

Postexpositionelle passive Immunisierung

Stand: Oktober 2004

Empfehlungen des Bundesamtes für Gesundheit und der Schweizerischen Kommission für Impffragen¹

DAS WICHTIGSTE IN KÜRZE

In der Schweiz sind verschiedene spezifische Immunglobuline (Ig) zur intramuskulären und intravenösen Anwendung im Handel. Standard-Immunglobuline stehen gegenwärtig (Herbst 2004) nur zur intravenösen Anwendung zur Verfügung. Spezifische Ig werden in der Regel aus Plasma ausgewählter, hochtitriger Spender hergestellt. Einzelne Präparate werden noch aus Pferdeserum gewonnen. Standard-Ig werden aus gepooltem menschlichem Normalplasma isoliert. Schwerpunkt dieses Supplementums ist die postexpositionelle Anwendung der Ig. Es ersetzt das Supplementum V von 1990 und den Anhang 4 im Supplementum II (Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung) von 1997. Die wissenschaftlichen Grundlagen für die nachfolgenden Empfehlungen sind begrenzt; sie stützen sich auf teilweise ältere Studien und die Empfehlungen anderer Länder.

Spezifische Ig sind bei nicht-immunen Personen 0–12 Stunden nach perinataler und 0–7 Tage nach beruflicher Hepatitis-B-Exposition angezeigt, 0–4 Tage nach nosokomialer Varicella-Zoster-Exposition, so rasch als möglich (keine zeitliche Verabreichungslimite nach oben) nach Tollwut-Exposition bei Nicht- oder Teilgeimpften und gegebenenfalls innerhalb von 14 Tagen nach Hepatitis-A-Exposition.

Tetanus-Antitoxin wird bei ungenügend Geimpften nach Exposition durch schmutzige oder nekrotische Wunden eingesetzt.

Standard-Ig können bei nicht-immunen Personen 0–6 Tage nach Masern-Exposition und allenfalls nach Rötelninfektion in der Schwangerschaft angezeigt sein.

Ig werden häufig gleichzeitig, aber örtlich getrennt, mit der aktiven Impfung verabreicht. Die aktive Immunisierung nach Impfplan ist der postexpositionellen, passiven Immunisierung wenn immer möglich vorzuziehen.

Therapeutisch kommen spezifische Ig, respektive Antitoxine bei Botulismus, Diphtherie und Tetanus zur Anwendung.

Neue Herstellungsverfahren haben die Sicherheit der Ig menschlicher Herkunft erhöht. Dank der Einführung von spezifischen Herstellungsschritten zur Virusinaktivierung bzw. Eliminierung kann die Übertragung behüllter Viren wie HIV, HCV oder HBV durch Ig heute praktisch ausgeschlossen werden. Für unbehüllte Viren (insbesondere Parvovirus B19) besteht ein minimales Restrisiko.

Kontraindikationen bleiben Anaphylaxie und systemische, allergische Reaktionen auf humane Ig, Blutprodukte und equine Produkte.

HÄUFIG VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

HB	Hepatitis B
Ig	Immunglobuline
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht

¹ Mitglieder: G. Bachmann, Zürich; H. Binz, Solothurn; C. Bourquin, Bern; D. Desgrandchamps, Baar; F. Gurtner, Bern; D. Koch, Bern; L. Matter, Basel; F. Méan, Lausanne; J. Roffler, Genf; H-P. Roost, Bern; U. Schaad, Basel; R. Seger, Zürich; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Bern.
Bearbeitung: D. Stürchler (Stürchler Epidemiologics), Büren.

EINLEITUNG

Das vorliegende Supplementum ist vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) und der Schweizerischen Kommission für Impffragen (SKIF) aufgrund der aktuellen Literatur, Rückfragen bei Herstellern und den Empfehlungen anderer Länder erarbeitet worden. Zu manchen Fragestellungen fehlen neuere oder randomisierte Studien, und manche Empfehlungen stützen sich weitgehend auf die Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ab. Ziel des Supplementums ist es, die praktizierenden Ärztinnen und Ärzte in der Schweiz über die postexpositionelle Anwendung von Immunglobulinen (Ig) zu informieren.

Das vorliegende Supplementum ersetzt das Supplementum V (passive Immunisierung in der Praxis) vom Juni 1990 und den Anhang 4 des Supplementums II (Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung) vom Dezember 1997. Zur aktiven Immunisierung sind die Supplementa VIII (Impfplan), XVI (allgemeine Empfehlungen), VI (Auslandreisen), III (Polio), VII (Hib), XI (Pertussis), XVI (MMR), IX (Hepatitis A), II (Hepatitis B), XIII (Grippe) und X (Tollwut) zu konsultieren.

IMMUNGLOBULINE (IG)

Ig sind biologische Produkte. Sie haben menschliches Plasma oder Pferdeserum als Ausgangsmaterial. Spezifische Ig können heute auch gentechnologisch hergestellt werden, doch spielen gentechnologische Verfahren bei den hier zu diskutierenden Produkten noch keine Rolle. Ig enthalten vorwiegend IgG, aber auch IgM und IgA. Ig wirken, im Gegensatz zu Impfungen, kurz nach der Applikation. Maximale Plasmakonzentrationen treten unmit-

telbar nach i.v. Injektion und 48–72 Stunden nach i.m. Injektion auf. Dagegen ist ihre Wirkdauer beschränkt. Ig haben eine Eliminationshalbwertszeit von 3–4 Wochen [1–3]. Die klinische Schutzdauer scheint dosisabhängig, sie wird auf 3 Wochen bis 6 Monate veranschlagt [2–4].

Für die Herstellung von Standard-Ig wird Plasma von mindestens 1000 bis über 10 000 Spendern gepoolt. Das Antikörperspektrum dieser Präparate entspricht weitgehend demjenigen der Population, aus welcher die Spender stammen. Durch die Verwendung grosser Plasmapools wird eine Standardisierung erreicht. Spezifische Hyper-Ig stammen von ausgewählten Spendern mit hohen Antikörper-Titern. Der Gehalt an Antikörpern ist bei spezifischen Ig definiert.

In der Schweiz verfügbare Produkte

Das vorliegende Supplementum beschränkt sich auf die postexpositionelle Prophylaxe von Infektionskrankheiten und die therapeutische Anwendung bei Botulismus, Diphtherie und Tetanus. Weitere Anwendungen von Ig sind im Anhang 1 summarisch zusammengestellt.

Nur wenige Produkte sind in der Schweiz auf dem Markt oder auf Abruf in kleinen Mengen verfügbar (Tabelle 1, Stand 3. Quartal 2004). Botulismus-Antitoxin kann bei der Armee-Apotheke, Diphtherie-Serum bei Grossverteilern oder Berna Biotech angefordert werden (Adressen Anhang 2). Die Produktpalette kann sich rasch ändern, und der Nachschub kann wegen der beschränkten Haltbarkeit und des geringen Umsatzes beeinträchtigt sein. Aktuelle Informationen zur Verfügbarkeit von Produkten können bei Swissmedic oder Infovac eingeholt werden (Adressen Anhang 2). Gegenwärtig sind keine Standard-Immunglobuline zur intramuskulären Anwendung im Handel.

Tabelle 1: **Immunglobuline zur postexpositionellen passiven Immunisierung** Schweiz, 3. Quartal 2004 [5].

Ig-Typ	Krankheit	Produkt	Weg	Wirkstoffgehalt	Richtdosis ^a
Spezifische	Hepatitis B	Hepatitis-B-Immunglobulin Behring ZLB Behring AG	i.m.	200 IE/ml anti-HBs	0,06 ml /kg KG
		Hepatect CP Biotest AG	i.v.	50 IE/ml anti-HBs	100–500 IE
	Tollwut	Berirab ZLB Behring AG	Wunde ^b	150 IE/ml anti-Tollwut	20 IE /kg KG
	Varicella-Zoster	Varitect Biotest AG	i.v.	25 IE/ml anti-VZV	12,5 IE /kg KG
	Hepatitis A	Beriglobin ZLB Behring AG	i.m.	100 IE/ml anti-HA	0,02 ml/kg KG
Antitoxin	Botulismus	Botulismus-Antitoxin ^c Chiron-Behring AG	Infusion	1300 IE/ml Antitoxin ^d	100 000 IE
	Diphtherie	Diphtherie-Serum Berna Biotech AG	i.m.	10 000 IE /ml Antitoxin	10–100 000 IE
	Tetanus	Tetagam N ZLB Behring AG	i.m.	250 IE/ml Antitoxin	250–500 IE Th.: 3000–6000 IE
Standard	Masern	^e	i.m. (i.v.)	150–160 mg/ml Total-Ig	0,25–0,5 ml/kg KG
	Röteln	^e	i.m. (i.v.)	150–160 mg/ml Total-Ig	0,55 ml/kg KG

^a In der Regel eine einzige Dosis. Zu den Einzelheiten siehe Text.

^b Wenn möglich um und unter die Eintrittspforte(n), andernfalls i.m.

^c bei der Armeeapotheke zu beziehen (Adresse im Anhang 2).

^d Mit anti-A 750 IE, anti-B 500 IE und anti-E 50 IE /ml.

^e Standard-Immunglobuline zur i.m.-Verabreichung sind gegenwärtig in der Schweiz nicht verfügbar. Ob und wann sich dies ändern wird, lässt sich zurzeit nicht genauer abschätzen. Als Alternative können gegebenenfalls Produkte zur i.v.-Verabreichung angewendet werden. Die Dosierung ist mit den Herstellern abzusprechen (Adressen im Anhang).

Die meisten kommerziell erhältlichen Produkte sind menschlicher Herkunft; Botulinum- und Diphtherie-Antitoxine werden von Pferden gewonnen. Ig sind in der Regel bei +2 bis +8 °C stabil und 2 Jahre lang haltbar. Zu Lagerung und Haltbarkeit sind die Angaben der Hersteller zu beachten.

Neuere Angaben zur Konzentration der Masern- und Röteln-Antikörper in Standard-Ig liegen nicht vor. Dennoch darf davon ausgegangen werden, dass der Antikörpergehalt in Standard-Ig die Durchseuchung und Durchimpfung des Spenderpools widerspiegelt. Auf älteren Grundlagen beruhende Dosierungen können von den vorliegenden Empfehlungen abweichen, die vom vermuteten aktuellen Wirkstoffgehalt ausgehen.

SPEZIFISCHE IMMUNGLOBULINE

1. Hepatitis-B-Exposition

Die Wirksamkeit spezifischer Ig (HB-Ig) nach Hepatitis-B-Exposition wurde bei Neugeborenen [6–12], beruflich Exponierten [13] und Kontaktpersonen [14] untersucht. In Kombination mit der HB-Impfung haben HB-Ig bei Geburt eine Wirksamkeit von ≥90% [6, 7, 11]. In Studien bei beruflich Exponierten wurde eine Wirksamkeit von 75–95% gefunden [13, 15, 16].

Indikation (Aktualisierung von Anhang 4 des Supplementums II von 1997):

HB-Ig sind empfohlen für [17, 18]:

- A. **Neugeborene** HBsAg-positiver Mütter (vgl. Anhang 2, Supplementum II). Spezifische Ig sind 0–12 Stunden nach Geburt zu verabreichen. Immer ist eine simultane HB-Impfung angezeigt [16]. Ist der HB-Status der Mutter unbekannt, soll dieser abgeklärt werden. Trifft das Testergebnis nicht innert 12 Stunden postpartal ein, ist ohne Verzug mit der aktiven Impfung zu beginnen. Stellt sich die Mutter nach Beginn der aktiven Immunisierung als HBsAg-positiv heraus, werden HB-Ig möglichst rasch in den Tagen 0–7 nach Geburt nachgeholt.
- B. Nicht-immune **beruflich Exponierte** (Tabelle 2) [19]. Als nicht-immun gelten Ungeimpfte und Non-Responder (anti-HBs-Titer <10 IE/l). Als Exposition gelten perkutane oder mukosale Kontakte mit HBsAg-haltigem Material (Blut, Speichel (Bissverletzungen), andere biologische Flüssigkeiten) [16, 20, 21]. Ist der Hepatitis-B-Status der Quelle unbekannt oder wurde beim Exponierten nach der Impfung keine serologische Kontrolle durchgeführt (resp. ist das Ergebnis nicht bekannt), sollen beide rasch klinisch und serologisch abgeklärt werden (<24(48)h) [16, 21]. Nur be-

Tabelle 2: **Postexpositionelle Hepatitis-B-Prophylaxe** (vgl. [19])

Exponierte Person		Vorgehen	
Impfstatus Titer ¹	Serologie	abhängig vom Indexpatient (IP)	
		IP HBs-Ag positiv oder Risikosituation ² oder nicht eruierbar	IP HBs-Ag negativ und Risikosituation unwahrscheinlich oder Status nach HB
Geimpft ≥3 Dosen			
>100 IE/ml ³		—	—
10–100 ³		1 D. ⁴	1 D. ⁴
<10		1 D. ⁴ + HB-Ig ^{5,6}	— ⁷
Titer?	Anti-HBs (<24(48)h)		
	≥10	—	—
	<10	1 D. ⁴ + HB-Ig ^{5,6}	1 D. ⁴
Unvollständig geimpft			
1 od. 2 Dosen		1 D. ⁴	1 D. ⁴
	Anti-HBs (<24(48)h)		
	≥10	Impfung vervollständigen	Impfung vervollständigen
	<10	HB-Ig ^{5,6} Impfung vervollständigen	Impfung vervollständigen
Nicht geimpft			
		1 D. ⁴ + HB-Ig ^{5,6} Impfung vervollständigen	1 D. ⁴ Impfung vervollständigen

¹ Titer 1–2 Monate nach dritter Dosis.

² Als Risiken gelten kürzliche Hepatitis B oder Bluttransfusion, oder Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe.

³ Beim Indexpatienten ist die Suche nach einer HB-Infektion nicht notwendig.

⁴ 1D.: Hepatitis-B-Impfung 1 Dosis.

⁵ HB-Ig: HB-Immunglobulin.

⁶ Überprüfung HBV-Serokonversion (HBs-Ak, HBe-Ak, keine Bestimmung von HBs-Ak in ersten 4 Monaten nach IgG).

⁷ Gegebenenfalls weitere Impfdose(n) bei primären Non-Respondern.

stätigt Nicht-Immune nach Exposition durch eine dokumentiert HBs-Ag-positive Quelle sollten HB-Ig erhalten. HB-Ig sind möglichst schnell, maximal bis 7 Tage nach Exposition zu verabreichen [16]. Bei Ungeimpften oder ungenügend Geimpften (<3 Dosen) wird simultan zur passiven Immunisierung mit der aktiven Hepatitis-B-Impfung begonnen, resp. diese vervollständigt.

- C. Andere **ausserberufliche Expositionen**. Eine postexpositionelle Prophylaxe ist auch nach sexuellem Kontakt mit einem/einer Partner(in) mit akuter oder chronischer Hepatitis B oder nach einer Verletzung durch Spritzen indiziert. Personen, die mit einem/einer an akuter oder chronischer Hepatitis erkrankten Patienten(-in) im selben Haushalt leben, sollten aktiv geimpft werden. Eine zusätzliche HB-Ig-Gabe (halbe Standarddosis) ist nur bei Kindern unter 12 Monaten indiziert, falls die Mutter bzw. die mit der engen Betreuung dieser Kinder betraute Person eine akute oder chronische Infektion aufweist.

Der Erfolg der postexpositionellen Prophylaxe bei Neugeborenen (nach >7 Monaten) und anderen Exponierten (zum Zeitpunkt 0, 3, 6 Monate) ist serologisch zu überprüfen (HBs-Ak) und eine aktuelle HBV-Infektion ist auszuschliessen (HBe-Ak, HBs-Ag). Nach Ig-Gabe soll die Bestimmung der HBs-Ak nicht in den ersten 4 Monaten nach der Verabreichung erfolgen, da ein positiver Befund

in diesem Zeitraum auf die mit dem Ig verabreichten HBs-Ak zurückzuführen sein könnte [19].

Anwendung. Die bei uns verfügbaren HB-Ig Produkte weisen HBs-Ak-Konzentrationen von 50–200 IE/ml auf (Tabelle 1). Die empfohlene Dosis ist einmal 200 IE i.m. für Neugeborene, 400 IE i.m. für Kinder und 800 IE i.m. für Erwachsene (0,06 ml/kg KG) [16]. Die Wirkung tritt nach i.v. Injektion schneller ein als nach i.m. Injektion.

2. Tollwut-Exposition

Es wird auf das revidierte, im Herbst 2004 erscheinende Supplementum X verwiesen. In Gebieten ohne terrestrische Tollwut sind Tollwutexpositionen zwar sehr selten aber nicht ausgeschlossen (importierte Haus- oder Wildtiere, Fledermäuse).

Indikation. Spezifisches Tollwut-Ig ist gleichzeitig mit der aktiven Immunisierung empfohlen für Ungeimpfte und unvollständig Geimpfte (<3 Dosen), nach perkutaner oder mukosaler Exposition (Expositionsgrade II–III nach WHO): Lecken lädierter Haut, Kratz- oder Bisswunde, Speichelkontakt mit Schleimhäuten [4, 22–25].

Anwendung. Die in der Schweiz verfügbaren Produkte weisen einen Gehalt an Tollwut-Antikörpern von 150 IE/ml auf (Tabelle 1). Die empfohlene Dosis ist einmal 20 IE/kg KG [4,16]. Das benötigte Volumen soll möglichst voll-

ständig um und unter die Verletzungen infiltriert werden [4]; verbleibendes Volumen kann von der simultanen aktiven Immunisierung örtlich getrennt i.m. appliziert werden.

3. Varicella-Zoster-Exposition

Varizellen sind durch Tröpfchen und Aerosole hoch kontagiös [26, 27]; Zoster durch direkten Kontakt wenn nicht bekleidete Körperstellen betroffen sind, solange feuchte Bläschen bestehen [28]. Bei Zoster an bedeckten Körperstellen ist das Infektionsrisiko, ausser bei direktem Kontakt, minim.

In der Schweiz sind 96% der >12-jährigen seropositiv und somit gegen Varizellen geschützt [29, 30]. Spezifische Ig (Varicella-Zoster-Ig) in den Tagen 0–4 nach Exposition haben eine Wirksamkeit von 80% [31]. Alternativen zur passiven Immunisierung sind die aktive Immunisierung in den Tagen 0–3 nach Exposition im Rahmen von Ausbrüchen, und antivirale Therapie [26, 32].

Von einer **wesentlichen Exposition** ist in folgenden Situationen auszugehen:

- bei Personen, die mit einer infektiösen Person im gleichen Haushalt wohnen,
- Personen, die sich >15 Minuten im gleichen Raum mit einer infektiösen Person aufgehalten haben,
- Personen, die mit einer infektiösen Person das Spitalzimmer teilen,
- «Face to face»-Kontakt (näher als 1 m) mit einer infektiösen Person (z.B. Unterhaltung)

Als **suszeptibel** sind folgende Personen zu betrachten:

- Personen mit unsicherer oder negativer Krankheitsanamnese (VZV-IgG bestimmen). Personen mit einer Krankheitsanamnese sind im Allgemeinen immun.
- Personen mit heterologen Knochenmarkstransplantaten in der frühen Posttransplantationsphase unabhängig von Anamnese und serologischem Befund.

Indikation. Spezifische Ig sind empfohlen für folgende **suszeptible** Personen bei einer **wesentlichen Exposition**:

- Immungeschwächte** Personen, innert 96 Stunden nach Varizellen-Exposition [4, 16]. Spezifische Ig verhindern die Erkrankung nicht in jedem Fall, aber sie mildern den Verlauf [4].
- Neugeborene** einer an Varizellen erkrankten Mutter mit Symptombeginn 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Geburt (nicht bei Zoster) [16, 33].
- Frühgeborene:** bei Geburtsgewicht <1000 g oder Geburt vor der 28. Woche unabhängig vom Serostatus der Mutter. Bei Geburt vor der 38. Woche, wenn die Mutter nicht immun ist (Antikörper-Bestimmung beim Kind) [33].

D. **Schwangere**, in erster Linie zur Verhinderung schwerer Komplikationen bei der Mutter und evtl. des seltenen kongenitalen Varizellen-Syndroms [16, 26, 34].

E. **Medizinalpersonen im Spital** auf hämato-onkologischen, geburtshilflich-gynäkologischen, pädiatrischen und Transplantationsabteilungen. Da VZV-Ig die Inkubationszeit (normalerweise 10–20 Tage) verlängern können, sollte das damit behandelte Medizinalpersonal mindestens eine Woche länger von den Patienten ferngehalten werden. Das Personal der erwähnten Abteilungen sollte grundsätzlich bei Anstellung aktiv geimpft werden [16].

Anwendung. Das bei uns verfügbare Produkt weist einen anti-VZV Gehalt von 25 IE/ml auf (Tabelle 1). Es ist nur für i.v. Anwendung zugelassen. Die empfohlene Dosis ist eine einmalige Infusion von 12,5 IE/kg KG, maximal 625 IE [16].

4. Hepatitis-A-Exposition

Umgebungs- und Lebensmittel-Hygiene und aktive Immunisierung sind die wirksamsten Massnahmen gegen Hepatitis A. Die postexpositionelle aktive Immunisierung hat gemäss einer italienischen Studie, wenn innerhalb von 7 Tagen verabreicht, eine Wirksamkeit von 79% (7–95%) [60]. Aktive Immunisierung kann Ausbrüche abkürzen [61–63]. Frühzeitig verabreicht (<14 Tage nach Exposition) hat passive Immunisierung eine klinische Wirksamkeit von ca. 85% [62, 64]. Passive Immunisierung ist kurzlebig [2, 65].

Indikation. Die Verabreichung von Ig kann bei nicht immunen, insbesondere bei immunsupprimierten Personen innerhalb von 2 Wochen nach Exposition angezeigt sein. Bei frühzeitiger Verabreichung (innert 1 Woche) ist für immunkompetente Personen die aktive Impfung vorzuziehen.

Anwendung. Das in der Schweiz verfügbare Beriglobin weist einen Gehalt von mind. 100 IE HA-Ig/ml auf (Tabelle 1). Die empfohlene Dosis ist einmal 0,02 ml/kg KG.

ANTITOXINE

1. Botulinum-Antitoxin

Über Nahrungsmittel-Botulismus [35, 36] und Wund-Botulismus [37–39] wird in der Schweiz bisweilen berichtet. Botulismus hat mit dem Bioterror an Aktualität gewonnen [40, 41]. Das Nationale Zentrum für enteropathogene Bakterien (NENT) bietet Erreger- und Toxin-Nachweise an [37]. Botulinum-Antitoxin ist nicht in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien geprüft worden. Trotzdem

gehört Antitoxin zur Standardtherapie, da es, wenn frühzeitig verabreicht, die Symptome mildert [40, 42, 43]. Antitoxin ist nur sehr begrenzt verfügbar. Es kann im Notfall bei der Armeeapotheke angefordert werden (Adresse im Anhang 2) [44].

Indikation. Bei Verdacht auf Botulismus, das heisst, wenn neurologische Zeichen wie Augenmuskelparesen, Akkommodationsstörungen oder bulbäre Symptome auftreten, noch bevor die Diagnose mikrobiologisch gesichert ist [37, 40].

Anwendung. Die in der Literatur genannten Erwachsenen Dosen bewegen sich zwischen 100 000 IE [35], 144 000 IE [45] und 650 000 IE (500 ml des Behring-Produkts mit 1300 IE/ml) [39]. Das Antitoxin wird infundiert. Trivalentes (gegen die Toxine A, B und E gerichtetes) Antitoxin wird vom Pferd gewonnen. Vor der Verabreichung ist die Verträglichkeit durch Befragung und Hautteste (siehe Vorsichtsmassnahmen) abzuklären.

2. Diphtherie-Antitoxin

Toxigene Diphtherie [46] ist in der Schweiz sehr selten (letzter Fall 1983). Fälle von nicht-toxigener Diphtherie [47] kommen sporadisch vor. Über importierte toxigene Fälle in Europa wird berichtet [48, 49]. Die aktive Immunisierung verhindert die Erkrankung, nicht aber die Besiedelung mit *Corynebacterium* [50, 51]. Die Wirkung des Diphtherie-Antitoxins ist nicht vergleichend klinisch geprüft. Antitoxin ist nur sehr begrenzt verfügbar. Es kann über Grossverteiler oder direkt bei Berna Biotech bestellt werden. Für die Bestimmung der beim Patienten vorhandenen Antitoxin-Konzentration ist ein Nullserum abzunehmen. Titer $\geq 0,1$ IE/ml gelten als protektiv [16, 50, 52].

Indikation. Antitoxin ist bei klinischem Verdacht auf toxische Rachen- oder Hautdiphtherie empfohlen, noch bevor bestätigende mikrobiologische Untersuchungsergebnisse vorliegen [16].

Anwendung. Das in der Schweiz vorderhand noch verfügbare Diphtherie-Serum (Flacons à 5 ml) enthält 10 000 IE/ml (Ablauf der letzten Charge 2006). Die Dosis richtet sich nach der Dauer und dem Schweregrad der Krankheit. Bei lokalisierter Diphtherie und kurzer Krankheitsdauer (≤ 48 Stunden) sind 10–40 000 IE i.m. empfohlen, bei extensiven Membranen, toxischer Diphtherie oder langer Krankheitsdauer (≥ 72 Stunden) 40–120 000 E [16, 33, 52, 53]. Die Anwendung bei toxigener Haut-Diphtherie ist umstritten; einige Experten empfehlen 20–40 000 IE [33]. Diphtherie-Antitoxin wird vom Pferd gewonnen. Vor der Verabreichung ist die Verträglichkeit durch Befragung und Hautteste (siehe Vorsichtsmassnahmen) abzuklären. Antitoxin ist auch bei Erkrankungen durch toxinproduzierende *Corynebacterium ulcerans* angezeigt [52, 54].

3. Tetanus-Antitoxin

Bei Ungeimpften oder unvollständig Geimpften ist eine aktive Impfung zu beginnen oder zu komplettieren, vorzugsweise mit einem Tetanus-Kombinationsprodukt, das Diphtherie-Toxoid (D für Kleinkinder, d für Personen ≥ 8 Jahre) und gegebenenfalls Pertussis-Antigen enthält (P_{azellulär} für Kinder < 8 Jahren, p_{azellulär} bei fehlender 4. oder 5. P-Dosis für 8–15-Jährige) (Supplementum VIII). Die aktive Impfung ist örtlich getrennt vom Tetanus-Antitoxin zu verabreichen. Dosierung und Wirksamkeit des Tetanus-Antitoxins postexpositionell wurden in den 60er Jahren untersucht [55].

Indikation. Tetanus-Antitoxin ist bei Nichtgeimpften und ungenügend Geimpften mit Risiko-Verletzungen angezeigt (Tabelle 3, Supplementum VIII). Als gefährlich gelten [56]: tiefe Wunden, kontaminierte Wunden (Staub, Erde, Stuhl, Speichel), Wunden mit Gewebsnekrosen (Beinulzera, Spritzenabszesse), Verletzungen mit zertrümmertem Gewebe, Verletzungen mit reduzierter Sauerstoffzufuhr, Verletzungen durch Fremdkörper (Projektile, Zähne, Messer, Spritzen), schwere Verbrennungen und Erfrierungen, und septische Aborte.

Tabelle 3: **Tetanus-Prophylaxe nach Verletzungen: aktive Impfung und Antitoxin-Gabe.**

Impfstatus	Saubere, leichte Wunden		Alle anderen Wunden ^a	
	dT ^b	Antitoxin	dT ^b	Antitoxin
< 3 Dosen/unbekannt	ja	nein	ja	ja
≥ 3 Dosen	ja, falls ^c	nein	ja, falls ^d	nein

^a Tiefe und/oder verschmutzte (mit Staub, Erde, Speichel, Stuhl kontaminierte) Wunden, Verletzungen mit Gewebszertrümmerung und reduzierter Sauerstoffversorgung oder Eindringen von Fremdkörpern (z. B. Quetsch-, Riss-, Biss-, Stich-, Schusswunden), schwere Verbrennungen und Erfrierungen, Gewebsnekrosen, septische Aborte.

^b In Kombinationsimpfstoffen, bei Kindern < 8 Jahren mit Diphtherie (D, Kinderdosis) und Pertussis (P_a).

^c Letzte Auffrischimpfung vor > 10 Jahren.

^d Letzte Auffrischimpfung vor > 5 Jahren.

Anwendung. Das bei uns verfügbare Produkt weist einen Antitoxin-Gehalt von 250 IE/ml auf (Tabelle 1). Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Grad der Verschmutzung und der Art der Verletzung; sie beträgt einmal 250–500 IE i.m. [16, 56, 57].

Von der postexpositionellen Anwendung ist die **therapeutische Anwendung** bei klinischem Tetanus abzugrenzen. Zur Behandlung einer Tetanuserkrankung wird in der Literatur eine Einzeldosis von 3000–6000 IE i.m. empfohlen. Die optimale therapeutische Dosis ist allerdings nicht bekannt [1, 16]. In zwei Studien, die eine bei Säuglingen mit neonatalem Tetanus, hatte sich bereits eine Dosis von 500 IE i.m. als wirksam erwiesen [58, 59]. Gleichzeitig mit dem Antitoxin ist die aktive Impfung zu beginnen, respektive zu vervollständigen.

STANDARD-IMMUNGLOBULINE

Standard-Immunglobuline zur i.m.-Verabreichung sind gegenwärtig in der Schweiz nicht verfügbar. Ob und wann sich dies ändern wird, lässt sich zurzeit nicht genauer abschätzen. Als Alternative können gegebenenfalls Produkte zur i.v.-Verabreichung angewendet werden. Die Dosierung ist mit den Herstellern abzusprechen (Adressen im Anhang).

1. Masern-Exposition

In Haushalten mit Masernpatienten ist die aktive Immunisierung exponierter und nicht-immuner, nicht-schwangerer Personen das Mittel der Wahl; sie muss in den Tagen 0–3 nach Exposition erfolgen (Supplementum XVI). Für die MMR-Impfung im Anschluss an Ig-Verabreichungen sind Karenzfristen zu beachten (siehe Vorsichtsmassnahmen).

Zur Wirksamkeit von Standard-Ig nach Masern-Exposition liegen keine neueren, randomisierten Studien vor. Bis zu 6 Tagen nach Exposition können Standard-Ig manifeste Masern verhindern oder abschwächen [16]. Zur Kontrolle von Masern-Ausbrüchen sind Standard-Ig nicht geeignet [1].

Indikation. Standard-Ig ist empfohlen für [4, 16]:

- A. Exponierte **Schwangere**, die weder geimpft noch dokumentiert immun sind.
- B. Exponierte **Immunkompromittierte**, bei denen ein hohes Risiko von Masern-Komplikationen anzunehmen ist. Dazu gehören Patienten mit angeborenem Immunmangel, manifester Aids-Erkrankung, fortgeschrittener HIV-Infektion und Patienten unter medikamentöser, immunsuppressiver Therapie.

Anwendung. Standard-Ig weisen im Allgemeinen einen Gehalt an Total-Ig von 150–160 mg/ml auf; der Anteil der Masern-Antikörper ist nicht bekannt. Die empfohlene Dosis ist 0,25 ml/kg KG, maximal 15 ml. Für Immunsupprimierte beträgt die Dosis 0,5 ml/kg KG [16].

2. Röteln-Exposition

Die Wirksamkeit von Standard-Ig zur Verhinderung intrauteriner Infektionen ist nicht gesichert [16].

Indikation. Standard-Ig kann im ersten Trimenon erwogen werden, wenn eine exponierte schwangere Frau einen therapeutischen Abort ablehnt.

Anwendung. Standard-Ig weisen im Allgemeinen einen Gehalt an Total-Ig von 150–160 mg/ml auf; der Anteil der Röteln-Antikörper ist nicht bekannt. Die empfohlene Dosis ist 0,55 ml/kg KG [16].

IG UND UNERWÜNSCHTE ERSCHEINUNGEN

Dank anamnestischem Ausschluss von Spendern mit Infektionsrisiken, extensivem Screening auf Ebene Einzelspende (z. B. Tests auf HBsAg, HCV und HIV-Antikörper) und Minipool bzw. Produktionspool (Tests auf HCV RNA und fakultativ auf Erbmaterial anderer Viren) sowie aufgrund der Einführung von spezifischen Herstellschritten zur Virusinaktivierung bzw. -eliminierung kann die Übertragung behüllter Viren wie HIV, HCV oder HBV durch humanes Ig, insbesondere Standard Ig, heute praktisch ausgeschlossen werden. Für unbehüllte Viren, speziell Parvovirus B19, besteht ein etwas grösseres, aber immer noch geringes Restrisiko [68]. Trotz des günstigen Sicherheitsprofils sollten Ig aber nie leichtfertig eingesetzt werden.

Schmerz und andere lokale Erscheinungen kommen vor, nach Tollwut-Ig i.m. bei 1–77% [69–71]. Systemische Reaktionen wie Fieber, Kopfschmerzen oder Gesichtsrötung haben je nach Produkt und Population eine Häufigkeit von 0–50% [2, 24, 70, 72, 73]. Kopfschmerzen und Erbrechen können auf eine aseptische Meningitis hinweisen, die selten nach hohen Dosen von i.v. Ig auftritt [74–76]. Sehr selten bilden Empfänger Antikörper gegen Human-Ig oder Blutgruppen-Antigene [77]. Nach wiederholter Verabreichung von Blutprodukten können Sensibilisierte mit Anaphylaxie reagieren [78]. Auch nach equinen Ig ist Anaphylaxie möglich. Equine Ig scheinen jedoch besser verträglich, als allgemein angenommen [79]. Von 419 tollwutexponierten Thais, die postexpositionell equine Tollwut-Ig erhielten, hatten 15 (4%) eine serumartige Krankheit, und eine Person (0,2%) wurde mit Serumkrankheit hospitalisiert [79].

Bei Schwangeren [80] und Frühgeburten [72, 81] gelten Ig als sicher.

KONTRAINDIKATIONEN

Anaphylaxie und systemische, allergische Reaktionen auf humane Ig, Blutprodukte, oder equine Produkte sind Kontraindikationen für Ig, ausser wenn eine potentiell tödliche Erkrankung (Tollwut, Botulismus, Diphtherie) verhindert werden muss. In diesem Fall müssen Ig unter Bereitschaft eines Anästhesisten verabreicht werden.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Die Anweisungen der Hersteller sind zu beachten. Abgelaufene Produkte dürfen nicht verwendet werden. Bei Blutungsneigung sind nach Möglichkeit Produkte für i.v. Injektion zu verwenden. Die Produkte sind vor der Verabreichung auf Raumtemperatur zu erwärmen. Beim Aufziehen sind die Regeln der Hygiene zu beachten. Der Inhalt angebrochener Ampullen ist spätestens nach 2 Stunden zu gebrauchen.

Bei **Unverträglichkeit** von Ig in der Anamnese ist die Indikation abzuwägen. Ist die Anwendung zwingend, ist ein Anästhesist zu informieren und die Mittel zur Reanimation sind bereitzustellen. Langsame Infusion kann das

Auftreten von systemischen Reaktionen hinauszögern oder mildern.

Bei **Ig equiner Herkunft** ist nach Tier-Allergien und früherer Anwendung tierischer Produkte zu fragen, und die Verträglichkeit ist unter Bereitschaft eines Anästhesisten zu testen. Zuerst wird ein Scratch- oder Prick-Test durchgeführt [16]. Dazu wird je ein Tropfen Histaminlösung (Positivkontrolle), ein Tropfen NaCl (Negativkontrolle), und ein Tropfen Ig 1:100 mit NaCl verdünnt auf die eingeritzte Volarseite des Unterarms aufgetragen. Nach 15–20 Minuten wird die Reaktion abgelesen. Allergie liegt vor, wenn Histamin und Ig ein Erythem erzeugen, dessen Durchmesser ≥ 3 mm grösser ist als dasjenige mit NaCl. Der Test ist negativ, wenn allein Histamin ein grosses Erythem erzeugt. Der Test ist ungültig, wenn alle drei Stellen gleiche Erytheme aufweisen. Nach negativem Scratch- oder Prick-Test darf ein Intrakutantest durchgeführt werden [16]. Die Positiv- und Negativkontrolle und die Interpretation ist gleich wie beim Scratch-Test, aber die Ig werden mit NaCl 1:1000 verdünnt und 0,02 ml der Lösungen werden intrakutan injiziert. Negative Teste schliessen Sensibilisierung und Reaktionen nicht aus [16].

Aktive Immunisierung. Mit attenuierten viralen Impfungen ist nach Ig-Verabreichung eine Karenzfrist einzuhalten, bis die Ig abgebaut sind. Die Frist beträgt je nach Ig-Indikation 3–11 Monate (Supplementum XII).

ANHANG 1: WEITERE INDIKATIONEN FÜR IG

Krankheit	Produkt	Bemerkungen	Referenzen
Prävention			
Respiratorisches Syncytialvirus (RSV)	Palivizumab ^a	Eingeschränkt auf wenige Neugeborene, gemäss Konsens der Neonatologen der Schweiz	[82]
Zytomegalie	Spezif. Ig	Bei seronegativen Empfängern von Transplantaten, die von seropositiven Spendern stammen.	[83, 84]
Substitution			
Primäre Ig-Mängel	Standard-Ig i.v.	Monatliche Anwendungen. Ziel sind Ig-Konzentrationen von >5 g/L.	[4, 77, 84, 85]
Therapie			
Guillain-Barré-Syndrom	Standard-Ig i.v.		[73, 86]
Idiopath. thrombocytopenische Purpura	Standard-Ig i.v.		[67, 84]
Kawasaki-Krankheit	Standard-Ig i.v.		[67, 84]

^a Monoklonaler Antikörper.

ANHANG 2: KONTAKTADRESSEN

Infovac: Experten (C.-A. Siegrist Genf, C. Aebi Bern, D. Desgrandchamps Baar, U. Heiningen Basel, B. Vaudaux Lausanne) beantworten Fragen von Ärztinnen und Ärzten. Das jährliche Abonnement (Fr. 25.–) schliesst ein monatliches Informationsbulletin ein.
E-mail: infovac@medicine.unige.ch, Fax 022 379 58 01, www.infovac.ch

Berna Biotech AG
www.bernabiotech.ch
Rehhagstrasse 79, CH-3018 Bern und
Auberg 6, CH-4051 Basel
Bürozeit Tel. 061 270 80 20, Fax 061 270 80 21
Notfall-Tel. 031 980 67 50
E-Mail: info@bernabiotech.com

Biotest (Schweiz) AG
www.biotest.com
Schützenstrasse 17, 5102 Rapperswil
Tel. 062 889 00 00, Fax 062 889 00 01
E-Mail: mail@biotest.ch

ZLB Behring AG
www.zlbbehring.ch
Herostrasse 7, CH-8048 Zürich
Tel. 01 434 25 66/93, Fax 01 434 26 65
E-Mail: info@zlb.com

Nationales Zentrum für enteropathogene Bakterien
(NENT)
Institut für Veterinär-Bakteriologie der Universität Bern,
Länggassstrasse 122, 3012 Bern
Tel. 031 631 24 85, Fax 031 631 26 34

Swissmedic
Erlachstr. 8, 3000 Bern 9
Tel. 031 322 02 11, Fax 031 322 02 12
Internet <http://www.swissmedic.ch>

LOGISTIKBASIS DER ARMEE, Armeepotheke
Pharmaprodukte und -technik
Worbentalstrasse 36, Postfach, 3063 Ittigen
Auskunft Armeepotheke: 031 324 34 08 (Bürozeit),
Alarmstelle VBS: 031 324 64 64 (Bürozeit),
031 324 44 44 (ausserhalb Bürozeit),
Single Point of Contact LBA (SPOC): 031 324 22 66
(24h, inkl. Wochenende und Feiertage)

Centers for Disease Control and
Prevention (CDC) Drug Service
Immunobiologics distributed by the CDC
www.cdc.gov/ncidod/srp/drugservice/immuodrugs.htm

Hersteller von i.v. Standard-Immunglobulinen (Biotest AG und ZLB Behring AG siehe oben):

Baxter AG
www.baxter.ch
Müllerenstrasse 3, 8604 Volketswil
Tel. 01 908 50 50, Fax 01 908 50 40
Notfall-Bestelldienst 24 h: Tel. 01 444 92 33

Octapharma AG
www.octapharma.com
Seidenstrasse 2, Postfach 416, 8853 Lachen
Tel. 055 451 21 21, Fax 055 451 21 51
Bestellung/Auslieferung für Octagam:
Novartis Pharma (Schweiz) AG, Postfach, 3001 Bern
Tel. 031 377 51 11, Telefax 031 377 52 11

LITERATUR

1. Minister of Health. Canadian immunization guide fifth edition. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services, 1998.
2. Shouval D, Ashur Y, Adler R, et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine* 1993; 11: S9–14.
3. Fujiyama S, Iino S, Odoh K, et al. Time course of hepatitis A virus antibody titer after active and passive immunization. *Hepatology* 1992; 15: 983–8.
4. National Health and Medical Research Council (NHMRC). The Australian immunisation handbook. Ministry of Health, Australia, 2003.
5. Morant J, Ruppner H. Arzneimittel Kompendium der Schweiz 2003. Basel: Documed AG, 2002.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Program to prevent perinatal hepatitis B virus transmission in a health-maintenance organization—Northern California, 1990–1995. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46: 378–80.
7. Sangfelt P, Reichard O, Lidman K, von Sydow M and Forsgren M. Prevention of hepatitis B by immunization of the newborn infant—a long-term follow-up study in Stockholm, Sweden. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 3–7.
8. Birnbaum JM, Bromberg K. Evaluation of prophylaxis against hepatitis B in a large municipal hospital. *Am J Infect Control* 1992; 20: 172–6.
9. Niu MT, Targonski PV, Stoll BJ, Albert GP and Margolis HS. Prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. Outcome of infants in a community prevention program. *Am J Dis Child* 1992; 146: 793–6.
10. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpungler W, et al. Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen-positive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 816–21.
11. Sehgal A, Sehgal R, Gupta I, Bhakoo ON and Ganguly NK. Use of hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immunoglobulin for immunoprophylaxis of perinatal hepatitis B infection. *J Trop Pediatr* 1992; 38: 247–51.
12. Wheeley SM, Jackson PT, Boxall EH, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV): a comparison of two prophylactic schedules. *J Med Virol* 1991; 35: 212–5.
13. Mitsui T, Iwano K, Suzuki S, et al. Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology* 1989; 10: 324–7.

14. Redeker AG, Mosley JW, Gocke DJ, McKee AP and Pollack W. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *N Engl J Med* 1975; 293: 1055–9.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2001; 50 (RR-11): 1–52.
16. American Academy of Pediatrics (AAP). 2000 Red Book. 25th ed. Elk Grove Village, IL 60009–0927: American Academy of Pediatrics, 2003.
17. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS (FAK). Aktualisierte Empfehlungen 2002 zur beruflichen Exposition mit Blut oder biologischen Flüssigkeiten. *Bull BAG* 2002; Nr. 10: 192–6.
18. Rime Dubey B, Telenti A and Francioli P. Prise en charge des expositions professionnelles à du sang ou à d'autres liquides biologiques contaminés par les hépatites B et C et le VIH. *Rev Méd Suisse Romande* 1999; 119: 587–92.
19. Jost M, Francioli P, Iten A, et al. Verhütung blutübertragbarer Infektionen im Gesundheitswesen. Luzern: Suva Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 2003 (10. Aufl.).
20. Maynard JE. Passive immunization against hepatitis B: a review of recent studies and comment on current aspects of control. *Am J Epidemiol* 1978; 107: 77–86.
21. Public Health Laboratory Service (PHLS). Exposure to hepatitis B virus: guidance on post-exposure prophylaxis. PHLS Hepatitis Subcommittee. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1992; 2: R97–101.
22. World Health Organization (WHO). Rabies vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidem Rec* 2002; 77: 109–19.
23. Arguin PM. Human rabies prevention – United States, 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999; 49 (RR-1): 1–21.
24. Lang J, Gravenstein S, Briggs D, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of a new, heat-treated human rabies immune globulin using a sham, post-exposure prophylaxis of rabies. *Biologicals* 1998; 26: 7–15.
25. Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet* 1988; 2: 791.
26. Robert Koch Institut (RKI). Ratgeber Infektionskrankheiten. 19. Folge: Varizellen, Herpes zoster. *Epidemiol Bulletin* 2000; Nr. 46: 365–8.
27. Gustafson TL, Lavelly GB, Brawner ER, Jr., Hutcheson RH, Jr., Wright PF and Schaffner W. An outbreak of airborne nosocomial varicella. *Pediatrics* 1982; 70: 550–6.
28. Bentsi-Enchil A. Varicella-Zoster virus disease and epidemiology: seeking better control strategies – Part 1. *Canada Comm Dis Rep* 1998; 24: 193–8.
29. Aebi C, Fischer K, Gorgievski M, Matter L and Mühlemann K. Age-specific seroprevalence to varicella-zoster virus: study in Swiss children and analysis of European data. *Vaccine* 2001; 19: 3097–103.
30. Heininger U, Braun-Fahrlander C, Desgrandchamps D, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus immunoglobulin G antibodies in Swiss adolescents and risk factor analysis for seronegativity. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 775–8.
31. Brunell PA. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J Infect Dis* 1992; 166 (suppl 1): S42–7.
32. Kavaliotis J, Loukou I, Trachana M, Gombakis N, Tsagaropoulou-Stigga H and Kolioukas D. Outbreak of varicella in a pediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 166–9.
33. Public Health Laboratory Service (PHLS). Immunoglobulin handbook. Colindale, 2002: 1–25.
34. Koren G, Money D, Boucher M, et al. Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 267–74.
35. Troillat N, Praz G. Epidémie de botulisme de type B: Sion, décembre 1993-janvier 1994. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125: 1805–12.
36. Haenni PP. Botulismus-Epidemie im Wallis/Epidémie de Botulisme en Valais. *Bull BAG* 1994; Nr. 4: 68.
37. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Wundbotulismus bei drogeninjizierenden Patienten. *Bull BAG* 2000; Nr. 7: 146.
38. Jermann M, Hiersemenzel L-P and Waespe W. Drogenabhängiger Patient mit multiplen Hautabszessen und einem Wundbotulismus. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1467.
39. Marin C, Schaller MD and Francioli P. Ein Fall von Wundbotulismus. *Bull BAG* 1999; Nr. 4: 68–9.
40. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059–70.
41. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Möglichkeiten und Grenzen der Erstversorgung. *Bull BAG* 2001; Nr. 43: 800–5.
42. Sandrock CE, Murin S. Clinical predictors of respiratory failure and long-term outcome in black tar heroin-associated wound botulism. *Chest* 2001; 120: 562–6.
43. Tacket CO, Shandera WX, Mann JM, Hargrett NT and Blake PA. Equine antitoxin use and other factors that predict outcome in type A foodborne botulism. *Am J Med* 1984; 76: 794–8.
44. Moll H. Materielle Bereitschaft. Koordinierter Sanitätsdienst 2002; 1: 41–4.
45. Ball AP, Hopkinson RB, Farrell ID and al. e. Human botulism caused by *Clostridium botulinum* type E: the Birmingham outbreak. *Quart J Med* 1979; XLVIII: 473–91.
46. Thomann U, Gasser M, Tschopp A, Bignens C and Stahel E. Importierte Hautdiphtherie aus tropischen Ländern. *Schweiz Med Wochenschr* 1988; 118: 676–9.
47. Gubler J, Huber-Schneider C, Gruner E and Altwegg M. An outbreak of nontoxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* infection: single bacterial clone causing invasive infection among Swiss drug users. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1295–8.
48. Public Health Laboratory Service (PHLS). Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* var *mitis* isolated from a child from north west England. *Comm Dis Rep Wkly* 2002; 12.
49. Lumio J, Olander RM, Groundstroem K, Suomalainen P, Honkanen T and Vuopio-Varkila J. Epidemiology of three cases of severe diphtheria in Finnish patients with low antitoxin antibody levels. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 705–10.
50. Prospero E, Raffo M, Bagnoli M, Appignanesi R and D'Errico MM. Diphtheria: epidemiological update and review of prevention and control strategies. *Eur J Epidemiol* 1997; 13.
51. Miller LW, Older JJ, Drake J and Zimmerman S. Diphtheria immunization. Effect upon carriers and the control of outbreaks. *Am J Dis Child* 1972; 123: 197.
52. Bonnet JM, Begg NT. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. *Comm Dis Publ Hlth* 1999; 2: 242–9.
53. Baron S, Bimet F, Lequellerc-Nathan M, Patey O, Rebière I and Vachon F. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. *Bull Epidemiol Hebdom* 1998; 23: 97–101.
54. Hust MH, Metzler B, Schubert U, Weidhase A and Seuffer RH. [Toxic diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*]. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 548–52.
55. Patel JC, Mehta BC. Serum requirements in tetanus. In: Eckmann L, ed. Principles on tetanus. Bern: Hans Huber Publishers, 1967: 471–83.
56. Ständige Impfkommission (STIKO). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2002. *Epidemiol Bulletin* 2002; Nr. 28: 227–42.
57. Goode B, Caruso K, Murphy J, Weber A and Burgett J. Neonatal tetanus – Montana, 1998. *Morbidity Mortality Weekly Report* 1998; 47: 928–30.
58. Blake PA, Feldman RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States, 1965–1971. *JAMA* 1976; 235: 42–4.

59. McCracken GHJ, Dowell DL and Marshall FN. Double-blind trial of equine antitoxin and human immune globuline in tetanus neonatorum. *Lancet* 1971; 1: 1146–9.
60. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136–9.
61. Kaic B, Borcic B, Ljubicic M, Brkic I and Mihaljevic I. Hepatitis A control in a refugee camp by active immunization. *Vaccine* 2001; 19: 3615–9.
62. Advisory committee on immunization practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; 48 (RR-12): 1–37.
63. Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, et al. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 531–5.
64. Winokur PL, Stapleton JT. Immunoglobulin prophylaxis for hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 580–6.
65. Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, Almog R, Heering SL and Shemer J. Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: a three-year prospective study. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 411–4.
66. Schneider L, Geha R and Magnuson WG. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration – United States, October 1993–June 1994. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1994; 43: 505–9.
67. Fasano MB. Risks and benefits of intravenous immunoglobulin treatment in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1995; 7: 688–94.
68. Koenigbauer UF, Eastlund T and Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* 2000; 40: 1203–6.
69. Chantanakajornfung A, Naraporn N, Khumphai W, Bejavongkulchai M, Mitmoonpitak C and Wilde H. A study of human rabies immune globulin manufactured by the Thai Red Cross. *Vaccine* 1999; 17: 979–81.
70. Noah DL, Smith MG, Gotthardt JC, Krebs JW, Green D and Childs JE. Mass human exposure to rabies in New Hampshire: exposures, treatment, and cost. *Am J Public Health* 1996; 86: 1149–51.
71. Seeff LB, Zimmerman HJ, Wright EC, et al. A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. A Veterans Administration cooperative study. *Gastroenterology* 1977; 72: 111–21.
72. Groothuis JR, Simoes EA and Hemming VG. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1995; 95: 463–7.
73. Urtasun M, Lopez de Munain A, Carrera N, Marti-Masso JF, Lopez de Dicastillo G and Mozo C. High-dose intravenous immune globulin in the management of severe Guillain-Barre syndrome. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 32–3.
74. Jayabose S, Mahmoud M, Levendoglu-Tugal O, et al. Corticosteroid prophylaxis for neurologic complications of intravenous immunoglobulin G therapy in childhood immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 514–7.
75. Sekul EA, Cupler EJ and Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 121: 259–62.
76. Kattamis AC, Shankar S and Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr* 1997; 130: 281–3.
77. Haeney M. Intravenous immune globulin in primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 Suppl 1: 11–5.
78. Lederman HM, Roifman CM, Lavi S and Gelfand EW. Corticosteroids for prevention of adverse reactions to intravenous immune serum globulin infusions in hypogammaglobulinemic patients. *Am J Med* 1986; 81: 443–6.
79. Wilde H, Chutivongse S. Equine rabies immune globulin: a product with an undeserved poor reputation. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 175–8.
80. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M, Chomchey P and Punthawong S. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 818–20.
81. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1994; 330: 1107–13.
82. Aebi C, Nadal D, Kind C, Pfister R, C. B and Hammer J. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV) – Infektionen beim Neugeborenen und Säugling mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis TM). *Schweiz Ärztezeitung* 1999; 80: 2927–30.
83. Glowacki LS, Smaill FM. Use of immune globulin to prevent symptomatic cytomegalovirus disease in transplant recipients – a meta-analysis. *Clin Transplant* 1994; 8: 10–8.
84. Berkman SA, Lee ML and Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med* 1990; 112: 278–92.
85. Eijkhout HW, Van der Meer JW, Kallenberg CGM, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 165–74.
86. Ballow M. Intravenous immunoglobulins: clinical experience and viral safety. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 449–58.