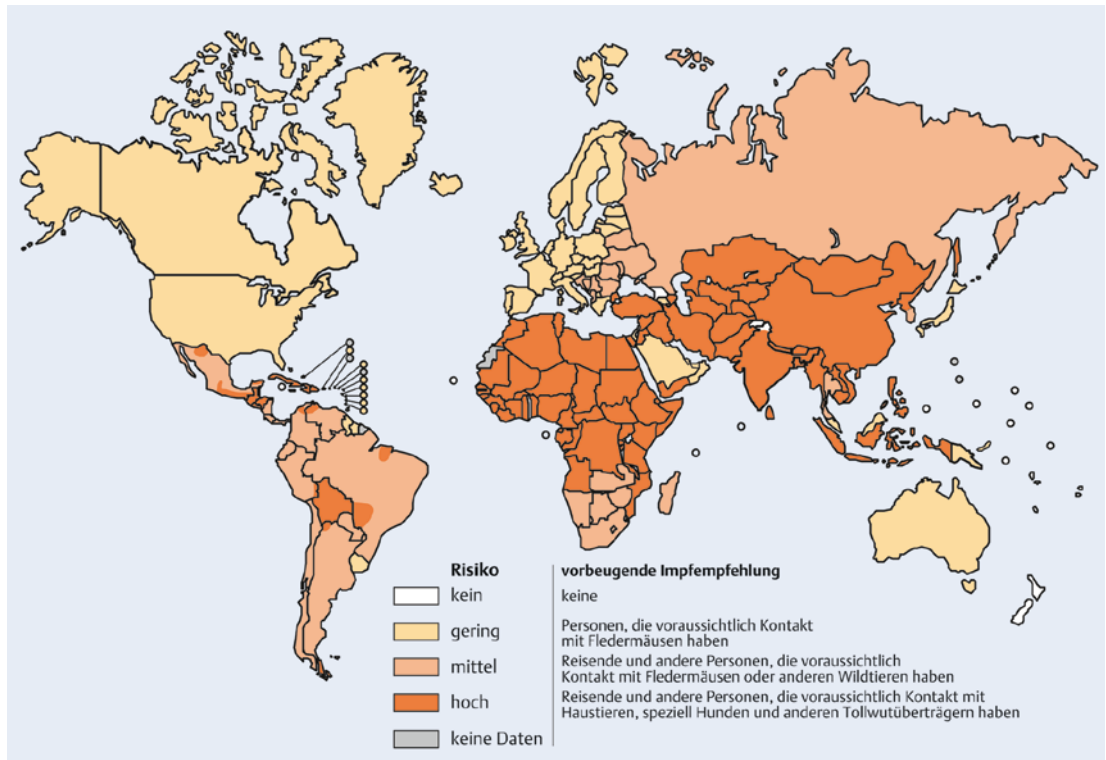


Abb. 1 Weltweite Verbreitung der Tollwutinfektion [6] (Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Centrums für Reisemedizin, Düsseldorf).



Präexpositionelle Tollwut-Prophylaxe

Reisenden, die in Regionen aufbrechen, in denen ein hohes Tollwutexpositionsrisiko z. B. durch streunende Hunde besteht, ist eine präexpositionelle Prophylaxe anzubieten [11]. Diese besteht klassischerweise aus drei Injektionen des Impfstoffs an den Tagen 0, 7 und 21 bzw. 28 [13, 14]. Hierauf reagieren nahezu alle immungesunden Erwachsenen, aber auch Kinder mit der Bildung neutralisierender Antikörper in protektiver Konzentration [16] ($\geq 0,5$ IU/ml, gemessen in einem geeigneten „Bioassay“ [2, 17]).

Ein Zeitraum von drei Wochen zur Komplettierung des Impfschemas stellt jedoch für diejenigen, die sich kurzfristig zu einer Reise entschließen, nicht selten ein Problem dar [18]. Um derart Kurzentschlossenen die von Goethes Lenardo angesichts einer beabsichtigten Auswanderung generell geäußerte Befürchtung (s. **Randspalte**) [6, 19] zumindest in Bezug auf die Zoonose Tollwut zu nehmen, kann man sich des Impfstoffs Rabipur im Rahmen eines „Schnellverfahrens“ bedienen. Dieses ermöglicht eine Grundimmunisierung durch drei Injektionen an den Tagen 0, 3 und 7. Es ist laut Hersteller „nur für Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren in Betracht zu ziehen, bei denen das konventionelle Schema zur präexpositionellen Prophylaxe nicht ... abgeschlossen werden kann“ [13]:

Die maßgebliche Zulassungsstudie war dreiarstig ausgelegt: Zum einen wurde Rabipur allein oder kombiniert mit Ixiaro, einer Vakzine zur Verhinde-

rung der Japanischen Enzephalitis, konventionell an den Tagen 0, 7 und 28 verabreicht, zum anderen gemeinsam mit Ixiaro zu den Zeitpunkten 0, 3 und 7 angewandt. Hinsichtlich des Impferfolgs bestanden am 57 Studientag keine Unterschiede, jedoch war an den Tagen 181 und 366 der Anteil der vor Tollwut Geschützten mit 75% und 68% in der Gruppe der „Schnell-Immunisten“ niedriger als bei denjenigen, die das konventionelle „3-Dosis-Schema“ erhalten hatten [20].

Verkürztes Impfschema noch „off-label use“

Im April 2018 erklärte die WHO, das seit Jahrzehnten erprobte Schema zur präexpositionellen Tollwut-Prophylaxe könne von drei auf zwei i.m. Impfstoffgaben an den Tagen 0 und 7 verkürzt werden [15]. Da diese Empfehlung noch nicht in die Fachinformationen der in Deutschland verfügbaren Impfstoffe gegen Tollwut eingegangen ist [13, 14], stellt deren Befolgung derzeit einen „off-label use“ dar [21].

Wissenschaftlich gesehen, basiert die geänderte Position der WHO v. a. auf Daten zur „Boosterbarkeit“ einer Grundimmunisierung gegen die Tollwutinfektion. Ausweislich einer verdienstvollen Metaanalyse betrug der mittlere geometrische Titer neutralisierender Antikörper gegen das Rabiesvirus ein oder zwei Jahre nach der Gabe von zwei oder drei Impfstoffdosen 1,5 IU/ml und stieg nach einer einmaligen „Booster-Injektion“ auf durchschnittlich 60 IU/ml an [22].

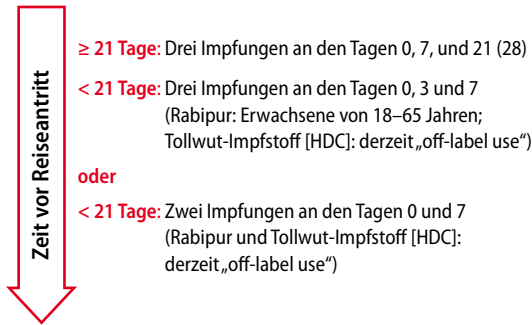
**„Unvorbe-
reitetes
Wegeilen
bringe
unglückliche
Wiederkehr;
kein anderes
Unternehmen
bedürfe soviel
Vorsicht und
Leitung als ein
solches.“**

(J. W. v. Goethe)

Hier steht eine Anzeige.



Abb. 2 Präexpositionelle Immunisierung gegen Tollwut in Abhängigkeit von der vor Reiseantritt verbleibenden Zeit [13, 14, 15]



Erwies sich also eine erst kurz zurückliegende Grundimmunisierung mit nur zwei Dosen als gut auffrischbar, existieren aus der längerfristigen Impfverfolgung nur recht spärliche Daten.

In einer thailändischen Untersuchung z. B. wurden Schulkinder mit zwei oder drei intradermalen Dosen grundimmunisiert und dann nach einem, drei und fünf Jahren einer einmaligen „Boosterung“ unterzogen. Jeweils vierzehn Tage danach bewegte sich der Titer neutralisierender Antikörper zwar bei allen Personen wieder im protektiven Bereich von $\geq 0,5$ IU/ml. Doch innerhalb eines Jahres waren nach den entsprechenden Auffrischimpfungen in der „3-Dosis-Gruppe“ mit 87%–95% noch deutlich mehr Personen vor Tollwut geschützt als in der „2-Dosis-Gruppe“ (zwischen 51% und 66%). Bemerkenswert war zudem, dass sich die mittleren geometrischen Konzentrationen neutralisierender Antikörper zu allen Zeitpunkten in der „3-Dosis-Kohorte“ auf rund das Dreifache der Messwerte des „2-Dosis-Pendants“ beliefen. Das belegt die immunologische Überlegenheit einer initialen Grundimmunisierung mit dem

konventionellen „Drei-Dosis-Schema“ eindrücklich [23].

In dieselbe Richtung weisen Beobachtungen von Strady et al. [24]: Wurde zehn Jahre nach der i.m. Grundimmunisierung und einmaliger Auffrischung am Tag 366 die Konzentration neutralisierender Anti-Tollwut-Antikörper ermittelt, waren 35,9% derjenigen, die anfänglich nur zwei Impfstoff-Dosen erhalten hatten, nicht mehr vor der Infektion gefeit, während in der „3-Dosis-Gruppe“ noch 95,5% der Probanden protektive Antikörper-Titer besaßen. Je nach verbleibender Zeit vor Reiseantritt stehen also verschiedene Schemata zur präexpositionellen Tollwut-Prophylaxe zur Verfügung (Abb. 2), um selbst noch einem Gutteil der sog. „last-minute traveler“ einen ausreichenden Schutz vor der gefürchteten Zoonose zu verschaffen [25].

Postexpositionelle Tollwut-Prophylaxe

Nach einer Biss- oder Kratzverletzung ist die Wunde ausführlich und gründlich mit Wasser zu spülen. Stehen Seife, andere Detergenzien, Jodlösung oder sonstige viruzide Substanzen zur Verfügung, können diese selbstverständlich eingesetzt werden. Die weiteren notwendigen Maßnahmen sind abhängig von Immunstatus der betroffenen Person [1, 11].

Vorgehen bei vollständig Grundimmunisierten

Immunesunde, vollständig grundimmunisierte Reisende müssen je eine Impfstoffdosis i. m. an den Tagen 0 und 3 erhalten. Tollwut-Hyperimmunglobuline sind nicht erforderlich. Nach den jüngsten WHO-Empfehlungen können diese Immunisierungen nur entfallen, wenn sich die Person bereits einer kompletten Postexpositions-Prophylaxe unterzogen hat, die nicht länger als drei Monate zurückliegt [15]. Der Verfasser hätte sich hier – wie wohl viele andere in der reisemedizinischen „Community“ – ein weit-

Tab. 1 Postexpositionelle Tollwut-Immunitätsprophylaxe nach Grad und Art der Exposition durch ein tollwütiges oder tollwutverdächtiges Tier [13, 14, 15]

Grad der Exposition	Art der Exposition durch ein tollwütiges oder tollwutverdächtiges Tier	Immunitätsprophylaxe bei ungeimpften Personen
I	Berühren/Füttern, Belegen der intakten Haut	Keine Impfung
II	Nicht blutende, oberflächliche Kratzer oder Hautabschürfungen, Lecken oder Knabbern an der nicht intakten Haut	Vollständige aktive Grundimmunisierung Rabipur: 0, 3, 7, 14, 28 (Essen-Schema) oder 0, 3, 7, 14 (verkürztes Essen-Schema bei immunkompetenten Personen und Gabe von Tollwut-Hyperimmunglobulin zeitgleich zur ersten aktiven Impfdosis) oder 2, 0, 1, 0, 1 (Tag 21) (Zagreb-Schema) Tollwut-Impfstoff (HDC): 0, 3, 7, 14, 28 (Essen-Schema)
III	Bissverletzungen oder Kratzwunden; Kontakt von Schleimhäuten oder Wunden mit Speichel (z. B. Lecken), V. a. Biss oder Kratzer durch eine Fledermaus oder Kontakt der Schleimhäute mit einer Fledermaus	Vollständige aktive Grundimmunisierung wie bei Grad-II-Expositionen und einmalige Verabreichung von Tollwut-Hyperimmunglobulin (20 IE/kg Körpergewicht) zeitgleich zur ersten aktiven Impfdosis

reichenderes und mutigeres Vorgehen aus Genf gewünscht. Er hatte gehofft, dass man dort – angesichts hinreichender empirischer [26, 27] wie experimenteller Evidenz [28] – eine weitere Immunprophylaxe auch dann für entbehrlich erklärt, wenn in den vergangenen 90 Tagen eine vollständige, drei Impfstoffdosen umfassende präexpositionelle Grundimmunisierung oder deren einmalige Auffrischung dokumentiert ist.

Vorgehen bei bisher nicht Geimpften

Je nach Expositionsgrad benötigen ungeimpfte Reisende nach einer möglichen Tollwutexposition folgende Immunprophylaxe: Bei nicht blutenden Wunden mehrere aktive Immunisierungen nach den derzeit in Deutschland zugelassenen Schemata, die bei blutenden Wunden ergänzt werden müssen durch die einmalige Gabe von Tollwut-Hyperimmunglobulin zeitgleich zur ersten aktiven Impfung (**Tab. 1**) [11, 13, 14]. Lege artis angewandt, schützt dieses Vorgehen nahezu alle immungesunden Betroffenen vor Tollwut [29].

Die von der WHO im Jahr 2018 empfohlene Verkürzung des klassischen „Essen-Schemas“ auf vier statt der gewohnten fünf Dosen fußt wesentlich auf einer schon 2009 unter dem Druck der damaligen weltweiten Impfstoff-Knappheit publizierten Metaanalyse [30], deren Ergebnisse unlängst im Wesentlichen nochmals bestätigt wurden [31].

Die jüngsten Vorgaben der WHO, im Zuge der Postexpositions-Prophylaxe zwar so viel Volumen des Tollwut-Hyperimmunglobulins in und um die Wunde zu infiltrieren, wie es anatomisch möglich erscheint, aber darauf zu verzichten, den je nach Körpergewicht berechneten Rest vorzugsweise in den M. vastus lateralis zu injizieren [15], bedeuteten derzeit in Deutschland nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut [11] und den einschlägigen Fachinformationen [14, 32] einen „off-label use“.

Dass ein derartiges „Wound-only-injection-Prozedere“ insbesondere dort Menschenleben rettet, wo Tollwut-Hyperimmunglobulin – wenn überhaupt – aus ökonomischen Gründen nur sehr begrenzt verfügbar ist, verdeutlichen exemplarische Studien aus Indien: Zwischen 2014 und 2018 gelang es dort mit diesem Ansatz, vermutlich 7.506 Personen vor der tödlichen Infektion zu bewahren, die Grad-III-Expositionen erlitten hatten [33]. ■

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Zur prä- und postexpositionellen Prophylaxe humaner Tollwutinfektionen stehen hoch immunogene Zellkulturimpfstoffe zur Verfügung. Lege artis angewandt schützen sie Immungesunde sicher vor der Erkrankung.
2. Mit einem „Schnellimmunisierungs-Schema“ kann auch einem Gutteil der sog. Last-minute-Reisenden noch eine sinnvolle Impfung angeboten werden.
3. Die von der WHO im April 2018 propagierte Verkürzung der präexpositionellen Tollwut-Prophylaxe auf zwei Impfdosen (Tage 0 und 7) sowie vorgeschlagene Änderungen bei der postexpositionellen Applikation des Tollwut-Hyperimmunglobulins stellen derzeit in Deutschland noch einen „off-label use“ dar.



Blutet die Wunde? Auch danach richtet sich die Postexpositions-Therapie.

Literatur:
springermedizin.de/mmw

Title:
Rabies: Prevention strategies for travellers

Keywords:
Rabies pre-exposure prophylaxis, rabies post-exposure prophylaxis, updated WHO position on rabies vaccines, travel medicine

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. Dr. phil. R. Stefan Roß

Institut für Virologie,
Nationales Konsiliarlaboratorium für Tollwut in der Humanmedizin,
Universitätsklinikum Essen,
Universität Duisburg-Essen,
Virchowstr. 179,
D-45147 Essen,
E-Mail: stefan.ross@uni-due.de

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Literatur

- World Health Organization (WHO). WHO Expert Consultation on Rabies. Third report. WHO Technical Report Series, No. 1012. World Health Organization, Geneva 2018
- Roß RS, Roggendorf M. Rhabdoviren. In: Fischer SF, Al Dahouk S, Brandt C, Donso-Mantke O, Frangoulidis D, Hofmann J, Jansen A, Krüger DH, Kimmig P, Kurth A, Niedrig M, Nitsche A, Nöckler K, Roggendorf M, Roß RS, Schacht A, Mayer-Scholl A, Scholz HC, Spletstoeser WD, Stark K, Wagner-Wiening C, Zöller L, Kempf VAJ (Hrsg.) Zoonosen. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards 33, Urban und Fischer, München 2013, S.87 – 95
- Roß RS, Heininger U, Löscher T, Müller T. Tollwut. In: Berner, R, Bialek R, Forster J, Härtel, C, Heininger U, Huppertz H-I, Liese JG, Nadal D, Simon A (Hrsg.) DGPI Handbuch. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2018, S. 777 – 782
- Rabies Bulletin Europe. Verfügbar unter: <https://www.who-rabies-bulletin.org/>. Letzter Zugang: 28. März 2020
- Deleré Y, Wichmann O, Müller Th, Freuling C, Roggendorf M, Roß RS. Tollwut in Deutschland: Gelöstes Problem oder versteckte Gefahr? *Epidemiol Bull* 2011; 8/2011: 57 – 61
- Centrum für Reisemedizin (CRM): CRM-Handbuch Reisemedizin. Centrum für Reisemedizin, Düsseldorf, 2019, S. 554 und Titelblatt (wo das Goethezitat – abweichend vom Original [19] – lautet: „Unvorbereitetes Wegeilen bringt unglückliche Wiederkehr“)
- Phanuphak P, Ubolyam S, Sirivichayakul S. Should travellers in rabies endemic areas receive pre-exposure rabies immunization? *Ann Med Interne (Paris)* 1994; 145: 409 – 411
- Gautret P, Schwartz E, Shaw M, Soula G, Gazin P, Delmont J, Parola P, Soavi MJ, Matchett E, Brown G, Torresi J, GeoSentinel Surveillance Network. Animal-associated injuries and related diseases among returned travellers: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Vaccine* 2007; 25: 2656 – 2663
- Schönfeld C, Burchard G-D, Dittmann S, Frühwein N, Hülse C, Idel H, Jilg W, von Laer G, Lafrenz M, Nothdurft HD, Poggensee U, Roggendorf M, Ross S, Thraenhardt O, Volkmer K-J, Weinke T, Ziegler B. Konsensuspapier zur Tollwutimpfung für Reisende. *MMW Fortschr Med* 2003; 145: 125 – 129
- Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE. Medical considerations before international travel. *N Engl J Med* 2016; 375: 247 – 260
- Ständige Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut – 2019/2020. *Epidemiol Bull* 2019; 34/2019: 313 – 358
- Wu X, Smith TG, Rupprecht CE. From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 1597 – 1608
- GlaxoSmithKline. Fachinformation Rabipur. November 2019
- Sanofi Pasteur. Fachinformation Tollwut-Impfstoff (HDC) inaktiviert. Januar 2019
- World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018; 93: 201 – 220
- Giesen A, Gniel D, Malerczyk C. 30 years of rabies vaccination with Rabipur: a summary of clinical data and global experience. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14: 351 – 367
- Roß RS, Müller Th, Roggendorf M. Rhabdoviren. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, Kimmig P (Hrsg.) Mikrobiologische Diagnostik. 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2009, S. 928 – 933
- Heudorf U, Tiarks-Jungk P, Stark S. Reisemedizinische Beratungen und Impfungen als infektionspräventive Aufgabe – Daten der Sprechstunde des Stadtgesundheitsamtes Frankfurt am Main 2002 – 2004. *Gesundheitswesen* 2006; 68: 316 – 322
- Goethe JW. Wilhelm Meisters Wanderjahre oder die Entsagen. Zweiter Theil. In: Großherzogin Sophie von Sachsen (Hrsg.) Goethes Werke. 25. Band. Erste Abtheilung. Herman Böhlau Nachfolger, Weimar, 1895, S. 254
- Cramer JP, Jelinek T, Paulke-Korinek M, Reisinger EC, Dieckmann S, Alberer M, Bühler S, Bosse D, Meyer S, Fragapane E, Costantini M, Pellegrini M, Lattanzi M, Dovali C. 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: pii: taz011. doi: 10.1093/jtm/taw011
- N. N. Neue Empfehlungen der WHO zur prä-expositionellen Tollwutimpfung. Stellungnahme des Ständigen Ausschusses Reisemedizin (STAR) der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und internationale Gesundheit (DTG). Verfügbar unter: https://www.dtg.org/images/Aktuelles/Mitteilungen_der-D/STellungnahme-des-StAR-zum-neuen-WHO-Tollwut-Impf-schema.pdf. Letzter Zugang: 26. März 2020
- Langedijk AC, De Pijper CA, Spijker R, Holman R, Grobusch MP, Stijnen C. Rabies antibody response after booster immunization: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1932 – 1947
- Kamoltham T, Thinyoung W, Khawplod P, Phraisuwan P, Phongchamnaphai P, Anders G, Malerczyk C. Immunogenicity of simulated PCECV postexposure booster doses 1, 3, and 5 years after 2-dose and 3-dose primary rabies vaccination in schoolchildren. *Adv Prev Med* 2011: 403201. doi: 10.4061/2011/403201
- 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: 1159 – 1164
- Yates JA, Rao SR, Walker AT, Esposito DH, Sotir M, LaRocque RC, Ryan ET, Global TravEpiNet Consortium. Characteristics and preparation of the last-minute traveler: analysis of vaccine usage in the Global TravEpiNet Consortium. *J Travel Med* 2019; 26: pii: taz031. doi: 10.1093/jtm/taz031
- Sudarshan MK, Ravish HS, Narayana DHA. Time interval for booster vaccination following re-exposure to rabies in previously vaccinated subjects. *Asian Biomed* 2011; 5: 589 – 593
- Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H, Durrheim D, Rees H, Nel LH, Abela-Ridder B, Briggs D. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2017; 95: 210 – 219C
- Moore SM, Wilkerson MJ, Davis RD, Wyatt CR, Briggs DJ. Detection of cellular immunity to rabies antigens in human vaccinees. *J Clin Immunol* 2006; 26: 533 – 545
- Preiss S, Chanthavanich P, Chen LH, Marano C, Buchy P, van Hoorn R, Vonk Noordgraaf M, Mukherjee P. Post-exposure prophylaxis (PEP) for rabies with purified chick embryo cell vaccine: a systematic literature review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17: 525 – 545
- Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, Lett S, Levis R, Meltzer MI, Schaffner W, Cieslak PR. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. *Vaccine* 2009; 27: 7141 – 718
- Kessels J, Tarantola A, Salahuddin N, Blumberg L, Knopf L. Rabies post-exposure prophylaxis: A systematic review on abridged vaccination schedules and the effect of changing administration routes during a single course. *Vaccine* 2019; 37 (Suppl 1): A 107 – A 117
- CSL Behring. Gebrauchsinformation und Fachinformation Berirab. Januar 2018
- Bharti OK, Thakur B, Rao R. Wound-only injection of rabies immunoglobulin (RIG) saves lives and costs less than a dollar per patient by „pooling strategy“. *Vaccine* 2019; 37 (Suppl 1): A 128 – A 131