

Bijlage 5. PEP-beleid na apenincidenten

1. Inleiding

Vragen over postexpositieprofylaxe (PEP) bij potentiële rabiësblootstellingen, vaak reisgerelateerd, vormen een belangrijk onderwerp van de dagelijkse advisering van de LCI. Het aantal reisgerelateerde vragen is de afgelopen jaren gestaag gestegen (2008: 180, 2009: 202, 2010: 262, 2011: 253, 2012: 301), terwijl menselijk anti-rabiësimmunoglobuline (MARIG) wereldwijd een schaars product is. Gelet op de ethische implicaties hiervan (MARIG moet alleen worden gebruikt bij mensen die het echt nodig hebben) is de vraag gerezen of bij blootstelling aan bepaalde diersoorten een passend beleid geformuleerd kan worden, dat de bestaande WHO-standaarden aanvult.

Apenbeten bij reizigers vormen de op één na belangrijkste reden om de LCI met vragen over rabiës PEP te consulteren. Hoewel apen bevattelijk zijn voor rabiës, zijn gegevens die verdere transmissie onder natuurlijke omstandigheden naar de mens beschrijven buitengewoon schaars. Bovendien lijkt natuurlijke rabiës bij apen een zeldzaam verschijnsel. Daarom doet zich de vraag voor of na elke beet of krab van een aap actieve én passieve vaccinatie geïndiceerd zijn.

De WHO-richtlijn voor rabiës PEP biedt de mogelijkheid tot deze nuancering omdat onder andere de betrokken diersoort ('animals involved in the transmission of rabiës') bij de besluitvorming over de toediening van PEP een rol dient te spelen: "In areas where canine or wildlife rabiës is enzootic, adequate laboratory surveillance is in place, and data from laboratory and field experience indicate that there is no infection in the species involved, local health authorities may not recommend anti-rabiës prophylaxis".

In Nederland bestond al een specifieke richtlijn over postexpositieprofylaxe na potentiële rabiës blootstelling door apen op Bali. Dit document vervangt deze richtlijn en is bovendien wereldwijd van toepassing.

In de onderstaande tekst wordt de literatuur die over dit onderwerp is gevonden besproken en wordt een algoritme gepresenteerd dat de beoordeling van incidenten met apen ondersteunt. Het algoritme en de onderbouwing daarvan zijn door een panel van internationaal gerenommeerde rabiës experts (Henry Wilde, Thailand, Hervé Bourhy, Frankrijk, Thomas Müller, Duitsland en Wim van der Poel, Nederland) getoetst en geaccordeerd.

2. Theoretische overwegingen

Afhankelijk van de epidemiologische rabiëscyclus in een gegeven gebied vormen honden, wilde carnivoren of vleermuizen hét rabiësvirus (RABV)-reservoir. Andere zoogdieren kunnen incidenteel besmet raken en overlijden, maar dragen niet bij aan het in stand houden van de epidemiologische cyclus. Ze kunnen dus als 'dead-end hosts' worden beschouwd (Bou08: Lyssaviruses are zoonotic infections that invariably spill over into non-reservoir hosts (humans, bovines, small ruminants, cats etc. Onward transmission within these dead-end hosts is not sustained, ...)). De redenen hiervoor zijn niet helemaal duidelijk maar heeft mogelijk te maken met het feit dat de diverse RABV-stammen goed geadapteerd zijn aan één specifieke gastheer terwijl de virusrePLICATIE in een heterologe gastheer minder efficiënt schijnt te verlopen waardoor secundaire transmissie door de heterologe gastheer, die zelf een fatale doormaakt, wordt bemoeilijkt.

3. Epidemiologie

3.1 Apen

Apen zijn bevattelijk voor RABV-infecties. Natuurlijke infecties bij oudewereldapen, die in Afrika en Azië voorkomen, zouden echter een zeldzaam verschijnsel (Gau10/2) zijn. Terwijl één auteur aangeeft dat er geen data over het voorkomen van rabiës bij wilde apen in Azië zijn gepubliceerd (Gau12/2), is er ten minste één publicatie die dit tegenspreekt (Wil91). Volgens deze publicatie zijn in Thailand tussen 1985 en 1989 61 gevallen van rabiës bij apen gerapporteerd. Voor zover we hebben kunnen nagaan schijnen er geen peer-reviewed data over het voorkomen van rabiës bij Afrikaanse apen gepubliceerd te zijn.

De situatie op het Zuid-Amerikaanse continent wijkt hier echter van af. Tussen 1990 en 2010 zijn 35 gevallen van rabiës bij Braziliaanse marmosetaapjes (*Callithrix jacchus*, afbeelding 1), behorend tot de nieuwewereldapen die alleen in Zuid-Amerika voorkomen, beschreven (Agu11). Het bij deze dieren gevonden RABV is in antigenetisch en genetisch opzicht uniek en niet nader verwant aan andere RABV op het Amerikaanse continent. Hiervoor zijn twee verklaringen mogelijk. De apen hebben het virus opgelopen bij een tot nu toe niet nader bekend reservoir óf ze vormen zelf het reservoir (Fav01).



Afbeelding 1: Marmosetaapje
(Bron: Manfred Werner, Wikimedia Commons)

3.2 Mensen

Incidentie van apenbeten

Apenbeten vormen ook internationaal gezien een belangrijke aanleiding voor het toedienen van PEP bij reizigers. Hondenbeten doen zich veruit het vaakst voor maar in verschillende studies worden apenbeten als de op één of twee na belangrijkste oorzaak voor het toedienen van PEP geïdentificeerd (Gau08, Sha09, Gau10, Wij11, Gau12/1). Bij reizigers terugkerend uit Zuidoost-Azië zijn apenbeten zelfs de belangrijkste oorzaak voor het toedienen van PEP (Mil11, Gau12/2).

Rabiës bij internationale reizigers

In het laatste decennium zijn er 22 bevestigde rabiësgevallen bij reizigers bekend geworden, waarvan er 21 het gevolg van incidenten met honden en één het gevolg van een vleermuis incident zijn geweest (Gau12/1). Voor het merendeel waren de reizigers afkomstig uit Europa en de VS, 2 reizigers waren afkomstig uit Japan en 1 reiziger uit Taiwan. Het aantal reizigers dat een rabiësinfectie heeft opgelopen is vergeleken bij het grote aantal internationale reizigers uiterst gering. Hiervoor zijn 2 verklaringen mogelijk, ofwel bijna alle reizigers die daarvoor in aanmerking komen ontvangen een adequate postexpositieprofyaxe, ofwel de meeste incidenten betreffen laag risico blootstellingen. In tegenstelling tot de situatie in ontwikkelingslanden, waar incidenten met honden voor bijna alle rabiëscases verantwoordelijk zijn, worden bij internationale reizigers namelijk slechts in de helft van alle incidenten die PEP-verstrekking behoeven honden geïmpliceerd, wat zou betekenen dat incidenten met overige diersoorten een lager RABV-transmissierisico inhouden (Gau12/1).

Rabiëscasuïstiek ten gevolge van apenbeten

Het aantal gedocumenteerde gevallen van rabiës bij mensen ten gevolge van beten door apen is beperkt. Deze gevallen hebben zich bovendien uitsluitend op het Indiaas subcontinent of in Brazilië voorgedaan. Gautret (Gau10/2) noemt 3 gevallen die in het vervolg kort worden beschreven. Voor zover bekend werd voor het eerst in 1975 een rabiës overlijdensgeval ten gevolge van een apenbeet beschreven. Een Sri Lankaan overleed 37,5 maanden na een bijtincident met een aap op Sri Lanka (Wil75). Een Australische jongen overleed in 1987 aan rabiës 16 maanden na het oplopen van een apenbeet in India (Ano88). In 2004 overleed een Duitser aan rabiës na een verblijf van 6 maanden in India. Tijdens dat verblijf had hij contact met zwervhonden. Tijdens een eerder verblijf in India in 2001 werd de persoon door een aap gebeten. Het is niet duidelijk of de apenbeet of contact met speeksel van de honden oorzaak van de infectie zijn geweest (Sum04). Overigens geldt voor alle menselijke rabiësgevallen met ongebruikelijk lange incubatieperioden dat rekening moet worden gehouden met onopgemerkte blootstelling aan andere diersoorten. Ten slotte wordt in een epidemiologische studie uit Calcutta, India, 1 van 156 overlijdensgevallen aan een apenbeet geweten (Kum10). Acht humane rabiësfataliteiten in Brazilië zijn het gevolg van incidenten met marmosetaapjes (Fav01). Één geval betreft een ongeprovoceerde attaque. Bij een ander incident was een aap betrokken

die als gezelschapsdier werd grootgebracht en alle andere incidenten deden zich voor tijdens pogingen de beesten te vangen (Fav01).

4. Conclusie

Gelet op een geringe rabiësincidentie bij apen, een gering aantal humane rabiësgevallen ten gevolg van apenbeten, ondanks een groot aantal apenbeten en het gegeven dat 'spillover' gastheren RABV niet makkelijk op andere zoogdieren overbrengen, is het risico op rabiëstransmissie door apenbeten lager dan bij beten door reservoir gastheren (vleermuizen en carnivoren). Marmosetaapjes in Brazilië vormen hierop een uitzondering omdat zij relatief vaak rabiës op mensen over hebben gebracht en niet uit te sluiten valt dat ze als rabiës reservoir fungeren.

Ook andere landen hanteren specifieke richtlijnen voor PEP na incidenten met apen. De Britse Health Protection Agency (HPA) beschouwt het risico op rabiës transmissie na een primatenbeet als extreem laag. Na primatenbeten in laag of hoog risico landen volstaat PEP met alleen vaccinatie (HPA10). Volgens het Schots Health Protection Network moeten alle beten, likken en krabben van primaten als type II blootstelling worden beschouwd (HPN10) waarvoor PEP zonder MARIG volstaat.

5. Beleid

Door apen opgelopen type III-verwondingen (zie [Bijlage 2](#)) worden behandeld als type II-verwondingen, behalve als:

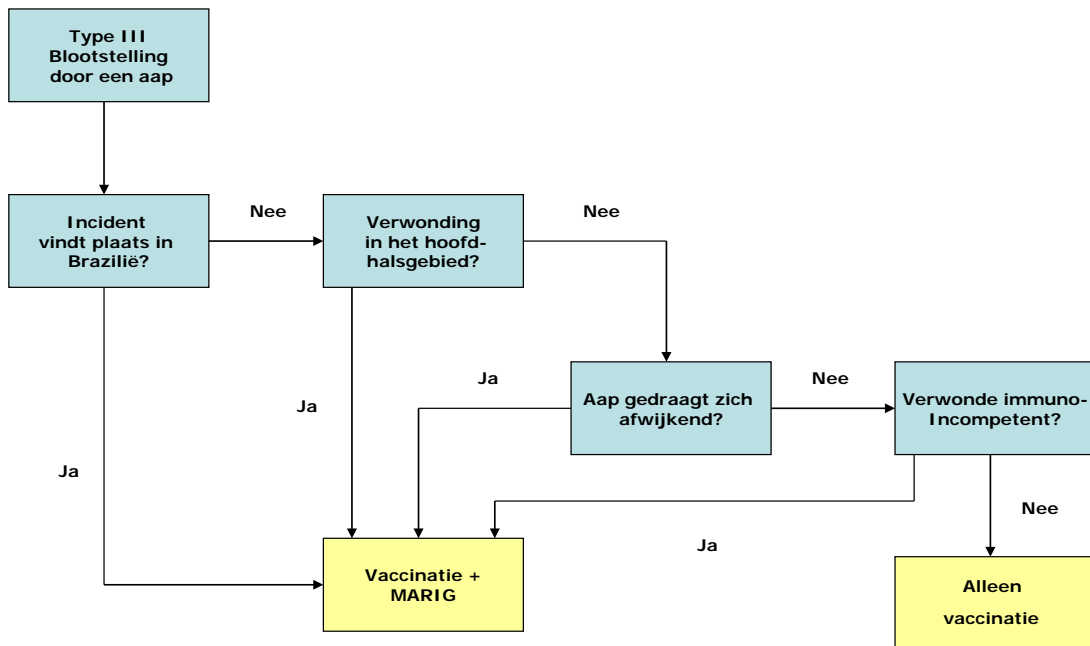
- sprake is van afwijkend gedrag van de aap, dat op een neurologische symptomatologie duidt, zoals gedeeltelijke verlamming, ongecoördineerde of onhandige beweging en schuimbekken, of
- het om verwondingen gaat in het hoofd-halsgebied, of
- het incident zich in Brazilië heeft voorgedaan, of
- de verwonde immuungecompromiteerd is.

In deze gevallen wordt conform het reguliere beleid bij type III-verwonding MARIG geadviseerd met een vaccinatieserie volgens het Essen- of Zagrebschema.

Bij overige verwondingen door apen volstaat een vaccinatieserie zonder MARIG.

Het beleid verandert niet als zich een persoon langere tijd na een door een aap toegebrachte type III-verwonding meldt. MARIG ondervangt alleen de eerste week, totdat na vaccinatie een beschermende antistoftiter is opgebouwd. Een week na de vaccinatie kan ervan worden uitgegaan dat de bescherming door vaccinatie op peil is. Een week tijdswinst qua bescherming valt in het niet bij de kleine kans op overdracht en de lange incubatieperiodes die bij de enkele door apen overgebrachte rabiëscases zijn beschreven.

Beslisschema voor beoordeling PEP bij apenincident:



Literatuuronderzoek

Door het CBO is een literatuur search in Medline en Embase uitgevoerd. Hiervoor werden de volgende zoekparameters gehanteerd:

- Medline
- rabies and monkeys
- rabies bites and postexposure prophylaxis na 2000
- rabies bites travel and postexposure prophylaxis na 2000
- med 20130130 rabies severe bites and postexposure prophylaxis na 2000
- Embase
- rabies postexposure prophylaxis monkeys
- rabies postexposure prophylaxis

Daarnaast is er op Google en Pubmed gezocht naar monkeys in combinatie met rabies.

Referenties

- Anoniem; Imported human rabies - Australia, 1987; MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1988 Jun 10, 37(22):351-3
- Aguiar TD, Costa EC, Rolim BN, Romijn PC, Morais NB, Teixeira MF; Risks of transmitting rabies virus from captive domiciliary common marmoset (*Callithrix jacchus*) to human beings, in the metropolitan region of Fortaleza, state of Ceará, Brazil; Rev Soc Bras Med Trop. 2011 May-Jun;44(3):356-63
- Bourhy H, Reynes JM, Dunham EJ, Dacheux L, Larrous F, Huong VT, Xu G, Yan J, Miranda ME, Holmes EC.; The origin and phylogeography of dog rabies virus; J Gen Virol. 2008 Nov, 89(Pt 11):2673-81
- S. R. Favoretto, C. C. de Mattos, N. B. Morais, F. A. Alves Araújo, and C. A. de Mattos; Rabies in marmosets (*Callithrix jacchus*), Ceará, Brazil; Emerg Infect Dis. 2001 Nov-Dec, 7(6): 1062–1065.
- Gautret P, Shaw M, Gazin P, Soula G, Delmont J, Parola P, Soavi MJ, Brouqui P, Matchett DE, Torresi J.; Rabies postexposure prophylaxis in returned injured travelers from France, Australia, and New Zealand: a retrospective study; J Travel Med. 2008 Jan-Feb,15(1):25-30.
- Gautret P, Adehossi E, Soula G, Soavi MJ, Delmont J, Rotivel Y, Brouqui P, Parola P. ; Rabies exposure in international travelers: do we miss the target?; Int J Infect Dis. 2010 Mar,14(3):e243-6
- P. Gautret, P. L. Lim, M. Shaw, K. Leder; Rabies post-exposure prophylaxis in travellers returning from Bali, Indonesia, November 2008 to March 2010; Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 17, 445–450
- Gautret P, Parola P.; Rabies vaccination for international travelers; Vaccine. 2012 Jan 5,30(2):126-33
- Gautret P, Parola P.; Rabies pretravel vaccination ; Curr Opin Infect Dis. 2012 Oct, 25(5):500-6
- Health Protection Agency Colindale, Centre for Infections. Clinical Rabies Service. April 2010

- Health Protection Network Scottish Guidance; Rabies: Guidance on Prophylaxis and Management in Humans in Scotland; December 2010
- Kumar A, Pal D.; Epidemiology of human rabies cases in Kolkata with its application to post prophylaxis; *Indian J Anim Res.* 2010,44: 241–7
- Mills DJ, Lau CL, Weinstein P.; Animal bites and rabies exposure in Australian travellers; *Med J Aust.* 2011 Dec 19,195(11-12):673-5
- Shaw MT, O'Brien B, Leggat PA.; Rabies postexposure management of travelers presenting to travel health clinics in Auckland and Hamilton, New Zealand; *J Travel Med.* 2009 Jan-Feb, 16(1):13-7
- Summer R, Ross S, Kiehl W ; Imported case of rabies in Germany from India; *Euro Surveill.* 2004, 8(46):2585
- Wijaya L, Ford L, Laloo D.; Rabies postexposure prophylaxis in a UK travel clinic: ten years' experience; *J Travel Med.* 2011 Jul-Aug; 18(4):257-61
- Wilson JM, Hettiarachchi J, Wijesuriya LM.; Presenting features and diagnosis of rabies; *Lancet.* 1975 Dec 6, 2(7945):1139-40
- Wilde H, Chutivongse S, Tepsumethanon W, Choomkasien P, Polsuwan C, Lumbertdacha B.; Rabies in Thailand: 1990; *Rev Infect Dis.* 1991 Jul-Aug; 13(4):644-52