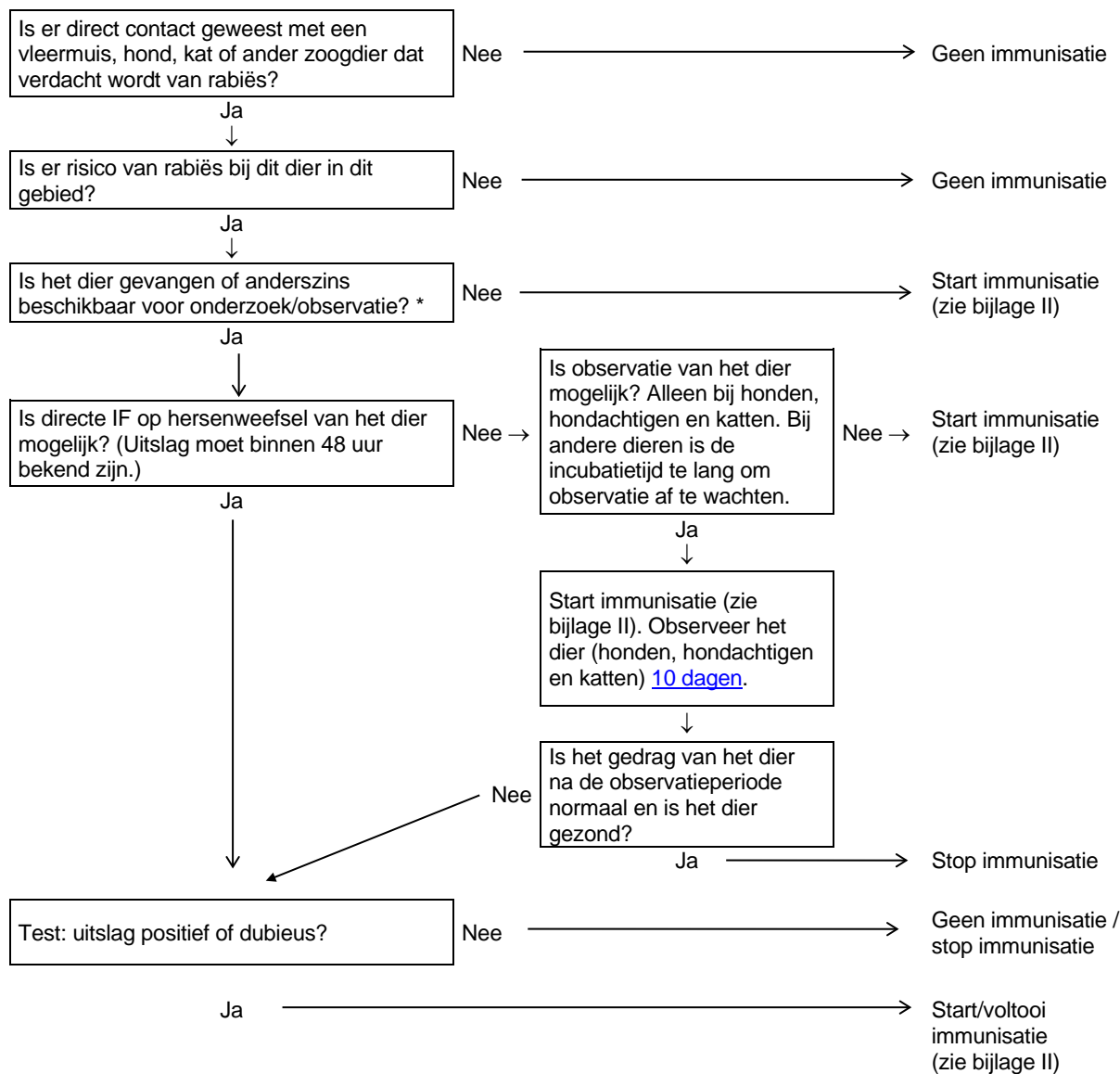




Bijlage 1. Besluitvorming behandeling na blootstelling mogelijk rabide dier



* Indien het dier zich in Nederland bevindt, neem dan contact op met het klantcontactcentrum van de NVWA, tel. 0900-0388.

Bijlage 2.

Welk postexpositiebeleid bij een mogelijke blootstelling aan rabiësvirus?

Deze bijlage is bedoeld voor behandelaren die geconsulteerd worden door of over een persoon die is blootgesteld aan een mogelijk rabide dier, om op een gestandaardiseerde manier een risicoinschatting te maken. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van meerdere factoren die van invloed zijn op de kans om na een incident met een dier rabiës op te lopen. Deze kans bepaalt het advies voor postexpositieprofylaxe (PEP).

Typen blootstelling

Het transmissierisico van het rabiësvirus (RABV) bij een incident met een mogelijk rabide dier is afhankelijk van de diersoort, de hoeveelheid speeksel die bij het incident is overgedragen en de aard van de verwonding.

Op grond van deze factoren worden de incidenten ingedeeld in drie typen:

Type blootstelling	Contact met speeksel	Verwonding door zoogdier ^{1,2} m.u.v. vleermuis	Verwonding door vleermuis	
			BINNEN Europa	BUITEN Europa
Type I:	Geen wond- of slijmvliescontact met speeksel	Geen verwonding Bijvoorbeeld: - Aanraken - Voeren - Likken op intacte huid	Geen verwonding Bijvoorbeeld: - Aanraken - Aanvliegen zonder verwonding	Geen verwonding Bijvoorbeeld: - Aanraken - Aanvliegen zonder verwonding
Type II:	Minimaal of indirect wondcontact met speeksel	Oppervlakkige verwonding Bijvoorbeeld: - Beten/krassen van tanden die de huid niet doorboren (ontvelling, maar geen bloed) - Lik over oppervlakkig beschadigde huid (bv. insectenbeet, wondkorst, ontstoken nagelriem of ander klein oppervlakkig wondje) - Krab door nagel(s) van het dier (met of zonder bloed)	Oppervlakkige verwonding Bijvoorbeeld: - Ontvelling, kras of beet (geen bloed)	N.v.t.
Type III:	Direct wond- of slijmvliescontact met speeksel	Diepe verwonding of slijmvliescontact Bijvoorbeeld: - Transdermale beten - Ernstige/diepe laceraties/krabben (d.w.z. tot op het spierweefsel) - Slijmvliescontact met speeksel	Bloedende verwonding of slijmvliescontact Bijvoorbeeld: - Kras of beet (met bloed) - Slijmvliescontact met speeksel	Verwonding of slijmvliescontact Bijvoorbeeld: - Ontvelling, kras of beet (met of zonder bloed) - Slijmvliescontact met speeksel

[1] Bij verwondingen door knaagdieren, lagomorfen of spitsmuizen bestaat geen transmissierisico. Zie [LCI-Richtlijn rabiës](#) (Besmettingsweg).

[2] Bij verwondingen door apen geldt een uitzonderingsbeleid (zie [bijlage 5](#)).

Zie einde van het document voor de toelichting op de indeling van krabben en likken over niet-intacte huid.

Postexpositieprofylaxe (PEP) immuuncompetente personen

Type blootstelling	Volledig gevaccineerd? ^[1]	Vaccinatieschema PEP
Type I	Bij een betrouwbare anamnese geen behandeling ^[2]	
Type II	Ja	- Dag 0 en 3 (twee vaccinaties) ^[3]
	Nee	- Essenschema (dag 0, 3, 7, 14-28; vier vaccinaties) Of - Zagrebschema (dag 0 (2x), 7 (1x), 21 (1x); vier vaccinaties)
Type III	Ja	- Dag 0 en 3 ^[3]
	Nee	- Essenschema + MARIG ^[4] op dag 0 ^[5] Of - Zagrebschema + MARIG ^[4] op dag 0 ^[5] Of - Ook als MARIG ^[4] niet geïndiceerd is ^[6] kan het Essen- of Zagrebschema gegeven worden

- [1] Volledig gevaccineerd betekent ooit een primaire vaccinatie gehad bestaande uit tenminste twee vaccinaties met een interval van minimaal 7 dagen en maximaal 1 jaar.
- [2] Bij een onbetrouwbare anamnese wordt altijd tot behandeling overgegaan. Bij kinderen jonger dan 15 jaar wordt de anamnese altijd als onbetrouwbaar beschouwd, tenzij er een betrouwbare heteroanamnese is.
- [3] Indien een persoon korter dan 3 maanden voorafgaand aan de expositie een volledig PEP-schema (na een eerder incident) heeft gehad) en immuuncompetent is, kan PEP na een incident achterwege worden gelaten.
- [4] In het buitenland kan als MARIG niet beschikbaar is, ERIG worden toegediend. De effectiviteit van MARIG en ERIG is gelijk.
- [5] Als MARIG niet op dezelfde dag als de eerste vaccinatie (dag 0) is gegeven, dan dient dit alsnog binnen 7 dagen (tot en met dag 7) na de eerste vaccinatie te gebeuren (ongeacht of er binnen deze 7 dagen één of meer vaccinaties zijn gegeven). Toediening van MARIG na deze termijn kan interfereren met de antistofproductie na vaccinatie.
- [6] Zoals bij de meeste apenincidenten, knaagdierincidenten, en na slijmvliescontact met speeksel. Zie [LCI-richtlijn Rabiës](#) (Postexpositieprofylaxe).

Alternatieve PEP-schema's bij immuuncompetente personen

Onderstaande drie alternatieve PEP-schema's worden in Nederland niet toegepast, maar het kan zijn dat deze in het buitenland zijn gegeven. De vaccinaties gegeven volgens deze schema's kunnen worden beschouwd als gelijkwaardig aan de in Nederland geadviseerde PEP-schema's, tenzij het vermoeden bestaat dat er procedurele afwijkingen hebben plaatsgevonden.

Bij personen die eerder volledig gevaccineerd zijn:

- Intradermale vaccinatie op één plaats op het lichaam op dag 0 en 3.
- Intradermale vaccinatie op vier plaatsen op het lichaam op dag 0 (in dit geval wordt nog eenmaal een aanvullende intramusculaire vaccinatie geadviseerd).

Bij personen die niet eerder volledig gevaccineerd zijn:

- Intradermale vaccinatie op twee plaatsen op het lichaam op dag 0, 3 en 7.

Postexpositieprofylaxe (PEP) immuungecompromitteerde personen

Type blootstelling	Volledig gevaccineerd? ^[1]	Vroegere vaccinaties tijdens immuuncompetente periode	Vaccinatieschema (dagen)
Type I	Bij een betrouwbare anamnese geen behandeling ^[2]		
Type II	Ja	Ja	Dag 0 en 3 (twee vaccinaties) + MARIG ^[3] op dag 0 ^[4] Evt. titer bepalen ^[5]
		Nee	Dag 0, 3, 7, 14 en 28 (vijf vaccinaties) + MARIG ^[3] op dag 0 ^[4] Evt. titer bepalen ^[5]
	Nee	Maakt niet uit	Dag 0, 3, 7, 14 en 28 (vijf vaccinaties) + MARIG ^[3] op dag 0 ^[4]
Type III	Ja	Ja	Dag 0 en 3 (twee vaccinaties) + MARIG ^[3] op dag 0 ^[4] Evt. titer bepalen ^[5]
		Nee	Dag 0, 3, 7, 14 en 28 (vijf vaccinaties) + MARIG ^[3] op dag 0 ^[4] Evt. titer bepalen ^[5]
	Nee	Maakt niet uit	Dag 0, 3, 7, 14 en 28 (vijf vaccinaties) + MARIG ^[3] op dag 0 ^{[4][6]}

- [1] Volledig gevaccineerd betekent ooit een primaire vaccinatie gehad bestaande uit tenminste drie vaccinaties met een interval van minimaal 7 dagen en maximaal 1 jaar.
- [2] Bij een onbetrouwbare anamnese wordt altijd tot behandeling overgegaan. Bij kinderen jonger dan 15 jaar wordt de anamnese altijd als onbetrouwbaar beschouwd, tenzij er een betrouwbare heteroanamnese is.
- [3] In het buitenland kan als MARIG niet beschikbaar is ERIG worden toegediend. De effectiviteit van MARIG en ERIG is gelijk.
- [4] Als MARIG niet op dezelfde dag als de eerste vaccinatie (dag 0) is gegeven, dan dient dit alsnog binnen 7 dagen (tot en met dag 7) na de eerste vaccinatie te gebeuren (ongeacht of er binnen deze 7 dagen één of meer vaccinaties zijn gegeven). Toediening van MARIG na deze termijn kan interfereren met de antistofproductie na vaccinatie.
- [5] Bij immuungecompromitteerde personen kan titerbepaling van virusneutraliserende antistoffen worden overwogen. Overleg de indicatie met de behandelaar.
- [6] Met uitzondering van knaagdierincidenten en na slijmvliescontact met speeksel.

Postexpositieprofylaxe (PEP) omzetten naar Essenschema bij immuungecompromitteerde personen

Indien bij immuungecompromitteerden reeds gestart is met het Zagrebschema is het advies om deze om te zetten naar het Essenschema met vijf vaccinatiemomenten (dag 0, 3, 7, 14 en 28) volgens onderstaande tabel.

Type blootstelling	Reeds gegeven vaccinaties volgens Zagrebschema	Vervolg vaccinatieschema
Type II + III (+ RIG)	Dag 0 (2x) = een vaccinatiemoment	De eerste twee vaccinaties op dag 0 van het Zagrebschema gelden als de eerste vaccinatie op dag 0 volgens het van Essenschema. Vaccinatie voortzetten volgens het Essenschema met intervallen van 3, 7, 14 en 28 dagen na de eerste vaccinatie.
	Dag 0 (2x) en dag 7 = twee vaccinatiemomenten	De vaccinatie op dag 7 volgens het Zagrebschema geldt als de tweede vaccinatie op dag 3 volgens het Essenschema. Vaccinatie voortzetten volgens het Essenschema met drie vaccinaties met intervallen van 4 dagen na het tweede vaccinatiemoment, 7 en 21 dagen na het nieuwe derde vaccinatiemoment.
	Dag (0) (2x), dag 7 en dag 21 = drie vaccinatiemomenten	De vaccinatie op dag 21 volgens het Zagrebschema geldt als de derde vaccinatie op dag 7 volgens het Essenschema. Vaccinatie voortzetten volgens het Essenschema met twee vaccinaties met interval van 7 en 21 dagen na het derde vaccinatiemoment.

Zie [LCI-richtlijn Rabiës](#)

Toelichting beleid voor blootstelling door krabben en likken

Het aandeel van krabben aan humane rabiëscasuïstiek is beperkt ten opzichte van het aandeel van (multipelen) beten. Bij krabben is sprake van indirecte blootstelling aan een geringe hoeveelheid speeksel via de nagels van een zoogdier. De kans dat op deze manier overdracht van RABV optreedt is aanzienlijk kleiner dan na een diepe beet (Ghosh 2020, Rana 2020), waarbij direct contact met speeksel optreedt in een verwonding. In het Verenigd Koninkrijk is reeds ervaring met dit beleid bij krabwonden (UKHSA 2024).

In het [Verenigd Koninkrijk](#), [België](#) en [Duitsland](#) wordt likken over oppervlakkig beschadigde huid reeds als type II-blootstelling beoordeeld (UKHSA 2024, Agentschap Zorg & Gezondheid 2022, RKI 2022). Uit recent (nog niet gepubliceerd) experimenteel onderzoek op muizen lijkt na inoculatie van RABV in artificiële, oppervlakkige verwonding (type II) geen klinische infectie, noch infectie van keratinocyten, met RABV op te treden. Dit zou betekenen dat de kans op infectie met RABV na blootstelling van een oppervlakkige verwonding zoals een opengekrabde insectenbeten of wondkorst, waarschijnlijk gering is.

In aanvulling op bovenstaande inhoudelijke argumenten, adviseert de [WHO](#) (2018) om bij schaarste van RIG prioriteit te geven aan type III-blootstellingen met multipelen

verwondingen, diepe verwondingen of beten in hoog geïmmuniseerde delen van het lichaam zoals hoofd, nek en handen, aan patiënten met een immuundeficiëntie en bij blootstelling aan bevestigd rabide dieren. In veel landen waar rabies endemisch is en RIG schaars is, wordt deze prioritering (noodgedwongen) gehanteerd. Daardoor bestaat PEP na incidenten met minimale speekselblootstelling frequent enkel uit postexpositievaccinatieserie. Dit leidt niet tot een toename van humane rabiescasuïstiek als gevolg van therapiefalen (Gan 2023).

De LCI en het LOI vinden het daarom verantwoord om ook in Nederland incidenten met minimale blootstelling aan speeksel van zoogdieren, zoals krabben of likken over oppervlakkig beschadigde huid, als type II-blootstelling te beoordelen. Daarom volstaat een postexpositievaccinatieserie en is RIG in principe niet (langer) geïndiceerd.

Referenties

- Agentschap Zorg & Gezondheid (2022). Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen – Rabies. Beschikbaar via: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/Rabies_2019.pdf
- Gan, H., Hou, X., Wang, Y. et al. Global burden of rabies in 204 countries and territories from 1990 – 2019; results from the global burden of disease study 2019. International Journal of Infectious Diseases Volume 126, January 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.046>
- Ghosh, S., Rana, M.S., Islam, M.K. et al. Trends and clinico-epidemiological features of human rabies cases in Bangladesh 2006–2018. Sci Rep 10, 2410, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59109-w>
- Rana, S., Siddiqi U.R., Ghosh, S., et al. Epidemiological study of human rabies cases in Bangladesh through verbal autopsy. Volume 6, issue 11, November 2020. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05521>
- RKI (2022). Tollwut RKI-Ratgeber. Beschikbaar via: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tollwut.html#doc2392880bodyText1
- UKHSA (2024) Rabies post-exposure treatment: management guidelines. Beschikbaar via: <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-post-exposure-prophylaxis-management-guidelines>
- WHO (2018). Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. Beschikbaar via: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9316>



Bijlage 3. Praktische informatie over MARIG en rabiësvaccin

1. Berekening en bestellen van benodigde hoeveelheid MARIG bij rabiës PEP

Na blootstellingen type II en type III aan een potentieel rabide dier is postexpositieprofylaxe (PEP) geïndiceerd. PEP bestaat uit drie onderdelen:

1. wondverzorging (> 15 min.) en wonddesinfectie;
2. actieve vaccinaties;
3. indien geïndiceerd: rabiësimmunoglobulinen (MARIG, conform WHO-richtlijn).

Per 1 november 2018 heeft Nederland zijn beleid aangepast volgens de nieuwe aanbevelingen van de WHO [1, 2]. Doel van de behandeling met MARIG is lokaal het virus te neutraliseren door het wondbed grondig en volledig te infiltreren. De hoeveelheid MARIG die wordt toegediend is afhankelijk van de aard en grootte van de verwonding en de anatomische locatie(s) waarbij de maximumdosering 20IE per kilogram lichaamsgewicht niet wordt overschreden.

Tot 1 november 2018 werd de dosering MARIG vastgesteld op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt (20 IE/kg). Nadat de wond was geïnfiltreerd, werd het restant MARIG intramusculair toegediend. Ook na slijmvliescontact was MARIG geïndiceerd en dit werd grotendeels intramusculair toegediend. In april 2018 heeft een adviescommissie naar aanleiding van de nieuwe aanbevelingen van de WHO een aantal besluiten genomen t.a.v. herziening van de Nederlandse LCI-richtlijn.

In deze bijlage wordt advies gegeven over hoe de benodigde hoeveelheid MARIG bepaald kan worden op basis van de locatie en grootte van de (afzonderlijke) verwonding(en). De diersoort kan hierbij ook een rol spelen; een beet of kras van een vleermuis of een oppervlakkige kattenkrab leidt bijna altijd tot kleine verwondingen en vaak zal 2 ml MARIG dan voldoende zijn. Bij een volle beet van een hond in een been of arm waarbij onder- en boventanden diep door de huid heen zijn gegaan zal vaak de maximaal toegestane dosering MARIG in de verwondingen worden toegediend. Bij multiple bijtewonden kan zelfs een verdunding van de maximale hoeveelheid MARIG met fysiologisch zout nodig zijn om alle wonden te kunnen infiltreren.

Vanwege het bundelen van expertise wordt aan de behandelend arts geadviseerd om over de indicatiestelling van postexpositieprofylaxe te overleggen met de arts infectieziektebestrijding van de GGD in de regio. Deze kan overleggen met de LCI (24/7 bereikbaar op 088-6897000). Bij elke MARIG-bestelling moet de indicatie voorafgaand aan de bestelling bij de LCI geverifieerd zijn.

Doseringstabel MARIG

In de onderstaande tabel vindt u een indicatie van het aantal milliliters MARIG dat geadviseerd wordt te bestellen na verwonding(en). De exacte benodigde hoeveelheid wordt door de behandelend arts vastgesteld. Doel is het wondbed grondig en volledig te infiltreren met MARIG.

Tabel 1. Anatomische locatie en indicatie van de benodigde hoeveelheid MARIG.

anatomische locatie	minimaal aantal milliliters te bestellen per wond*	maximaal aantal milliliters te bestellen per wond**
vinger/teen	2 ml	2 ml
hand/voet	2 ml	4 ml
knie/enkel/pols/elleboog	2 ml	6 ml
onderarm/onderbeen	2 ml	10 ml
bovenarm/bovenbeen/romp	4 ml	10 ml
gezicht/(behaarde) hoofdhuid	2 ml	10 ml
slijmvliescontact	geen MARIG	geen MARIG

* **Let op:** vooral bij kinderen (en bij sommige volwassenen) kan het minimaal aantal te bestellen milliliters per wond al teveel zijn o.b.v. het lichaamsgewicht!

** Max. o.b.v. lichaamsgewicht (20IE/kg). Aantal ml te berekenen aan de hand van lichaamsgewicht middels formule: $(\text{lichaamsgewicht} \times 20) / 150\text{IE}$

Verklaringen

- In de tabel staat weergegeven het minimale en maximale aantal milliliters te bestellen MARIG. Dit geldt als een indicatie. Bij zeer grote, diepe en uitgebreide verwondingen kan er meer MARIG nodig zijn en geldt een maximum van te bestellen MARIG op basis van het lichaamsgewicht (20IE/kg). Indien het aantal milliliters dat nodig is om de verwonding(en) volledig te infiltreren - en daardoor de dosering op basis van het lichaamsgewicht zou overschrijden - kan MARIG verdund worden met fysiologisch zout;
- Factoren die bepalen wat de benodigde hoeveelheid MARIG is zijn de grootte van de verwonding, de diepte van de verwonding en of het om enkele of multiple verwondingen gaat;
- Bij grote multiple verwondingen geldt de maximale hoeveelheid MARIG aan de hand van het lichaamsgewicht (max. 20IE/kg). Bij kleine multiple verwondingen dienen de hoeveelheden per verwonding bij elkaar opgeteld te worden (max. 20IE/kg);
- Bij slijmvliescontact is MARIG niet langer geïndiceerd en wordt alleen gestart met wondverzorging en actieve immunisatie (voor immuungecompromitteerden overleggen met expert);
- Overleg tussen de lokale GGD en de beoordelaar van de laesie is gewenst;
- Voor aanvullende informatie over rabiës en PEP verwijzen wij naar de adviezen in de LCI-rabiës richtlijn (bijv. ERIG, slijmvliescontact, etc.);
- Het is conform de Geneesmiddelenwet niet toegestaan om niet-geregistreerde geneesmiddelen zoals MARIG zelf op voorraad te houden. Mocht er onverhoopt te veel MARIG zijn besteld, dan kunt u tijdens kantoortijden contact opnemen met de afdeling DVP van het RIVM op telefoonnummer 088-6897520.

Geraadpleegde bronnen/achtergrondinformatie

1. WHO Expert Consultation on Rabies, Third report April 2018
2. APPENDIX II: Evidence Profiles WHO Expert Consultation on Rabies, 2018
3. Bharti, Madhusudana, Lal Gaunta, Belludi. Local infiltration of rabies immunoglobulins without systemic intramuscular administration: An alternative cost effective approach for passive immunization against rabies. Human vaccines & immunotherapeutics 2016 (12) 3: 837–842
4. Bharti, Madhusudana & Wilde. Injecting rabies immunoglobulin (RIG) into wounds only: A significant saving of lives and costly RIG. Human vaccines & immunotherapeutics 2017 (13) 4: 762–765
5. Begeman, Geurts van Kessel, Finke, Freuling, Koopmans, Müller, Ruigrok, Kuiken. Comparative pathogenesis of rabies in bats and carnivores and implications for spillover to humans. Lancet Infect Dis 2018 (18); 147-159
6. Rothe, Tsokos and Handrick. Animal and Human Bite Wounds. Dtsch Arztebl Int. 2015 (25) 112: 433–443

2. Vragen en antwoorden MARIG en vaccinlevering door RIVM-DVP

Doel: informeren GGD en andere gebruikers over praktische zaken rondom MARIG - en rabiësvaccinlevering door RIVM-DVP

Gebruik: bij bestelling van MARIG en/of rabiësvaccin door (huis)arts

1. Waar kunt u in Nederland MARIG bestellen?

Menselijk Anti Rabiës Immunoglobuline (MARIG) is een schaars en duur medicijn. Het wordt alleen geleverd op indicatie door de afdeling DVP (Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's) van het RIVM. Voordat RIVM-DVP MARIG mag uitleveren moet de LCI akkoord gaan met de indicatiestelling.

- MARIG bestellingen gaan via de afdeling DVP van het RIVM (24/7 bereikbaar).
 - Tijdens kantooruren dient MARIG na consultatie met de LCI door de indicerend arts of verpleegkundige van GGD of ziekenhuis besteld te worden bij de afdeling DVP van het RIVM op telefoonnummer 088-6897520.
 - Buiten kantoor tijden wordt MARIG direct door de LCI besteld bij de afdeling DVP.
- MARIG is te bestellen in ampullen van 2 ml en 5 ml;
- Voor inhoudelijke vragen bijvoorbeeld over de indicatie voor PEP en rabiërisico kunt u contact opnemen met de afdeling LCI van het RIVM, tel: 088-6897000 (24/7 bereikbaar).

2. Wat wil DVP van u weten bij een bestelling?

Bij het plaatsen van de bestelling moet u de volgende informatie aanleveren:

- benodigd product (generieke omschrijving of merknaam)
- benodigde dosering (aantal doses en gewicht van de patiënt)
- naam en geboortedatum van de patiënt
- naam en telefoonnummer van de behandelend arts / contactpersoon
- naam van de instelling (GGD, ziekenhuis, apotheek) die bestelt
- adres waar het afgeleverd moet worden
- factuuradres

3. Levert RIVM-DVP ook rabiësvaccins?

Bij iedere bestelling van MARIG wordt (indien gewenst) 1 dosis vaccin meegeleverd. Als dag 3 van de vaccinatieserie in een weekend valt, dan worden uit coulance 2 vaccindoses meegeleverd of kan het Zagreb toegediend worden in het geval er geen MARIG is geïndiceerd.

4. Waar kan MARIG en rabiësvaccin worden afgeleverd?

De betreffende producten mogen uitsluitend geleverd worden aan GGD'en, apotheken, ziekenhuizen en huisartsenposten of aan een arts die MARIG in ontvangst kan nemen, bijvoorbeeld in een verpleeghuis.

5. Wat is het factuuradres voor MARIG en rabiësvaccin?

De betreffende producten mogen uitsluitend besteld worden door apotheken, ziekenhuizen of GGD'en. Daar gaat ook de factuur naartoe.

6. Wanneer is het product op de plaats van bestemming te verwachten?

Tijdens kantooruren is het product uiterlijk binnen 2,5 uur op de plaats van bestemming. Buiten kantooruren duurt dit maximaal 3 uur. De levertijd is uiteraard afhankelijk van de locatie waar het product naar toe moet. Het product wordt verzonden vanuit Bilthoven.

7. Wie betaalt het product en de verzendkosten en hoe krijgt de GGD of een patiënt dit vergoed?

Kosten voor MARIG en rabiësvaccin moeten door de patiënt betaald worden en vallen onder de Basisverzekering (minus eigen risico). De verzendkosten worden niet vergoed. De apotheek maakt afspraken met de patiënt over de kosten van de bestelling en de betaling. Wanneer de zorgverzekeraar de producten niet wil vergoeden, kan de GGD een brief verstrekken waarin de noodzaak benoemd is (zie bijlage 4 van de VSI Rabiës: Brief voor zorgverzekeraar).

8. Zijn er regelingen om dit te vereenvoudigen?

Wanneer de GGD de vaccinaties plaatst en de producten betaalt, kan de GGD dit vergoed krijgen via de zorgverzekeraar van de patiënt. Deze zorg valt onder de Beleidsregel overige geneeskundige zorg van de NZA (incl. de transportkosten). Zie voor meer informatie [GGD GHOR Kennisnet](#).

9. Waarom kan RIVM-DVP mij geen medisch inhoudelijk advies geven?

De medewerkers van de afdeling Logistiek van RIVM-DVP hebben geen medisch inhoudelijke achtergrond. Voor medisch inhoudelijke vragen kan contact worden opgenomen met de betrokken GGD of de LCI.

10. Hoe bereik ik RIVM-DVP?

RIVM-DVP is tijdens kantoortijden bereikbaar op telefoon 088-6897520 en buiten kantoortijden via de achterwacht van de LCI, telefoon 088-6897000 (vragen naar de dienstdoende arts van LCI).

Bijlage 4 Registratieformulier rabiës PEP

Dit formulier is bedoeld voor GGD-medewerkers als hulpmiddel bij de boordeling en afhandeling van een incident met rabiërisico. Dit document is onderdeel van de LCI-richtlijn Rabiës.

Anamnese

Datum melding : _____ Melding verwerkt door: _____

PERSOONSgegevens

BSN :
Naam en voorletter(s) :
Voornaam :
Geboortedatum :
Straat en huisnummer :
Postcode en woonplaats :
Telefoon :
Huisarts :
Melder :

gegevens Incident (nodig voor overleg LCI)

1. Datum incident:
2. Land incident:
3. Toelichting (plaats, streek):
4. Omschrijving van het incident:

gegevens DIER:

5. Diersoort:

- Hond Aap
Kat Vleermuis
Anders nl:

6. Aanvullende gegevens:

- Levend dier Dood dier
Zwerfdier of wild dier (Traceerbaar) huisdier
Anders nl:

7. Gedrag dier:

- Geen afwijking gedrag Normaal (agressief) gedrag
Defensief gedrag Onverwacht (agressief) gedrag
Gedrag onbekend

8. Is de diereigenaar bekend:

- Nee Ja

Contactgegevens:

9. Vaccinatiestatus dier:

- Gevaccineerd (vraag foto vaccinatiebewijs) Gevaccineerd, geen bewijs
Niet gevaccineerd Onbekend

Datum laatste rabiësvaccinatie dier:

10. Dier beschikbaar voor observatie:

- Ja Nee

GEGEVENS VERWONDING:

11. Aard van verwonding

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Aanraking | <input type="checkbox"/> Lik op oppervlakkig beschadigde huid |
| <input type="checkbox"/> Lik op intacte huid | <input type="checkbox"/> Beet door de huid heen (transdermaal) |
| <input type="checkbox"/> Knabbelen aan de intacte huid | <input type="checkbox"/> Diepe laceratie (d.w.z. tot op het spierweefsel) |
| <input type="checkbox"/> Krab of ontvelling zonder bloed | <input type="checkbox"/> Verontreiniging slijmvlies met speeksel |
| <input type="checkbox"/> Krab met bloed | |

12. Lichaamsdeel blootstelling (vraag foto's wond):

13. Type blootstelling:

- | | |
|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Type I: | Geen wond- of slijmvliescontact met speeksel |
| <input type="checkbox"/> Type II: | Minimaal of indirect wondcontact met speeksel |
| <input type="checkbox"/> Type III: | Direct wond-of slijmvliescontact met speeksel |

GEGEVENS PATIENT:

14. Is de wond gereinigd (15 min met water en zeep + indien mogelijk gedesinfecteerd):

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
|-----------------------------|------------------------------|

Toelichting:

15. Reisverzekering/zorgverzekering geconsulteerd:

- | | | |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee | <input type="checkbox"/> Onbekend |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|

16. Rabiës-vaccinatiestatus patiënt voor incident:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Volledig gevaccineerd | <input type="checkbox"/> Niet of onvolledig gevaccineerd |
|--|--|

17. Is patiënt immuun-gecompromitteerd:

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
|-----------------------------|------------------------------|

18. Lokale gezondheidszorg geconsulteerd:

- | | | |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee | <input type="checkbox"/> Onbekend |
|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|

19. Vaccinatie gegeven ter plaatse?:

- | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja (vraag om bewijs) | <input type="checkbox"/> Nee | <input type="checkbox"/> Onbekend |
|---|------------------------------|-----------------------------------|

Welk vaccin/aantal doses/schema:

20. RIG gegeven ter plaatse?:

- | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja (vraag om bewijs) | <input type="checkbox"/> Nee | <input type="checkbox"/> Onbekend |
|---|------------------------------|-----------------------------------|

Hoe (rond verwonding/IM/IV) en waar toegediend:

21. Antibiotica gegeven ter plaatse:

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
|-----------------------------|------------------------------|

Toelichting:

22. Tetanusvaccinatie gegeven ter plaatse:

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
|-----------------------------|------------------------------|

Datum (laatste) vaccinatie:

OPMERKINGEN:

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 postexpositieprofylaxe, 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:

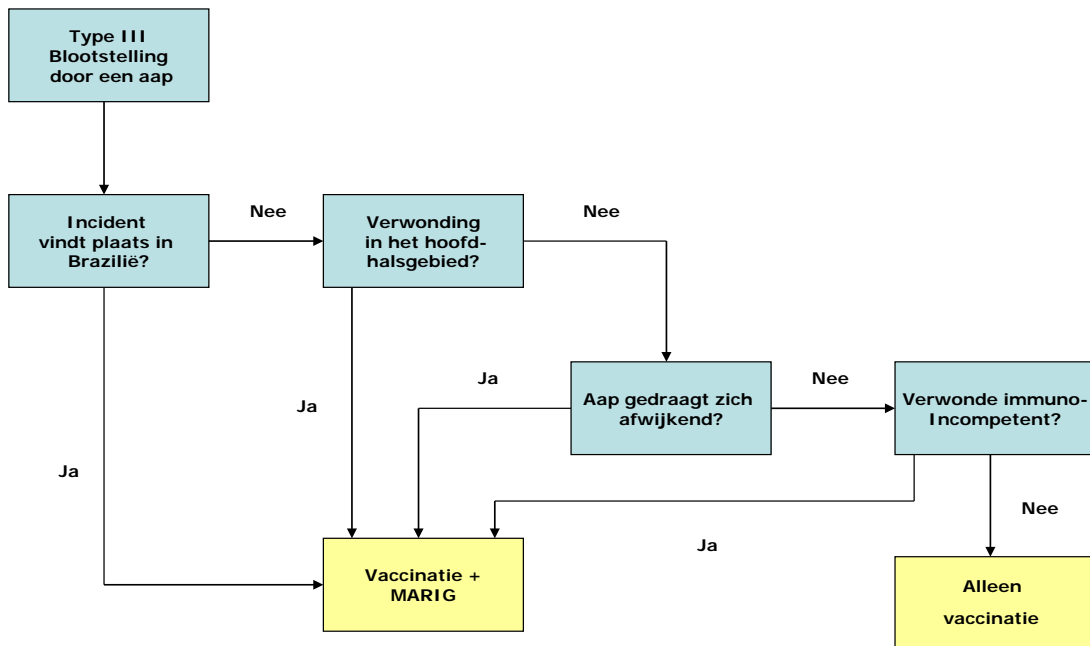
- sprake is van afwijkend gedrag van de aap, dat op een neurologische symptomatologie duidt, zoals gedeeltelijke verlamming, ongecoördineerde of onhandige beweging en schuimbekken, of
- het om verwondingen gaat in het hoofd-halsgebied, of
- het incident zich in Brazilië heeft voorgedaan, of
- de verwonde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



Bijlage 6. Instructie toediening PEP voor (huis)arts

De apotheek/spoedkoerier heeft mij een zending aangeleverd met vaccinaties en verschillende ampullen MARIG. Hoe moeten deze worden toegepast?

Voor de meest optimale werking moet MARIG zoveel mogelijk in en rondom de verwonding worden gespoten. Het wondweefsel moet worden geïnfiltrerd met MARIG om zoveel mogelijk virus te neutraliseren, voordat het de zenuwbanen kan infecteren. Ook bij gesloten wonden zoveel mogelijk MARIG rond de wond injecteren. De hoeveelheid MARIG die u ontvangt, kan bestaan uit ampullen van 2 of 5 ml.

Het rabiësvaccin dient intramusculair in de bovenarm toegediend te worden. Let erop dat het vaccin aan de contralaterale zijde van de verwonding toegediend wordt. Injectiespuiten en naalden worden met PEP meegeleverd.

De APCRI geeft de volgende instructies over de toediening van MARIG:

1. Infiltrer zoveel als anatomisch haalbaar is van de berekende dosis MARIG in en rond de wond(en) waarbij de maximumdosering 20IE per kilogram lichaamsgewicht niet wordt overschreden. Zie voor de dosering bijlage 3 MARIG en rabiësvaccinatie.
2. Controleer vóór het inspuiten van MARIG, dat de naald niet in een bloedvat zit door te kijken of door terugtrekken van de zuiger van de spuit bloed in de injectiespuit verschijnt.
3. Terwijl MARIG wordt geïnjecteerd de naald langzaam terugtrekken, zodat de gehele wond wordt geïnfiltrerd.
4. Injecteer MARIG in de randen en onderkant van de wond(en) tot sporen van RIG naar buiten komen.
5. Indien er verschillende wonden zijn waar MARIG toegediend wordt, is het te verkiezen om afzonderlijke naalden hiervoor te gebruiken. Probeer het aantal injecties in de wond zo klein mogelijk te houden.
6. Gebruik een insulinespuit en -naald om MARIG te injecteren in wonden op het gezicht, en in het uiteinde van de vingers. Wanneer een vinger of teen moet worden geïnfiltrerd, moet een compartimentsyndroom worden vermeden, dat zich kan voordoen wanneer een overmatige hoeveelheid RIG wordt geïnfiltrerd onder druk (wat leidt tot aantasting van de bloedsomloop en resulteert in necrose).

7. Als een substantiële hoeveelheid MARIG uit de wonden sijpelt, moet dit worden vervangen door verse infiltratie met een gelijkwaardige hoeveelheid MARIG.

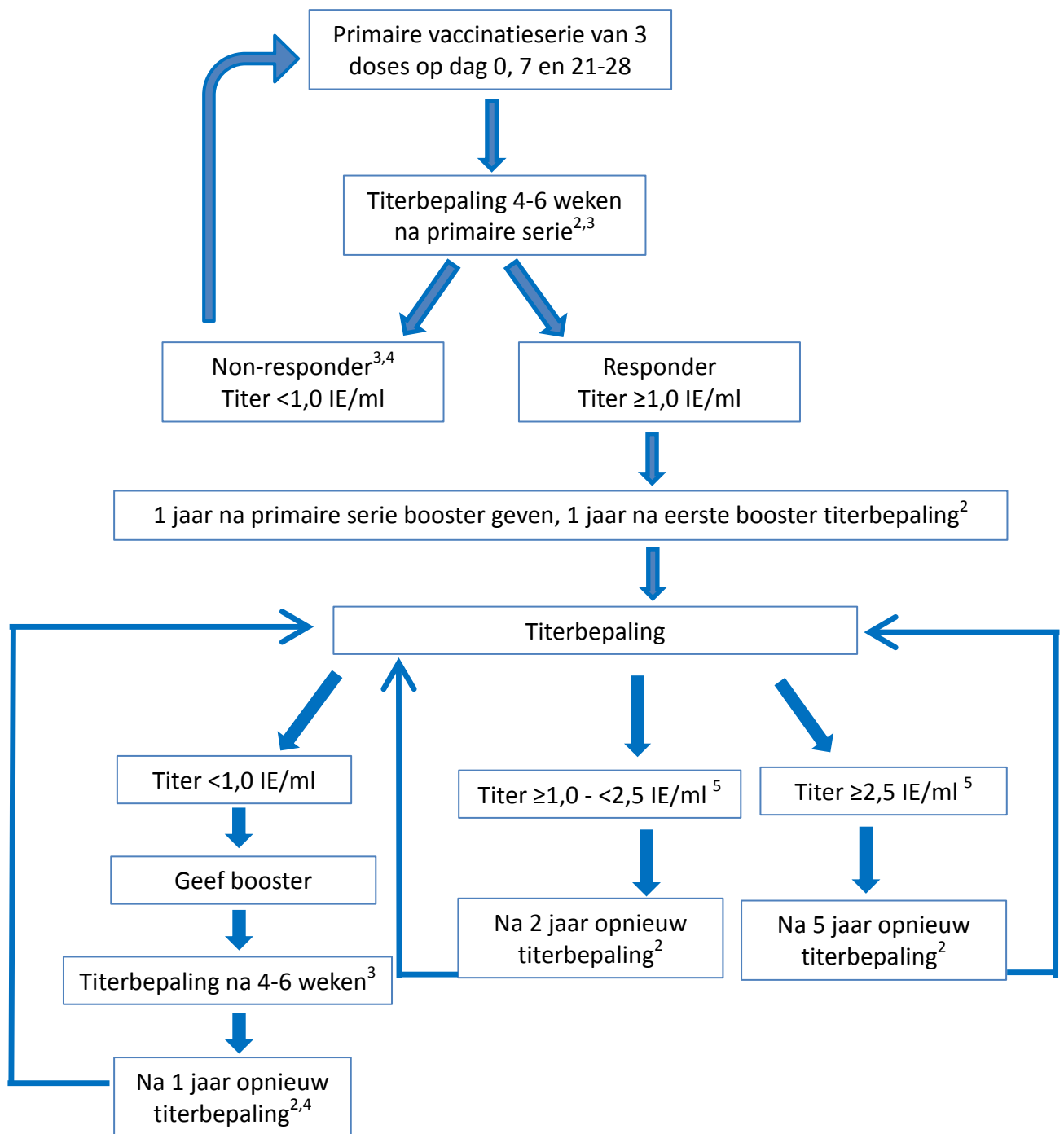


Bijlage 7. Stroomschema pre-expositieprofylaxe voor vleermuismedewerkers

Met continue of zeer frequente blootstelling aan EBLV-1/2

Dit schema is voor artsen/verpleegkundigen om geüniformeerd advies te kunnen geven over vaccinatieserie en titercontroles voor EBLV-1/2. Het schema is bedoeld voor personen die continu of zeer frequent potentieel worden blootgesteld aan EBLV-1/2 in Nederland en andere landen waar alleen EBLV-1/2 onder bepaalde vleermuizen voorkomt. Bij deze personen is het beleid om goede pre-expositieprofylaxe, inclusief titercontrole, te bewerkstelligen waarbij postexpositieprofylaxe na blootstelling niet meer geïndiceerd is.

Op basis van dit schema kunnen artsen/verpleegkundigen advies geven aan personen die in Nederland vleermuizen hanteren zoals vleermuisvrijwilligers en vleermuismedewerkers in de vleermuisopvang. Voor personen, onder wie laboratoriummedewerkers, die aan andere lyssavirussen werken dan EBLV-1/2, zoals het klassiek rabiësvirus, is dit schema niet van toepassing.



Opmerkingen bij het stroomschema:

1. Dit stroomschema is NIET bedoeld voor personen die onbemerkt kunnen worden blootgesteld aan andere lyssavirussen dan EBLV-1/2, zoals het klassiek rabiësvirus. Voor het pre-expositieproylaxe beleid voor deze personen verwijzen wij naar de [LCI-richtlijn Rabiës](#);
2. Het wordt aangeraden om in de periode voor de uitslag van de titerbepaling (4-6 weken) geen activiteiten met kans op onbemerkte blootstelling aan EBLV-1/2 te verrichten;
3. De periode van de titerbepaling van 4-6 weken na de primaire vaccinatieserie en na de boostervaccinatie is gebaseerd op literatuur (1-4) en expert consensus;

4. Met non-responder bedoelen wij in dit schema iedereen met een titer $< 1,0$ IE/ml, in tegenstelling tot de gehanteerde titerwaarde van $< 0,5$ IE/ml uitgedragen door de WHO. Personen die non-responder zijn dienen 1 tot maximaal 3 vaccinaties intramusculair opnieuw toegediend te krijgen, bij voorkeur met het 'human diploid cell vaccine' (HDCV) omdat deze iets immunogener lijkt en dus een betere antistofrespons lijkt te geven (3);
5. De keuze voor de titer afkapwaarde van 2,5 IE/ml met bijbehorende periode van 5 jaar na dato titerbepaling is tot stand gekomen op basis van expert consensus en beperkte wetenschappelijke onderbouwing (5). Echter, wetenschappelijk is er brede onderbouwing dat rabiësvaccins die op cellijnen gekweekt zijn (zogenoeten "cell culture rabiësvaccines"), allen immunogeen zijn en de potentie hebben om een minimale titer van $> 2,5$ IE/ml te geven (2, 6, 7);
6. Sommige vaccinatiecentra bieden in plaats van intramusculaire rabiësvaccinatie intradermale rabiësvaccinatie aan. De toedieningsvorm van vaccineren (intramusculair/intradermaal) geeft dezelfde vaccinveiligheid en immunogeniciteit indien correct toegediend (7). Het beïnvloedt het stroomschema dan niet. Indien iemand non-responder is, adviseren wij echter wel intramusculair opnieuw een volledige serie van twee vaccinaties te geven i.v.m. betrouwbaarheid van toediening.

Verder:

- Bij immuungecompromitteerde personen (bijvoorbeeld door bepaalde medicatie of ziekte) kan het rabiësvaccin mogelijk minder effectief zijn of tot minder langdurige bescherming leiden. Het stroomschema is alleen van toepassing op immuuncompetente personen met continue of zeer frequente blootstelling in Nederland en andere West-Europese [landen](#) waar alleen EBLV-1/2 onder bepaalde vleermuizen voorkomt. Bij hen is dan na blootstelling geen PEP geïndiceerd. Bij immuungecompromitteerde personen is er over het algemeen na potentiële blootstelling altijd PEP geïndiceerd. Zij moeten dus geen activiteiten verrichten met kans op onbemerkte blootstelling en anders is overleg met hun behandelaar geadviseerd.
- De diagnostische stappen en keuzes in het stroomschema gelden alleen wanneer de diagnostiek wordt uitgevoerd in een gecertificeerd laboratorium door middel van een virusneutralisatietest (e.g. RFFIT, FAVN). In Nederland is dit voor humane diagnostiek in het Erasmus MC, afdeling Viroscience of eventueel Wageningen BioVeterinary Research van Wageningen UR in Lelystad. Indien diagnostiek in een niet-gecertificeerd laboratorium heeft plaatsgevonden, of een anders soort diagnostiek is ingezet (bijv. ELISA), kunnen de stappen in het stroomschema niet toegepast worden en is iemand mogelijk niet voldoende beschermd.

Toelichting, achtergronden en onderbouwing

- Het stroomschema beschrijft een primaire vaccinatieserie met rabiësvaccins die op cellijnen gekweekt zijn (e.g. HDCV, PCEC), bestaande uit drie vaccinaties op dag 0, 7 en 21-28 (oude WHO-schema), en 4-6 weken later een titerbepaling. WHO geeft aan dat antistoftiters bij gezonde personen 14 dagen na de laatste vaccinatie meestal bereikt zijn (7). Het schema is bedoeld voor personen met een zeer frequente of continu risico op (veelal onbemerkte) blootstelling van EBLV-1/2. In de Arbowet wordt er geen onderscheid gemaakt tussen werknemers of vrijwilligers. Het schema is dan ook van toepassing op iedereen die voldoende aan bovengenoemde

blootstellingscriteria. Voor personen die aan andere lyssavirussen werken dan EBLV-1/2, waaronder het klassiek rabiësvirus, is bovenstaand schema niet van toepassing.

- In Nederland prefereren we voor vleermuiswerkers vanwege hun veelal onbemerkte blootstelling een hogere titer afkapwaarde van 1,0 IE/ml in plaats van de afkapwaarde van 0,5 IE/ml als maat voor voldoende priming. Een afkapwaarde van >2,5 IE/ml geeft een zeer goede priming. Bij personen met een titer boven 1,0 IE/ml is postexpositie profylaxe na blootstelling dan niet meer geïndiceerd.
- De internationale afkapwaarde van 0,5 IE/ml is vrij arbitrair vastgesteld (2) en geldt als representatieve waarde waarboven er voldoende neutraliserende antistoffen geproduceerd zijn tegen het rabiësvirus (2, 3, 7, 8). De meeste internationale richtlijnen verwijzen naar deze waarde die wordt beschouwd als minimaal beschermende waarde (6, 7, 9-14).
- In Nederland zijn er twee rabiësvaccins geregistreerd voor intramusculaire (IM) toediening bij mensen:
 1. Rabiësvaccin Mérieux®: human diploid cell vaccine (HDCV) door pasteur-Merieux
 2. Rabipur®: purified chicken embryo cell vaccine (PCECV) door Chiron.De vaccins zijn of op dierlijke (PCECV) of menselijke cellijnen (HDCV) gekweekt. Beide hebben de potentie om een minimale titer van 2,5 IE/ml te geven (2, 6, 7). Primaire vaccinatieseries met HDCV vaccins lijken een betere immunorespons te geven en geven vaker hogere titers (3). Echter, de recent ontwikkelde vaccins gekweekt op kippenembryocellen (bijv. Rabipur®) of verocellen (bijv. Verorab®), meestal ook goedkoper, zijn qua veiligheid en effectiviteit vergelijkbaar met HDCV (7).

Dit stroomschema is toepasbaar voor alle "cell culture rabiësvaccins".
- Bij een titer na de boostervaccinatie onder 1,0 IE/ml is het advies een booster te geven en jaarlijks een titerbepaling te laten doen. Wanneer de titer hoger is dan 1,0 IE/ml maar lager dan 2,5 IE/ml adviseren wij na 2 jaar opnieuw de titer te laten bepalen. Personen met een titer >2,5 IE/ml hoeven pas na 5 jaar opnieuw de titer te laten bepalen. Dit omdat zij een hogere uitgangswaarde hebben en bekend is dat titers na een booster 1 jaar na de primaire serie, slechts langzaam dalen in de tijd (5, 15, 16). Vanwege beperkte literatuuronderbouwing zijn bovengenoemde keuzes o.b.v. expert opinion en voorsnog alleen voor onbemerkte blootstelling aan EBLV-1/2 door vleermuiscontacten in Nederland [pers communicatie Bart Kooi (CVI) en Peter Lina (Naturalis)].
- De reden waarom wij in Nederland voor risicogroepen zoals vleermuisvrijwilligers voor dit afwijkende beleid kiezen is dat deze groepen niet onbeperkt toegang hebben tot financiële middelen om bij continu risico halfjaarlijks een titerbepaling te laten doen (17). Bovendien heeft overdracht van EBLV van een vleermuis naar een ander zoogdier, bijvoorbeeld de mens, zich in Europa slechts enkele malen voorgedaan en is het risico voor vleermuisvrijwilligers op een infectie met EBLV-1/2 in vergelijking met het klassiek rabiësvirus veel lager (2, 3, 7, 18). Door een afkapwaarde na boostering te kiezen welke hoger ligt dan de minimale grens van 0,5 IE/ml, hoeven vleermuiswerkers op deze manier minder vaak hun titer te laten bepalen.
- Het advies is om altijd 1 jaar na de primaire vaccinatieserie standaard een booster te geven (3, 8, 11, 19). Titers hebben de potentie om na een primaire vaccinatieserie met rabiësvaccins gekweekt op cellijnen, en 1 jaar later een booster (3), vrijwel altijd boven de afkapwaarde van 1,0 IE/ml (19-21). Titers blijven vervolgens vrij stabiel over de tijd (5, 15, 16).
- Non-responders (<1,0 IE/ml) dienen, afhankelijk van de hoogte van de titer, 1 tot maximaal 3 vaccinaties opnieuw toegediend te krijgen. Bij voorkeur IM toediening boven intradermale (ID) toediening met het HDCV omdat dit vaccin een betere

antistofrespons lijkt te geven [3]. Indien iemand non-responder blijft is het advies op individueel niveau een advies op maat te maken. Echter, non-response na rabiësvaccinatie komt erg weinig voor (22, 23)[pers communicatie Bart Kooi (CVI) en Peter Lina (Naturalis)].

- De toedieningsvormen van PrEP (IM vs. ID) lijken beiden voldoende vaccinveiligheid, immunogeniciteit en adequate immuunrespons te geven (7). De primaire serie voor IM en ID toediening bestaat uit drie vaccinaties (dag 0,7,21-28) (7).
- Het HDCV Mérieux rabiësvaccin wat in eerste instantie bedoeld is als bescherming tegen het klassiek rabiësvirus laat ook bescherming zien tegen andere lyssavirusvarianten waaronder EBLV-1/2 (24, 25).

Referenties

1. Anderson LJ, Baer GM, Smith JS, Winkler WG, Holman RC. Rapid antibody response to human diploid rabies vaccine. *Am J Epidemiol.* 1981;113(3):270-5.
2. Plotkin SA OW, Offit PA. *Vaccines.* 6 ed: Elsevier Saunders; 2013. 1550 p.
3. Morris J, Crowcroft NS, Fooks AR, Brookes SM, Andrews N. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune response before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination. *Hum Vaccin.* 2007;3(5):165-70.
4. Anderson LJ, Sikes RK, Langkop CW, Mann JM, Smith JS, Winkler WG, et al. Postexposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *J Infect Dis.* 1980;142(2):133-8.
5. Wang XJ, Lang J, Tao XR, Shu JD, Le Mener V, Wood SC, et al. Immunogenicity and safety of purified Vero-cell rabies vaccine in severely rabies-exposed patients in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31(2):287-94.
6. Manning SE RC, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlertdacha B, Guerra M, Meltzer MI, Dhankhar P, Vaidya SA, Jenkins SR, Sun B, Hull HF. Human Rabies Prevention --- United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. In: *Prevention CfDca*, editor. Atlanta, United States2008. p. 1-28.
7. Organization WH. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record.* 2010(32):309-20.
8. Morris J, Crowcroft NS. Pre-exposure rabies booster vaccinations: a literature review. *Dev Biol (Basel).* 2006;125:205-15.
9. Organization WH. Current strategies for human rabies pre and post-exposure prophylaxis. Geneva, Switzerland2010.
10. control NCFD. National Rabies Control Programme: National Guidelines on Rabies Prophylaxis. In: *Services DGoH*, editor. New Delhi, India2015. p. 1-31.
11. Advice NCCfTH. LCR guideline on rabië preexposure. Amsterdam, The Netherlands2011.
12. Centre for Infectious Diseases Control. Rabies guideline [in Dutch]. Bilthoven, The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment, 2011.
13. England PH. Green Book: Immunisation against infectious disease. In: *Health Do*, editor. London, United Kingdom2012. p. 329-45.
14. Canada PHAo. Canadian Immunization Guide. In: *Vaccines I*, editor. Ottawa, Canada2015.
15. Rodrigues FM, Mandke VB, Roumiantzeff M, Rao CV, Mehta JM, Pavri KM, et al. Persistence of rabies antibody 5 years after pre-exposure prophylaxis with human diploid cell antirabies vaccine and antibody response to a single booster dose. *Epidemiol Infect.* 1987;99(1):91-5.
16. Pengsaa K, Limkittikul K, Sabchareon A, Ariyasriwatana C, Chanthavanich P, Attanath P, et al. A three-year clinical study on immunogenicity, safety, and booster response

- of purified chick embryo cell rabies vaccine administered intramuscularly or intradermally to 12- to 18-month-old Thai children, concomitantly with Japanese encephalitis vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):335-7.
17. Hetty Koppenaal AM, Sandra Borsboom, Peter Lina. Vleermuisbeten, risico's en rabiësprofylaxe bij vleermuiswerkers en medewerkers van de dierenambulances in Oost-Nederland. GGD IJsselland, 2013.
 18. Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):4-12.
 19. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy. *J Infect Dis.* 1998;177(5):1290-5.
 20. Brookes SM, Healy DM, Fooks AR. Ability of rabies vaccine strains to elicit cross-neutralising antibodies. *Dev Biol (Basel).* 2006;125:185-93.
 21. Brookes SM, Parsons G, Johnson N, McElhinney LM, Fooks AR. Rabies human diploid cell vaccine elicits cross-neutralising and cross-protecting immune responses against European and Australian bat lyssaviruses. *Vaccine.* 2005;23(32):4101-9.
 22. Huang G, Liu H, Tang Q, Yu P, Shen X, Zhang Y, et al. Making rabies prophylaxis more economical: immunogenicity and safety results from a preliminary study using a 2-1 intramuscular regimen in healthy volunteers. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(1):114-9.
 23. Ranney M, Partridge R, Jay GD, Rozzoli DE, Pandey P. Rabies antibody seroprotection rates among travelers in Nepal: "rabies seroprotection in travelers". *J Travel Med.* 2006;13(6):329-33.
 24. Fekadu M, Shaddock JH, Sanderlin DW, Smith JS. Efficacy of rabies vaccines against Duvenhage virus isolated from European house bats (*Eptesicus serotinus*), classic rabies and rabies-related viruses. *Vaccine.* 1988;6(6):533-9.
 25. Lafon M, Bourhy H, Sureau P. Immunity against the European bat rabies (Duvenhage) virus induced by rabies vaccines: an experimental study in mice. *Vaccine.* 1988;6(4):362-8.