

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 9 (1987) 157 - 165

Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Wiedermann) (1)
Bundesstaatliches Serumprüfungsinstitut Wien (Leiter: H. R. Prof. Dr. V. Dostal) (2)

Zur präexpositionellen Tollwutimpfung mit HDCS-Impfstoff: Vergleich verschiedener Impfschemata

H. Kollaritsch¹, P. Kremsner¹, F. Ambrosch¹,

F. Gerstl², R. Kotzina², G. Wiedermann¹

Einleitung

Seit 1977 ist die HDCS (Human Diploid Cell Strain)-Tollwutvakzine in Europa generell erhältlich. Unbestritten ist, daß diese Totimpfung gegenwärtig die optimale Methode darstellt, prä- oder postexpositionell gegen Rabies zu immunisieren. Bisher erhielten mehr als 500.000 Personen weltweit über 2,4 Millionen Impfdosen (12) und es konnten anhand dieser Daten die Vorteile dieser Impfung herausgestrichen werden. Gegenwärtig noch nicht internationalisiert ist ein allgemeingültiges Impfschema zur präexpositionellen Impfung, die Empfehlungen sind durchaus widersprüchlich (3, 9). Ein zweites, derzeit noch unbefriedigendes Problem sind die hohen Kosten der Impfstoffeinzeldosis, die die Einsatzmöglichkeit in Tollwutgebieten der Dritten Welt drastisch reduzieren, obwohl gerade hier die Notwendigkeit für die Impfung besonders augenfällig wäre (4). Dementsprechend angestrengt wird nach Möglichkeiten gesucht, die Kosten zu minimieren. Zwei Wege werden hier — nahezu parallel — beschritten: Erstens eine Optimierung und damit Verringerung des Impfstoffeinsatzes bei HDCS-Impfung und zweitens die Entwicklung neuer Gewebekulturvakzinen. Letztere werden sicherlich in einigen Jahren dieses Problem einer Lösung näherbringen (4), vorläufig wurde aber auch durch Modifikationen des präexpositionellen Impfschemas mit dem gängigen HDCS-Impfstoff eine gewisse Kostenreduktion bei gleichwertigem Immunisierungserfolg erzielt (5, 11, 12). Am effektivsten hat sich hier die intradermale Applikation des Impfstoffes erwiesen (1, 2, 5, 6).

In der vorliegenden Untersuchung wurde nun der Versuch gemacht, Serokonversion und Verträglichkeit bei verschiedenen intramuskulären oder intradermalen Impfschemata mit HDCS-Impfstoff zu vergleichen.

Material und Methodik

Probanden:

Für den Vergleich der Impfschemata mit intramuskulärer Applikation stellten sich Angehörige der Veterinärmedizinischen Universität Wien zur Verfügung. Die Impflinge für intradermale Impfungen rekrutierten sich aus Angehörigen des Hygiene-Instituts

der Universität Wien. Bei allen Probanden wurde abgeklärt, daß bisher keine Wut-
schutzimpfung erfolgt war und keine akuten Infektions- oder Systemerkrankungen
zum Impfzeitpunkt vorlagen.

Impfstoff und Impfschemata:

Für alle Immunisierungen wurde der in Österreich handelsübliche Impfstoff der Firma
Mérieux (Tollwut-Impfstoff Mérieux, Serotherapeutisches Institut Wien) verwendet.
Die Impfschemata sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Zuordnung der einzelnen
Probanden zu den verschiedenen Gruppen erfolgte rein zufällig, selbstverständlich
mit Ausnahme jener Gruppe, bei der im Rahmen dieser Aktion nur eine Auffrischimp-
fung durchgeführt wurde. Die intramuskuläre Applikation erfolgte immer in die Regio
deltoidea, die intradermalen Injektionen mit Tuberkulinspritzen ebenfalls am Ober-
arm. Zur Erfassung auftretender Nebenwirkungen wurde ein entsprechender Kon-
trollbogen bei jedem Impftermin ausgegeben.

TABELLE 1
Tollwutimpfung mit HDCS-Impfstoff / Impfschemata

Gruppe. Anzahl	Applikationsart Dosis	Grundimmunisierung Tag	Booster- ungen	Blutabnahmen Titerbest.
1 n = 15	intramuskulär 1,0 ml	0, 7, 28	12 Monate	Tag 56*, Monat 6*, 7, 12, 13
2 n = 17	intramuskulär 1,0 ml	0, 28	6 Monate	Tag 56*, Monat 6*, 7, 12, 13
3 n = 12	intramuskulär 1,0 ml	0,28,56	12 Monate	Tag 84*, Monat 6*, 7, 12, 13
4 n = 10	intradermal 0,1 ml	0, 28	6 Monate	Tag 56*, Monat 6, 7, 12, 13, 24
5 n = 10	intradermal 0,1 ml	0, 28, 56	12 Monate	Tag 84*, Monat 6, 7, 12, 13, 24
6 n = 45	intramuskulär 1,0 ml	Boostergr., Grundim- munisierung vor 3-6 J.	Tag 0	Tag 28*, Monat 12

Bestimmung der Serokonversion:

Die Bestimmung der Serokonversion und der Titerhöhe erfolgte zu den in Tabelle 1
angegebenen Terminen. Als Testsystem für die Bestimmung neutralisierender Anti-
körper wurde der RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) nach der Stan-
dardmethode von SMITH et al., (15) in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift der Euro-
päischen Pharmakopoe 1983 gewählt. Es wurde nach neueren Erkenntnissen von J.
KURZ et al. (10), davon ausgegangen, daß der RFFIT zumindest gleichwertig dem
Mäuseneutralisationstest (MNT) bei besserer Reproduzierbarkeit zu setzen ist.

Die Standardisierung des Testsystems erfolgte mittels eines WHO-Standards und unter Verwendung der CVS Rabies Virus Linie als Challengevirus (CVS-NIH, WHO, Genf). Die Umrechnung der Titer in internationale Einheiten (I. E.) wurde nach LOVIE (14) vorgenommen:

$$\text{I. E. (der Probe)} = \frac{\text{Titer der Probe}}{\text{Titer des Standards}} \times 2$$

Die Festsetzung der Schutzgrenze erfolgte nach den einschlägigen Vorschriften der WHO und wurde mit 0,5 I. E. festgelegt, obwohl nach KURZ et al. 1986 (10) davon ausgegangen werden kann, daß durch die Verwendung des RFFIT auch noch etwas niedrigere Titer als protektiv angesehen werden können.

Ergebnis und Diskussion

In Tabelle 2 sind die Serokonversionen nach der Grundimmunisierung mit dem HDCS-Impfstoff aufgelistet und die mittleren geometrischen Titer in internationalen Einheiten festgehalten. Die Blutabnahmen erfolgten einen Monat nach der Grundimmunisierung bzw. 6 Monate nach Beginn des Impfprogrammes. Bei keinem einzigen Impfling aller 5 Gruppen kam es nach zumindest 2 Teilimpfungen zu keiner ausreichenden Serokonversion, die niedrigsten gemessenen Einzel-Titer 1 Monat nach Grundimmunisierung lagen zumindest 2-fach über der WHO-Schutzgrenze.

TABELLE 2
Serokonversion nach Grundimmunisierung mit HDCS-Impfstoff

Gruppe Anzahl	Impfschema/Tag Applikationen	Titerbestimmung Tag 56/84	(GMT) in I. E. 6 Monate
1 n = 15	0, 7, 28 intramuskulär	22,92 (9,3 - 82,9)	12,64 (6,7 - 33,9)
2 n = 17	0, 28 intramuskulär	21,46 (6,7 - 64,8)	2,81 (0,5 - 11,8)
3 n = 12	0, 28, 56 intramuskulär	13,84 (1,1 - 31,7)	5,04 (0,8 - 12,1)
4 n = 10	0,28 intracutan	6,4 (3,2 - 11,9)	n. d.
5 n = 10	0, 28, 56 intracutan	7,6 (2,2 - 23)	n. d.

Veranschaulicht man sich diese Ergebnisse graphisch (Abb. 1), so läßt sich eine Interpretation leichter gestalten. Auffällig ist zunächst die Tatsache, daß trotz 100% Serokonversion bei intradermaler Impfstoffverabreichung auch bei gleichem Impfschema, wenn man Gruppe 2 und 4 betrachtet, signifikant niedrigere mittlere geometrische Titer trotz der relativ kleinen Patientengruppen gemessen werden konn-

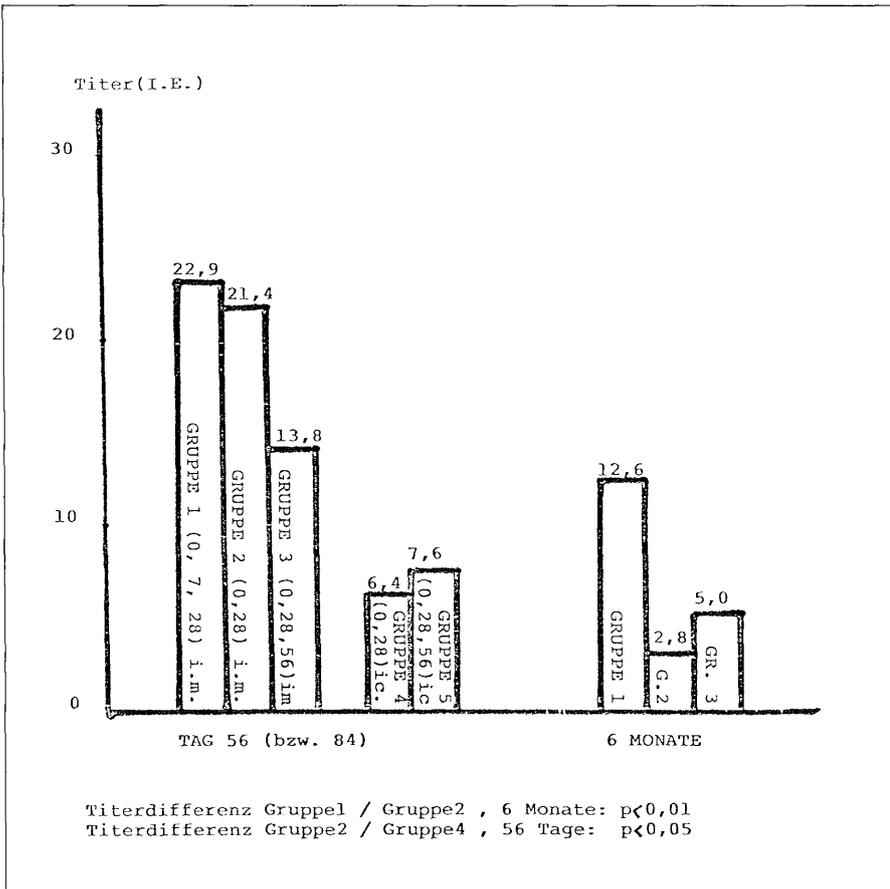


Abb. 1:

Vergleich der mittleren Titerhöhen (GMT) der einzelnen Grundimmunisierungsschemata.

ten ($p < 0,05$). Derartige Beobachtungen wurden bereits beschrieben (5). Die längerdauernde Manipulation des Impfstoffes bei Raumtemperaturen hat im Falle der i. d. Applikation sicher keinen Einfluß auf die Wirksamkeit der Impfung (8). Daß die Unterschiede zwischen Gruppe 3 und Gruppe 5 nicht ebenfalls statistisch signifikant sind, dürfte vermutlich darauf zurückzuführen sein, daß in Gruppe 3 ein niedrigerer mittlerer geometrischer Titer errechnet wurde, was unter Umständen darauf zurückgeht, daß in dieser Gruppe eine Häufung von Personen zu finden war, die schlecht auf den Impfstoff antworteten, wie auch LEMON et al. (13). zeigen konnten. Es wäre zu erwarten, daß bei größerer Probandenzahl signifikante Unterschiede zu finden sind. Vergleicht man die Gruppen 4 und 5 am Tag 56 bzw. 84, so kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß bei intrakutaner Applikation möglicherweise eine dritte Teilimpfung im Monatsabstand praktisch ohne Effekt auf den mittleren geometrischen Titer bleibt. Ob dieser Befund statistisch nachweisbar wird, muß mit größeren Patientengruppen überprüft werden. Ebenfalls aus der Graphik recht eindrucksvoll ersichtlich ist die Kinetik der Titerverläufe bei intramuskulärer Applikation. Der Halb-

jahreswert nach intrakutaner Impfung liegt noch nicht vor. Erwartungsgemäß sinken die mittleren geometrischen Titer in einem Zeitraum von 3 - 4 Monaten deutlich ab, wobei die Impflinge der Gruppe 1 und Gruppe 3 nach 6 Monaten noch zwischen 40 und 50% der ursprünglichen Titer vorweisen können. Das Ergebnis der Gruppe 3 dürfte, wie schon erwähnt, vorsichtig zu beurteilen sein. Besonders ausgeprägt ist aber der Titerabfall bei Gruppe 2, deren Probanden zur Grundimmunisierung nur 2 Teilimpfungen im Monatsabstand erhalten haben. Hier liegen die mittleren geometrischen Titer nach 6 Monaten bei nur 2,8 IE. Besonders beachtenswert wird dieses Ergebnis vor allem dann, wenn man die einzelnen Titer der Probanden betrachtet und feststellt, daß immerhin in einem Fall nach 6 Monaten die Schutzgrenze gerade noch überschritten wurde und 0,8 IE gemessen wurden. Es wäre damit zu rechnen, daß in diesem Fall bei Boosterung nach einem Jahr im Intervall für einige Monate ein nicht ausreichender Schutz besteht. Derartigen Möglichkeiten vorbeugend, haben wir bei Gruppe 2 den Boostertermin nach 6 Monaten festgelegt, während bei allen anderen Grundimmunisierungsschemata erst nach einem Jahr geboostert wird. Es bleibt der weiteren Verfolgung der Titerverläufe vorbehalten, ob sich dieses Schema auf lange Sicht bewährt. Die Titerdifferenz zwischen Gruppe 1 mit Impfung 0, 7, 28 und Gruppe 2 mit 0, 28 ist nach 6 Monaten jedenfalls signifikant ($p < 0,01$). Wir werden versuchen, nun mit größeren Probandenzahlen und Blutabnahmen in kürzeren Abständen das Profil der Titerkinetik besser festzuhalten. Auszuschließen ist, daß für diesen Befund Applikationsfehler mitverantwortlich zeichnen könnten, wie bei intraglutäaler Verabreichung einiger anderer Impfungen diskutiert wird, da auf eine peinlich genaue intramuskuläre Verabreichung geachtet wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse ist zu erwarten, daß auch bei intradermaler Applikation der Impfung durch den Titerabfall nach Grundimmunisierung sich Probleme für die Auswahl des Intervalls bis zur Boosterung ergeben; hier liegen leider noch keine Ergebnisse vor.

Die Ergebnisse der Boostergruppe, die in Tabelle 1 als Gruppe 6 bezeichnet wurde, sind in Tabelle 3 kurz zusammengefaßt. Es konnte hier bei allen Probanden durch eine Boosterung eine ausgezeichnete Serokonversion und ein Vollschutz wieder erzeugt werden, wenngleich bei mehreren Impfungen die Grundimmunisierung länger als 5 Jahre zurücklag oder nicht vollständig durchgeführt wurde. Mehrere Patienten hatten nur 2 mehr als 3 Jahre zurückliegende Teilimpfungen und prävakzinal unmeßbar niedrige Titer, trotzdem war auch bei diesen Patienten eine Boosterung ausgezeichnet möglich. Hier drängt sich ein Vergleich mit der Tetanusadsorbatimpfung auf, bei der eine Grundimmunisierung mit zwei Teilimpfungen in regulärem Abstand ebenfalls nach variablen Zeiträumen ausgezeichnet auffrischbar ist.

Letztendlich haben wir versucht, die bei unseren Probanden aufgetretenen Nebenwirkungen zu evaluieren, die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Vorausgeschickt sei, daß systemische Nebenwirkungen schwerwiegender Natur in keinem einzigen Fall zur Beobachtung gelangten, die lokalen Nebenwirkungen wurden von den Patienten subjektiv als leicht oder mittelstark eingestuft.

Im wesentlichen sind 2 Befunde interessant: bei intradermaler Applikation nimmt die Häufigkeit von Nebeneffekten von der am häufigsten auftretenden Rötung über Schwellung zur Schmerzhaftigkeit deutlich ab. Bei der intramuskulären Applikation findet sich exakt die umgekehrte Häufigkeitsverteilung; hier ist die lokale Schmerzhaftigkeit am häufigsten beobachtet worden. Ein deutlicher Unterschied besteht auch in der Dauer der Nebenwirkungen, die intradermale Applikation scheint länger Nachwirkungen zu provozieren, was unter Umständen mit der verzögerten Impfstoffresorption in Zusammenhang steht. Wesentlich war für uns auch die Tatsache, daß bei intramuskulärer Applikation Nebenwirkungshäufigkeit und Ausprägung bei Erst-

TABELLE 3
Boostereigenschaften des HDCS-Impfstoffes bei i. m. Applikation

	GMT in l. E.	GMT in l. E.
1. Reguläre Grundimmunisierung oder Booster nach regulärer Grundimmunisierung (3 oder mehr Teilimpfungen) vor 3 Jahren n = 12	prävakzinal 2,81 (1 - 8,4)	postvakzinal 13,34 (3, 4 - 38,3)
2. Reguläre Grundimmunisierung oder Booster (3 oder mehr Teilimpfungen) vor <u>mindestens</u> 5 Jahren n = 21	2,70 (0,6 - 7,9)	14,50 (3,4 - 51,8)
3. Irreguläre Grundimmunisierung (weniger als 3 Teilimpfungen), unregelmäßige Abstände n = 8	1,4 (0 - 15,9)	25,4 (16,4 - 47,2)

TABELLE 4
Klinische Nebenwirkungen der Tollwutimpfung mit HDCS-Impfstoff
 (Mehrfachangaben möglich, Patientenprotokolle)

Applikationsart Anzahl	Rötung	Schwellung	Schmerzhaftigkeit	durchschnittl. Dauer
intradermal n = 50	36% (18) 32% leicht	20% (10) 18% leicht	4% (2) 2% leicht	6,2 Tage 2 - 21 Tage
intramuskulär				
Erstimpfungen n = 73	8% (6) 5% leicht 3% mittelstark	14% (10) 11% leicht 3% mittelstark	23% (17) 18% leicht 5% mittelstark	1,9 Tage 1 - 5 Tage
Boosterimpfungen n = 39	3% (1) 3& leicht	5% (2) 5% leicht	16% (6) 16% leicht 5% mittelstark	2,0 Tage 1 - 4 Tage

impfungen und Boosterimpfungen praktisch ident war. Hier sehen wir uns im Gegensatz von mehreren Literaturangaben, die der Boosterung eine schlechte Verträglichkeit nachsagen (7, 16). Es ist vorstellbar, daß hier der Zeitraum zur letzten Impfung vor dem Booster eine entscheidende Rolle für die Verträglichkeit spielt. Bei unserem Probandengut lag in der Mehrzahl der Fälle die letzte Immunisierung 5 Jahre zurück, bei keinem Impfling aber kürzer als 3 Jahre. Außerdem waren die Grundimmunisierungen zumeist nach dem 0-1-12-Monatsschema durchgeführt worden, was

bedeutet, daß die meisten Impflinge bisher erst mit 3 Teilimpfungen immunisiert wurden. In diesem Zusammenhang wird auch sicherlich interessant sein, inwieweit sich eine intradermale Applikation bei Boosterimpfungen auf die Verträglichkeit wesentlich auswirkt. Hierzu existieren Literaturangaben, die der Boosterung bei intradermaler Applikation eine schlechtere Verträglichkeit bescheinigen (7).

Sollte die Verträglichkeit jedoch vergleichbar gut jener sein, wie bei i. m. Applikation gesehen, so sollte dies eventuell Anlaß geben, die intradermale Impfung mit HDCS-Impfstoff positiver zu bewerten. Vorstellbar wäre in diesem Zusammenhang eine Empfehlung der Intradermalimpfung bei Personengruppen, wie zum Beispiel Studenten der Veterinärmedizin. Eine Überprüfung des Impferfolges muß aber erfolgen, weshalb nur kontrollierbare Kollektive als Zielgruppe angesehen werden können. Trotz der Kosten für die Titerbestimmung wäre bei Anwendung der i. d. Impfung eine Kostenersparnis von rund 70% gegenüber einer nicht kontrollierten i. m. Impfung gegeben.

Zusammenfassung

Die vorliegende Pilot-Studie befaßt sich mit der Immunisierung gegen Rabies mit der derzeit gebräuchlichen HDCS (Human Diploid Cell Strain)-Vakzine. Um die Kosten-Nutzen-Relation weiter zu verbessern, wurden mehrere Impfschemata zur Grundimmunisierung mit intramuskulärer oder intradermaler Applikation miteinander verglichen. Bei allen Probanden (44 in i. m. Gruppen, 20 in i. d. Gruppen) fand sich eine hundertprozentige Serokonversion. Bestimmt wurden die neutralisierenden Antikörper im RFFIT (Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test), die WHO-Schutzgrenze von 0,5 IE wurde in allen Fällen zumindest um das Doppelte übertroffen. Bei Erhebung der 6-Monats-Kontrollwerte fiel ein äußerst rascher Titerabfall in der Gruppe mit nur 2 Teilimpfungen für die Grundimmunisierung auf, ein Grund, das Intervall zur Auffrischimpfung nicht über 6 Monate auszudehnen. Die intradermale Applikation von 0,1 ml pro Dosis dürfte somit als Alternative für Gruppenimpfungen mit Kontrolle des Impferfolges zu überdenken sein, da die Kosten deutlich minimiert wurden. Überdies wurden alle auftretenden Nebeneffekte der Impfungen erfaßt, es zeigt sich, daß der HDCS-Impfstoff ausgezeichnet verträglich ist und nur geringgradige lokale Reaktionen beobachtet wurden. Auch bei alleiniger Boosterung war die Verträglichkeit vergleichbar gut.

Schlüsselwörter

HDCS-Impfstoff, präexpositionelle Grundimmunisierung, Impfschemata, Applikationsart, RFFIT, Nebenwirkungen.

Summary

Pre-exposure immunization with HDCS-vaccine:
Comparison of different immunization schedules.

This pilot-study deals with the pre-exposure immunization against rabies with the common HDCS (Human diploid cell strain)-vaccine. For improving the cost benefit relation different vaccination schedules and different ways of application were compared. At present, however, only results of the basic immunization and of antibody levels at 6 months can be interpreted. All our volunteers (44 with i. m. application, 20 with i. d. application) showed seroconversion. Neutralizing antibodies were determined in the RFFIT (Rapid Focus Fluorescent Inhibition Test). The titers in the

RFFIT showed a remarkable decrease within 6 months after basic immunization with only 2 i. m. doses, a result which implicates boosting intervals of not longer than 6 months. Antibody levels 6 months after i. d. application will be determined as soon as possible. According to our preliminary results after basic immunization, however, i. d. vaccination with consecutive control of antibody levels might be a good and cheap alternative to i. m. pre-exposure vaccination. Furthermore, side effects of vaccination were evaluated showing that HCDS-vaccination is well tolerated and only minor local reactions can be seen. Also in volunteers who got only one i. m. booster vaccination after different intervals, side effects were rare and comparable to that of the basic immunization.

Key words

HCDS-vaccine, pre-exposure basic immunization, immunization schedule, application, RFFIT, side effects.

Literatur

1. AJJAN, N., SOULEBOT, J. P., TRIAU, P., BIRON, G. (1980): Intradermal Immunization with Rabies Vaccine: Inactivated WISTAR-strain cultivated in human diploid cells. *JAMA* 224, 2528-2531.
2. ANONYMOUS (1983): Field evaluations of pre-exposure use of human diploid cell rabies vaccine. *MMWR* 31, 279-280, 285.
3. ANONYMOUS (WHO 1978): Applications of rabies vaccines at reduced schedules. *Weekly Epidemiol. Record* 29, 213.
4. BAER, J., SCHEIERMANN, N., MARCUS, I. (1986): Tollwut: Epidemiologie und neue Impfstoffentwicklung. *Die gelben Hefte* 26, 67-78.
5. BERNARD, K. W., ROBERTS, M. A., SUMNER, J., WINKLER, W. G., MALLONEE, J., BAER, G. M., CHANEY, R. (1982): HCDS-Vaccine: Effectiveness of immunization with small intradermal and subcutaneous Doses. *JAMA* 247, 8, 1138-1142.
6. COX, J. H., SCHNEIDER, L. G. (1976): Prophylactic immunization of human against rabies by intradermal inoculation of human diploid cell vaccine. *J. Clin. Microbiol.* 3, 96-101.
7. DREESEN, D. W., BERNARD, K. W., PARKER, R. A., DEUTSCH, A. J., BROWN, J. (1986): Immune complex-like disease in 23 persons following a booster dose of rabies human diploid cell vaccine. *Vaccine* 4, 45-49.
8. FISHBEIN, D. B., SUMMER, J. W. (1986): Human diploid cell rabies vaccine: Retention of immunogenicity after reconstitution. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 80, 172.
9. GERSTL, F., SIBALIN, M. (1981): Präexpositionelle Wutschutzimpfung. *Tollwutsymposium Innsbruck 1979*, 142-148.
10. KURZ, J., VOGEL, J., GERSTL, F., DOSTAL, V. (1986): Comparative study of two potency tests for antirabies serum: Neutralization test in mice (MNT) and rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT). *J. Biol. Stand.* (im Druck).
11. KUWERT, E. K., MARCUS, I., HOHER, P. G. (1976): Neutralizing and complementfixing antibody responses in pre- and post-exposure vaccines to a rabies vaccine prepared in human diploid cells. *J. Biol. Stand.* 4, 249-262.
12. KUWERT, E. K., TRIAU, R., THRAENHART, O.: Innocuity and side effects of human diploid cell rabies vaccine: Rationale and facts after vaccination of 500.000 persons. In: KUWERT, E. et al. (Eds.): *Rabies in the tropics*, Springer, Heidelberg, 1985.
13. LEMON, S. M., MILLER, R. N., PANG, L. W., PRIER, R. E., BERNARD, K. W. (1984): Failure to achieve predicted antibody responses with intradermal and intramuscular human diploid cell rabies vaccine. *Lancet* i, 1098-1100.

14. LOVIE, R. E., DOBKIN, M. B., MEYER, P., CHIN, B., ROBY, R. E. HAMMER, A. H., CABASSO, V. J. (1975): Measurement of rabies antibody: Comparison of the mouse neutralization test (MNT) with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT). *J. Biol. Stand.* 3, 365-373.
15. SMITH, J. S., YAGER, P. A., BEAR, G. M. (1973): A rapid reproducible test for determining rabies neutralizing antibody. *Bull. WHO* 48, 535-541.
16. SCHNURRENBERGER, P., DREESSEN, D. W., BROWN, J. (1984): Systemic reactions following immunizations with human diploid cell rabies vaccine. *Mortality and Mortality Weekly Report* 33, 185.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Herwig Kollaritsch
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
der Universität Wien

Kinderspitalgasse 15
A-1090 Wien

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1987

Band/Volume: [9](#)

Autor(en)/Author(s): Kollaritsch Herwig, Kreamsner Peter Gottfried, Ambrosch Franz, Gerstl F., Kotzina R., Wiedermann Gerhard

Artikel/Article: [Zur präexpositionellen Tollwutimpfung mit HDGS-Impfstoff: Vergleich verschiedener Impfschemata. 157-165](#)