



# Rabiës Richtlijn

Hondsdolheid



## Samenvatting

**Verwekker:**Rabiësvirus (RNA-virus)

**Besmettingsweg:**Via beet, kras, lik of krab van een besmettelijk dier.

**Incubatietijd:**Meestal 20-90 dagen.

**Besmettelijke periode:**Mens-op-menstransmissie nooit beschreven.

**Maatregelen:**Bron- en contactopsporing. Postexpositiebehandeling op indicatie

**Symptomen:** Prodromaal: niet-specifieke symptomen. Neurologische fase: encefalitis (rabiës furiosa, rabiës paralytica, en aerofobie of hydrofobie. Comateuze fase en overlijden.

**Preventie:**Vaccinatie op indicatie (bijvoorbeeld beroepsmatige blootstelling enreizigers)

## Versiebeheer

Deze richtlijn is tot stand gekomen onder leiding van Rob van Kessel, arts infectieziektebestrijding bij GGD regio Utrecht en RIVM-LCI. Vaststelling LOI: 22 maart 2016

### Wijzigingen

- 13 december 2019: in [bijlage 3](#) Tabel 1. Anatomische locatie en indicatie van de benodigde hoeveelheid MARIGis aangepast dat bij onderarmen 2-4 ml de minimaal te bestellen hoeveelheid is (eerder stond 4).
- 23 juli 2019: het PEP-beleid na type 2-blootstelling door vleermuizen buiten Europa is aangepast. Besloten is om deze voortaan als type 3-blootstelling te behandelen: starten van actieve immunisatie en RIG bij ongevacineerden (of immuungecompromitteerden). Dit n.a.v. consensus bij de rabiës expertmeeting van RIVM-LCI en Erasmus MC-afdeling Viroscience d.d. 21 mei 2019. Zie verder de toelichting onder [Postexpositieprofylaxe, passieve immunisatie](#).
- 25 maart 2019: de zin 'GGD'en geven de patiënt vaak een verklaring mee voor de ziektekostenverzekeraar dat het om postexpositiebehandeling gaat.' is verwijderd. In tegenstelling tot enkele jaren geleden kan de GGD nu wel zelf Marig declareren (tegen kostprijs) bij zorgverzekeraars, op basis van de Beleidsregel Overige Geneeskundige zorg. Hiervoor is geen artsenverklaring nodig. Cliënten hoeven niet meer zelf te declareren.
- 8 november 2018: aanpassing in bijlage 2: uitzonderingen beschreven.
- 31 oktober 2018: aanpassingen in tekst en bijlage 3 naar aanleiding van nieuw beleid postexpositieprofylaxe.
- 22 oktober 2018: toevoeging passieve immunisatie: MARIG (Berirab) niet geschikt voor IV-toediening, vanwege verhoogd risico op anafylaxie.
- Juni 2018: PrEP- en PEP-vaccinatiebeleid, inclusief wondverzorging, aangepast aan het nieuw geformuleerd WHO-beleid.

- 12 januari 2017: Het ERIG-advies is aangepast. Op diverse punten zijn literatuurverwijzingen toegevoegd. Het rabiësvaccinbeleid voor vleermuismedewerkers en andere hoogrisiogroepen voor EBLV is aangescherpt.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

Rabiësvirus is een kogelvormig RNA-virus uit de familie Rhabdoviridae, genus Lyssavirus. Binnen het geslacht Lyssavirus zijn inmiddels 7 genotypen, waaronder het rabiësvirus, gedefinieerd, die waarschijnlijk allemaal pathogeen zijn voor de mens. Alleen van het Lagos bat virus zijn tot op heden nog geen infecties bij de mens beschreven. De term 'genotype' is in gebruik voor het classificeren van lyssavirussen sinds het beschikbaar komen van moleculaire technieken. In de periode daarvoor werd gesproken van 'serotypen' op basis van classificatie met behulp van monoklonale antilichamen.

De volgende genotypen worden onderscheiden:

#### Genotypen rabiës.

Genotype	Naam	Reservoir
1	rabiësvirus (RABV)	carnivoren en vleermuizen
2	Lagos bat virus	vleermuizen
3	Mokolavirus	spitsmuizen en knaagdieren
4	Duvenhagevirus	vleermuizen
5	European bat lyssavirus 1 (EBLV-1)	vleermuizen
6	European bat lyssavirus 2 (EBLV-2)	vleermuizen
7	Australian bat lyssavirus (ABLV)	vleermuizen

Naast deze genotypen zijn nog een aantal andere lyssavirussen geïsoleerd die ieder nog geen gedefinieerd genotype vormen: Aravan virus, Irkut virus, Khujand virus, Ikoma lyssavirus, Shimoni bat virus, West Caucasian bat virus, Lleida bat lyssavirus, Gannoruwa bat lyssavirus [Gunawardena 2016], Kotalahti bat lyssavirus [Nokireki 2018] en Bokeloh bat lyssavirus. Er is bij deze virussen nog weinig of niets bekend over eventuele pathogeniteit voor de mens.

### Pathogenese

Het rabiësvirus komt het lichaam binnen via de niet-intacte huid of via slijmvliezen. Over de periode tussen de inoculatie in onderhuids bindweefsel of spierweefsel en het moment dat het virus binnendringt in het zenuwstelsel, is nog steeds weinig bekend. Dierexperimenten met 'wild' rabiësvirus maken aannemelijk dat het virus gedurende het grootste deel van de vaak lange incubatietijd verblijft op de plaats van binnenkomst [Baer 1972]. De plaats waar het virus het zenuwstelsel binnenkomt, is vooral de motorische eindplaat in het spierweefsel, waar zich in het postsynaptische membraan de belangrijkste receptor voor het virus bevindt [Lafon 2005]. Hoe het virus bij oppervlakkige inoculatie (kras, krab) het zenuwstelsel bereikt, is niet duidelijk (daar bevinden zich geen motorische eindplaten) [Jackson 2007].

Transport naar het centraal zenuwstelsel gebeurt via motorische en mogelijk ook via sensorische zenuwen, met een snelheid van 50-100 mm per dag. Eenmaal gearriveerd in het centrale zenuwstelsel vindt daarbinnen een snelle verdere verspreiding van het virus plaats.

Vanuit het centraal zenuwstelsel verspreidt het virus zich vervolgens via hersenzenuwen naar

de speekselklieren. De virustiter in de speekselklieren kan hoger zijn dan in het centraal zenuwstelsel [Dierks 1991]. Het virus kan ook worden gevonden in een scala aan andere organen, zoals de retina, de cornea, vrije sensorische zenuweinden in haarfollikels, het bijniemerg, de lever, de pancreas, neurale ganglia in de borst- en de buikholte, de hartspier, de skeletspier [Warrell 2004, Hemachudha 2011]. Verspreiding van en naar het centraal zenuwstelsel gebeurt uitsluitend via zenuwen en niet via het bloed.

Het rabiësvirus blijkt in staat om na inoculatie en vóór het binnendringen in het centraal zenuwstelsel (CZS) aan het immuunsysteem van de gastheer te ontsnappen. Hoe dit in zijn werk gaat, is slechts gedeeltelijk opgehelderd. De andere voor de mens pathogene lyssavirussen volgen waarschijnlijk een soortgelijk traject. Hierover is echter vrijwel niets uit onderzoek bekend.

## Incubatieperiode

De incubatieperiode bij de mens bedraagt meestal 20 tot 90 dagen [Plotkin 2000]. Kortere incubatietijden tot 12 dagen zijn beschreven [Fishbein 1991; Anderson 1984a]. In 30% van de gevallen is de incubatietijd korter dan 30 dagen, bij 54% tussen de 31 en 90 dagen, bij 15% langer dan 90 dagen en bij minder dan 1% langer dan een jaar [Fishbein 1991]. Drie immigranten uit Laos, de Filippijnen en Mexico ontwikkelden rabiës in de VS veroorzaakt door virusstammen uit hun land van herkomst met incubatieperioden van ongeveer 11 maanden, 4 jaar en 6 jaar [Smith 1991].

De oorzaak van de grote variabiliteit in de incubatietijd is niet bekend. De incubatietijd wordt slechts in beperkte mate beïnvloed door de locatie van de beet: een kleinere afstand tussen de plaats van inoculatie en het centrale zenuwstelsel gaat gepaard met een (iets) kortere incubatietijd.

Of er na blootstelling een infectie ontstaat, wordt bepaald door een aantal factoren [Fishbein 1993]:

- de virusstam (en genotype);
- genetische factoren bij de gastheer;
- de lokale concentratie van receptoren in het spierweefsel;
- de hoeveelheid virusdeeltjes die in het lichaam zijn gebracht;
- de mate van innervatie op de plaats van de beet.

## Ziekteverschijnselen

Onderstaande informatie over de klinische verschijnselen betreft een infectie met het klassieke rabiësvirus (genotype 1); van de overige virussen zijn slechts weinig patiënten bekend.

In het verloop van een infectie met rabiësvirus kunnen na de incubatieperiode verschillende fases worden onderscheiden: prodromale fase, neurologische fase, coma en overlijden.

De *prodromale fase* wordt gekenmerkt door niet-specifieke symptomen, zoals rillingen, koorts, malaise, anorexie, misselijkheid, braken en hoofdpijn. De plaats van de wond kan jeuken en pijnlijk zijn, mogelijk ten gevolge van vermenigvuldiging van het virus in sensorische zenuwen.

Rabiësvirus veroorzaakt een encefalitis die op basis van de *neurologische fase* in 2 verloopsvormen kan worden ingedeeld: rabiës furiosa (80%) en rabiës paralytica (20%). Patiënten met de eerste vorm vertonen symptomen van hyperactiviteitkrampen en hydrofobie (krampen in de slikspijeren waardoor speeksel niet kan worden ingeslikt), terwijl bij paralytische

rabiës een progressieve slappe verlamming optreedt, die soms ten onrechte als het syndroom van Guillain-Barré wordt geduid. In de neurologische fase doen zich symptomen voor zoals hyperactiviteit, nekstijfheid, convulsies en paralyse. Soms is de paralyse vooral duidelijk in de extremiteit waar de patiënt is gebeten. De verlammingen kunnen echter ook diffuus en symmetrisch zijn of opstijgend verlopen.

Bij ongeveer de helft van de patiënten treedt aerofobie of hydrofobie op. Hierbij lokken verplaatsing van lucht, het zien van vloeistof of een poging te drinken spierspasmen uit van de slik-, nek- en/of ademhalingspijpen. Door een combinatie van speekselvloed, angst om te slikken en vanwege het spierspasme dat hiermee wordt uitgelokt, kan schuim om de mond worden gevormd. De patiënt kan delirant worden en is vaak angstig.

Uiteindelijk raakt de patiënt in *coma*. Vervolgens raken de ademhalingspijpen betrokken in de paralyse. Dit leidt tot een onregelmatige ademhaling en apneu. Over het algemeen leiden de neurologische, respiratoire of cardiovasculaire complicaties tot de dood.

Klinische rabiës leidt vrijwel altijd tot de dood. Voor zover bekend zijn er 13 personen beschreven met klinische verschijnselen passend bij rabiësinfectie die de ziekte overleefd hebben [De Souza 2014]. Zij waren allen vooraf niet of onvoldoende gevaccineerd.

### Ziekteverschijnselen dieren

Rabiësvirus is geïsoleerd bij vertegenwoordigers van nagenoeg alle zoogdierorden [Rupprecht 2002]. Het klinisch verloop wordt bij dieren ingedeeld in 3 stadia:

- In het prodromale stadium vertonen de dieren aspectieve gedragsveranderingen: niet eten of drinken, afzondering.
- In het excitatiestadium worden de dieren agressief, overactief, snel en geagiteerd en gaan ze zwerven. Dit stadium kan ontbreken of overgaan in het paralytische stadium.
- In het paralytische stadium raken de kaak- en keelspijpen verlamd, waardoor de dieren gaan kwijlen. De verlamming breidt zich uit, de dieren raken in *coma* en sterven.

Evenals bij de mens kunnen bij dieren 2 verloopvormen optreden [Rupprecht 2014]:

- Rabiës furiosa kan voorkomen bij alle zoogdiersoorten. Er zijn aanvankelijk weinig tekenen van verlammingen. Het dier wordt prikkelbaar en kan door de geringste provocatie venijnig en agressief gebruikmaken van tanden, klauwen, hoorns of hoeven. De houding en expressie wijzen op alertheid en angst, met wijde pupillen. Geluid kan een aanval uitlokken. De dieren verliezen hun angst voor mensen en andere dieren. Carnivoren met deze vorm van rabiës gaan vaak op grote schaal zwerven, vallen andere dieren en mensen aan, evenals andere bewegende objecten. Zij slikken gewoonlijk vreemde voorwerpen in, zoals uitwerpselen, stro, stokken en stenen. Dolle honden kunnen aan draden en frame van hun kooien kauwen en hun tanden daarop breken. Jonge pups kunnen speels menselijk gezelschap zoeken, maar bijten zelfs als ze geaaid worden. Rabide huiskatten kunnen plotseling aanvallen en venijnig bijten en krabben. Naarmate de ziekte vordert ontstaan vaak ataxie en epileptische aanvallen, gevolgd door progressieve verlammingen en de dood.
- Rabiës paralytica manifesteert zich door ataxie en verlammingen van de keel en de kauwspieren, vaak overvloedig kwijlen en het onvermogen om te slikken. Het laten hangen van de onderkaak is gebruikelijk bij honden. De verlammingen breiden zich snel uit naar alle delen van het lichaam en *coma* en de dood volgen daarna binnen een paar uur.

Symptoomloze dragers bij de hond zijn zeer zelden beschreven [Fekadu 1983, Mshelbwala 2013]. Hond, kat en fret kunnen al virus uitscheiden, voordat klinische symptomen optreden [NASPHV 2011]. Een beschrijving van de symptomen van rabiës bij vleermuizen is te vinden in het vrij toegankelijke Rabies Bulletin Europe [Bruijn 2003].

## Natuurlijke immuniteit

Na doormaken van de ziekte niet van toepassing: de ziekte leidt behandeld en onbehandeld in nagenoeg alle gevallen tot de dood. Voor de immuniteit na vaccinatie, zie [Preventie](#).

## Reservoir

Geen humaan reservoir.

## Dierlijk reservoir

Het reservoir van het klassieke rabiësvirus bestaat uit tamme en wilde vleeseters, zoals katten, vossen, de hond (de bron van het merendeel van de humane rabiësinfecties), de wasbeer, stinkdieren, de wasbeerhond, hyena's, enz. Daarnaast is een groot aantal vleermuissoorten reservoir van lyssavirussen. In Nederland zijn twee vleermuissoorten een reservoir voor EBLV.

Onderzoek bij de afdeling Virologie van Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) in Lelystad (voormalig CVI; passieve surveillance vanaf 1985) liet zien dat 22% (372/1625) van de onderzochte laatvliegers (*Eptesicus serotinus*; EBLV-1) besmet was, tegen 4% (5/162) van de onderzochte meervleermuizen (*Myotis dasycneme*; EBLV-2) [Van der Poel 2005]. Voor een goede monitoring van EBLV onder de vleermuispopulatie in Nederland is het advies om elke gevonden vleermuis, ongeacht de soort, na ieder humaan contact te laten onderzoeken bij WBVR in Lelystad.

Bij actieve surveillance in vleermuispopulaties is het percentage positief geteste dieren echter veel lager. In Nederland is bij andere vleermuissoorten nog nooit een lyssavirus vastgesteld, maar elders in Europa wel. Andere diergroepen zoals vogels en reptielen zijn niet bevattelijk voor lyssavirussen.

Afhankelijk van de aard van de epidemiologische rabiëscyclus in een gegeven gebied vormen honden, wilde carnivoren of vleermuizen hét RABV-reservoir. Reservoirodieren overlijden doorgaans aan de infectie (mogelijk met uitzondering van een deel van de vleermuizen). Andere zoogdieren (bijvoorbeeld katten) kunnen incidenteel besmet raken en overlijden maar dragen niet bij aan het in stand houden van een epidemiologische cyclus (ze kunnen echter wel besmettelijk zijn voor de mens en voor andere dieren). Men kan ze dus beschouwen als 'dead end hosts'. De redenen hiervoor zijn niet helemaal duidelijk. Mogelijk heeft dit te maken met het feit dat de diverse RABV-stammen goed geadapteerd zijn aan één specifieke gastheer terwijl de virusreproductie in een heterologe gastheer minder efficiënt verloopt waardoor secundaire transmissie door die heterologe gastheer wordt bemoeilijkt. Hoewel het risico op ziekte mogelijk lager is, zijn bij blootstelling aan een mogelijk rabide dead end host maatregelen uiteraard wél nodig [Mollentze 2014].

## Besmettingsweg

Het virus kan terechtkomen in onderhuids bindweefsel of in de spieren via een beet, kras of krab van een besmettelijk dier of via een lik op kleine wondjes of (minimale) huidlaesies. Ook kan besmetting plaatsvinden via intacte (of via beschadigde) slijmvliezen. De overdrachtskans bij een beet door een rabide hond is gemiddeld circa 20%.

Over het risico op rabiës na een krab of een ander soort contact is zeer weinig bekend. Door likken kan bij het dier speeksel op de potenterecht komen. Het is tot dusver onbekend hoe lang het virus kan overleven en infectieus is buiten het lichaam van een dier.

Er zijn tot op heden geen bevestigde casussen beschreven van humane rabiës veroorzaakt door knaagdieren, lagomorfen (konijnen en hazen) of spitsmuizen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat vaccinatie en/of RIG na een beet, krab of lik door een van deze dieren niet wordt geadviseerd. Ook de [WHO-SAGE](#) onderschrijft dit advies: zowel geen actieve als passieve immunisatie starten na een incident met een van deze diersoorten.

Daarnaast zijn twee gevallen van rabiës beschreven bij mensen die grotten hebben bezocht waarin zich grote aantallen vleermuizen ophielden [Constantine 1962]. Of hierbij sprake was van onopgemerkte krabincidenten of van transmissie via aerosolen is onduidelijk. Besmetting van mens op mens anders dan via transplantaten is nooit beschreven.

In de literatuur is een beperkt aantal gevallen van rabiës na cornea- of orgaantransplantatie gerapporteerd [Srinivasan 2005; Wohlsein 2011; Maier 2010].

Rabiësvirus kan ook via aerosolen verspreid worden. Echter, transmissie via aerosolen lijkt als transmissieroute van lyssavirussen een zeer ondergeschikte rol te spelen [Gibbons 2002] : in 1972 en 1977 hebben respectievelijk een microbioloog en een laboratoriummedewerker een infectie met het rabiësvirus opgelopen in een laboratorium, vrijwel zeker via een aerosol [CDC 1972, CDC 1977a, CDC 1977b].

De kans op besmetting met zowel EBLV als het klassiek rabiësvirus als gevolg van contact met bloed, urine of feces van een mens of dier met rabiës is verwaarloosbaar klein [Wellenberg 2002, Sitprijja 2003, Allendorf 2012]. Virologisch bewezen transmissie via feces of urine is nog nooit beschreven. Besproeid worden door een rabide stinkdier vormt evenmin een risico [Ontario 2010]. Transmissie via melk of voedsel na voldoende verhitte of pasteuriseren is ook nooit beschreven.

Er is voor zover bekend nog nooit een geval van rabiëstransmissie beschreven van een humane rabiëspatiënt naar een andere persoon via direct contact. Overdracht van mens op mens kan op theoretische gronden echter niet geheel worden uitgesloten [Anderson 1984b]. In een serie van 175 patiënten met bewezen rabiës werd het virus aangetroffen in speeksel (59%), traanvocht (20%), sputum (67%) en neussceet (50%), maar niet in urine, feces en bloed [Helmick 1987].

## **Besmettelijke periode**

Er is voor zover bekend nog nooit een geval van rabiëstransmissie beschreven van een humane rabiëspatiënt naar een andere persoon via direct contact.

## **Besmettelijke periode van dieren**

Het virus verschijnt bij de hond enkele dagen tot maximaal 13 dagen voor het begin van de ziekteverschijnselen in het speeksel. Het (levende) dier is besmettelijk vanaf het begin van de virusuitscheiding in het speeksel tot het moment van overlijden. Geschat wordt dat ongeveer 60-75% van de rabide honden het virus via het speeksel uitscheidt waarbij de hoeveelheid virus kan variëren van nauwelijks aantoonbaar tot zeer hoge titers [Acha 2003].

In een studie bij experimenteel met rabiësvirus geïnfecteerde katten begon de virusexcretie bij 26 rabide katten in de periode 1 dag vóór tot 3 dagen na het begin van de klinische verschijnselen [

Vaughn 1963].

Ook andere diersoorten scheiden het virus via het speeksel gedurende een zekere periode uit voordat klinische verschijnselen ontstaan. De maximale periode is bij de meeste diersoorten echter niet (goed) bekend.

## Besmettelijkheid

Het rabiësvirus heeft een lipidenenveloppe en is derhalve relatief fragiel en overleeft niet langdurig buiten de gastheer. Het virus wordt geïnactiveerd door hitte en is gevoelig voor ultraviolet (UV-)licht, vetoplossers (zeepwater, ether, chloroform, aceton), 70% ethanol, quaternaire ammoniumverbindingen (bijvoorbeeld 0.2% cetrimide) en 5-7% jodiumpreparaten. De snelheid van de inactivatie van het rabiësvirus door fysische en chemische omstandigheden wordt echter sterk beïnvloed door het stabiliserende effect van eiwitten en andere verbindingen (er is in de praktijk altijd ander materiaal bij het virus aanwezig). De duur van de overleving van het rabiësvirus in het speeksel van dode dieren is onbekend, maar besmettelijkheid gedurende een zekere periode na de dood kan niet worden uitgesloten, vooral bij gematigde temperaturen [Animal Health Australia 2011]. In 2 studies is een besmettelijke periode van ten minste 22 dagen [Schaefer 1983] resp. tot 90 dagen [Mayr 2007] beschreven.

## Diagnostiek

Zie ook het [Diagnostisch Vademecum Rabiës](#).

### Microbiologische diagnostiek

Een laboratoriumdiagnose van een verdachte humane casus van rabiës kan alleen worden gesteld nadat er symptomen zijn ontstaan. Gedurende de incubatietijd kan het virus niet worden gedetecteerd en wordt er geen adaptieve immuunrespons (in de vorm van antistoffen) opgebouwd.

Hoewel overdracht van rabiësvirus van mens-op-mens niet beschreven is, moeten zorgverleners en personeel die de monsters voor diagnostiek verzamelen bij verdachte gevallen (met name wanneer de patiënt is geïntubeerd) beschermende kleding dragen en patiënten die nog bij bewustzijn zijn, in bedwang houden om blootstelling via speeksel te voorkomen.

Alvorens diagnostiek in te sturen voor rabiës, wordt er door de aanvrager overlegd met de LCI en de dienstdoende viroloog van het Erasmus MC Viroscience laboratorium (WHO-referentielaboratorium voor rabiësdagnostiek in Nederland), waar onder andere de diagnostiek wordt uitgevoerd.

Vervoer van potentieel met rabiësvirus geïnfecteerde monsters naar het laboratorium moet worden gedaan in de juiste verpakkingsmaterialen ('box in a box in a box'), gekoeld en via Biologistics koeriersdienst. De monsters moeten worden verwerkt in een BSL-3-laboratorium, totdat eventueel aanwezig virus voldoende is geïnactiveerd.

### Directe diagnostiek

Real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) is tegenwoordig de aanbevolen methode voor accurate, tijdige, gevoelige en specifieke laboratoriumdiagnostiek van rabiës. Viraal RNA kan met een hoge gevoeligheid worden gedetecteerd in biopten van de nekhuid (haargrens), in speeksel en in cerebrospinale vloeistof van patiënten, zodra de eerste specifieke symptomen van rabiës verschijnen en er sprake is van een passende anamnese. Met

genotype-specifieke probes, kan het infecterende Lyssavirus-genotype worden gedetecteerd. Bij autopsie kan hersenweefsel worden verstuurd voor de bevestiging van de diagnose door middel van RT-PCR, immunofluorescentie en/of histologische kleuringen.

Antigeen kan worden gedetecteerd door middel van een directe immunofluorescentietest (DFA). Geschikte materialen voor de opsporing van antigeen omvatten hoornvliesafdrukken, huidbiopten en hersenbiopten (na autopsie). Voor de DFA wordt een fluorescent gelabeld antilichaam gericht tegen genotype 1 gebruikt, zodat de specificiteit en gevoeligheid van deze test (licht) gereduceerd kunnen zijn, wanneer andere genotypen zijn betrokken. Het resultaat van de DFA moet door zeer ervaren laboratoriumpersoneel worden beoordeeld, aangezien niet-specifieke reacties kunnen optreden. De RT-PCR heeft de plaats van DFA in de diagnostiek overgenomen.

### **Indirecte diagnostiek**

Detectie van antistoffen wordt in het algemeen niet aanbevolen voor het diagnosticeren van rabiësvirusinfectie. In de meeste gevallen van rabiësvirusinfectie worden er tijdens het beloop van de ziekte namelijk geen antistoffen aangemaakt. De hypothese is dat als er tijdens rabiësvirusinfectie al antistoffen worden aangemaakt, dit te laat in het beloop van de ziekte zal zijn om nog klinische consequenties te hebben. Toch worden antistoffen bij een bevestigde rabiëspatiënt vaak gemonitord, omdat er aanwijzingen zijn dat de productie van antistoffen het ziektebeloop positief zou kunnen beïnvloeden.

Neutraliserende antistoffen worden wel bepaald om de vaccinatierespons te monitoren. Vaccinatie tegen rabiës zal beschermende neutraliserende antistoffen opwekken bij de meerderheid van de immuuncompetente personen. De WHO adviseert bepaling van neutraliserende antistoftiters, die worden uitgedrukt in internationale eenheden (IE) met 0.5 IU/ml als beschermende cutoff. Er worden twee assays door de WHO en de OIE geaccepteerd om neutraliserende antilichamen te bepalen tegen het rabiësvirus: de fluorescent antibody virus neutralization (FAVN-)test en de rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT). Op de afdeling Viroscience van het Erasmus MC en de afdeling virologie van WBVR in Lelystad wordt de FAVN-test uitgevoerd.

### **Typering voor bron- en contactonderzoek**

De afdeling Viroscience van het Erasmus MC kan de volgende rabiëstests uitvoeren:

- RT-PCR voor genotypen 1 t/m 7;
- DFA;
- virusisolatie (in researchsetting, altijd na overleg met dienstdoende viroloog);
- FAVN-test op humaan serum.

Zend materialen voor diagnostiek met Biologistics naar:  
Erasmus MC  
Afdeling Viroscience  
Westzeedijk 20, NB gebouw 10e verdieping – NB-1052  
Telefoon 010-7033431

De afdeling Virologie van Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) in Lelystad, voormalige CVI, kan veterinaire diagnostiek op rabiësvirus (FAVN-test) uitvoeren in opdracht van het NVIC ( NVWA incident en crisiscentrum, tel. 088-2233773).



## Niet-microbiologische diagnostiek

De diagnose is gebaseerd op anamnese, klinische verschijnselen en laboratoriumdiagnostiek. Afwijkingen in de MRI kunnen aanknopingspunten verschaffen bij de differentiatie van andere vormen van encefalitis. De afwijkingen op de MRI bij rabiës kunnen variëren, aangezien ze kunnen worden veroorzaakt door de infectie, de reactie van de gastheer of door complicaties zoals bloeding, shock en metabole stoornissen [Hemachudha 2011].

## Diagnostiek dieren

Voor informatie over de diagnostiek van rabiës bij dieren wordt verwezen naar de veterinaire richtlijnen.

Over de indicatiestelling kan worden overlegd met het NVIC (NVA incident en crisiscentrum).

Over de technische aspecten en de organisatie van laboratoriumdiagnostiek bij dieren kan contact worden opgenomen met het Centraal Veterinair Instituut.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

#### Nederland

Personen die onbedoeld (bijvoorbeeld het vinden van een zieke of dode vleermuis, of een vleermuis vliegt een huis binnen) of voortvloeiend uit een hobby in contact komen met vleermuizen. Zeer zelden wordt (illegaal) een huisdier geïmporteerd dat na aankomst rabide blijkt te zijn [Anonymus 1962, VanRijckevorsel 2012].

#### Buitenland

Het risico voor reizigers (toeristen en expats) op een beet door een dier bedraagt in het algemeen gemiddeld 0,4% per maand bij verblijf in een land waar het rabiësvirus endemisch is [Gautret 2012]. Via de website van de [WAHIS](#) is informatie beschikbaar over het voorkomen van rabiës in een land.

### Verhoogde kans op ernstig beloop

Niet van toepassing. Het normale verloop van de ziekte leidt in nagenoeg 100% van de gevallen tot de dood.

## Beroepsgerelateerde risicogroepen

#### Nederland

- Mensen die beroepsmatig of als vrijwilliger met vleermuizen in contact komen, zoals:

- vleermuisonderzoekers in laboratoria;
- vleermuisverzorgers in dierentuinen;
- leden van vleermuiswerkgroepen;
- medewerkers van dierenambulances;
- medewerkers van een vleermuisopvang.

- Mensen die in het laboratorium met lyssavirussen werken.

- Overig:

- medewerkers in een dierenasiel;
- jachtopzieners;
- boswachters;
- biologen;

- jagers;
- speleologen;
- dierenartsen (bijvoorbeeld NVWA);
- enz.

Voor vleermuismedewerkers met continue of zeer frequente blootstelling aan EBLV-1/2: zie [bijlage 7](#) voor het stroomschema PrEP.

## Buitenland

In gebieden met endemisch voorkomen van rabiës bij huisdieren of wilde dieren (vleermuizen, mangoesten, vossen, enz.) in het buitenland gaat het om beroepsgroepen die met zoogdieren, inclusief vleermuizen, in contact komen. Er is een risico voor speleologen die in grotten met een grote vleermuizenpopulatie werken.

## Epidemiologie

### Voorkomen in Nederland

Rabiës wordt in Nederland bij de mens slechts uiterst zelden vastgesteld:

In 1962 deed zich een kleine uitbraak van rabiës voor na illegale import van een hondje. Het aantal humane slachtoffers bedroeg 4, mogelijk 5 [Anonymus 1962, Ladee 1962].

In 1996 is een man in Nederland overleden na een hondenbeet in Marokko. Betrokkene kreeg aldaar postexpositievaccinatie met HDCV zonder MARIG [Schrijver 1997].

In 2007 is een Nederlandse vrouw overleden nadat in Kenia een vleermuis haar enkele krassen op haar neus had toegebracht. Zij kreeg ter plaatse ondanks lokale consultatie van de gezondheidszorg geen postexpositiebehandeling. Haar infectie werd veroorzaakt door het Duvenhagevirus (Lyssavirus, genotype 4) [Van Thiel 2009].

In 2013 overleed een man na een hondenbeet opgelopen in Haïti. Hij had ter plaatse geen postexpositiebehandeling gehad [Anonymus 2013].

In 2014 werd rabiës vastgesteld bij een vrouw die in India was gebeten door een hond. Zij werd ter plaatse wel actief geïmmuniseerd, maar kreeg geen MARIG.

### Rabiës bij dieren in Nederland

Nederland heeft sinds 1923 een rabiësvrije status wat inhoudt dat er geen klassieke rabiës (RABV, genotype 1) voorkomt bij huisdieren of wilde dieren. In 1987 werd de eerste rabide vleermuis gevonden (EBLV). De laatvlieger (*Eptesicus serotinus*) en in mindere mate de meervleermuis (*Myotis dasycneme*) vormen sindsdien het enige rabiësreservoir (uitsluitend respectievelijk EBLV-1 en EBLV-2). Vleermuizen kunnen andere dieren besmetten, waardoor die theoretisch ook weer een bron kunnen zijn voor de mens. Overdracht van EBLV van een vleermuis naar een ander zoogdier heeft zich in Europa enkele malen voorgedaan (naar schapen, naar een steenmarter en naar katten), maar tot nu toe niet in Nederland. Overdracht van EBLV-1 of EBLV-2 van deze zoogdieren naar de mens is tot nu toe niet aangetoond, waarschijnlijk omdat ze een dead end host zijn en het virus daarom niet effectief aan de mens kunnen doorgeven [Mollentze 2014].

Sinds 1986 wordt in Nederland passieve surveillance uitgevoerd met betrekking tot de aanwezigheid van lyssavirussen bij vleermuizen. Het percentage rabiëspositieve vleermuizen

ten opzichte van het totaal aantal ingezonden vleermuizen bedroeg gedurende de periode 1985-2004 ca. 7%. Vrijwel alle vleermuizen die in deze periode positief testten op rabiës behoorden tot één soort: de laatvlieger (*Eptesicus serotinus*). Van de 269 positief bevonden vleermuizen behoorden er vijf tot een andere soort, namelijk de meervleermuis (*Myotis dasycneme*).

Vanaf 1989 hebben zich bij de in Nederland onderzochte zoogdieren (anders dan vleermuizen) geen positieve bevindingen meer voorgedaan, afgezien van een illegaal geïmporteerde hond in Amsterdam [Van Rijckevorsel 2012]. In 2013 deed zich een incident voor naar aanleiding van de illegale import van twee puppy's uit Bulgarije, waarbij ongeveer 50 personen postexpositieprofylaxe kregen, maar waarbij de hondjes uiteindelijk niet rabide bleken te zijn.

## Verspreiding in de wereld

Rabiës komt wereldwijd voor. Alleen Nieuw-Zeeland, Antarctica, grote delen van Oceanië, Japan, een aantal Europese landen en sommige eilanden zijn vrij van RABV (maar niet altijd vrij van andere lyssavirussen). In enzoötische gebieden komt rabiës zowel bij huisdieren als bij in het wild levende dieren voor. Dit geldt vooral voor het Indiase subcontinent, Zuidoost-Azië, Afrika en delen van Latijns Amerika. In epizoötische gebieden komt rabiës vrijwel uitsluitend voor bij in het wild levende dieren. Dit geldt vooral voor Noord-Amerika en Oost-Europa.

In welke landen rabiës voorkomt, is te vinden via de [WAHIS](#)-interface op de website van de OIE (World Organization for Animal Health).

Sinds 1977 zijn in Europa vier (mogelijk vijf) gevallen van humane rabiës (twee uit Rusland, één uit Finland en één uit Schotland) ten gevolge van vleermuiscontacten gemeld (EBLV-1 en EBLV-2). De exacte verspreiding van beide virussen is niet bekend. Waarschijnlijk komen ze in grote delen van Europa onder vleermuizen voor.

## Preventie

### Pre-expositievaccinatie

#### Doel

Pre-expositievaccinatie kan om twee verschillende redenen worden geadviseerd:

1. Bescherming tegen onbemerkte blootstelling.
2. Het vereenvoudigen van de postexpositiebehandeling: na pre-expositievaccinatie hoeft, ongeacht het tijdstip van vaccinatie, geen MARIG of ERIGmeer te worden toegediend en kan worden volstaan met de toediening van 2 vaccinaties, omdat omdat door de revaccinatie respons snelle productie van antistoffen optreedt. Uitzondering hierop zijn immuungecompromitteerde personen en vleermuiswerkers met onbemerkte blootstelling die vallen binnen [bijlage 7](#); zie verder onder [Postexpositieprofylaxe, actieve immunisatie](#).

#### Effect

Na vaccinatie heeft 50-70% van de personen 7 dagen na de eerste vaccinatie voldoende beschermde antistoftiters (IgG) geproduceerd (> 0.5 IE/ml). Dit houdt echter in dat 30-50% van de personen na 7 dagen nog niet voldoende antistoffen heeft geproduceerd en dus nog niet volledig beschermd is. Na 14 dagen heeft bijna 100% van de personen voldoende antistoffen aangemaakt (> 0.5 IE/ml) [Rodrigues 1987, Khawpod 1996, Strady 1998, Naraporn 1999, Wang 2000, Brookes 2005; Brookes 2006].

#### Schema

De basisimmunisatie bestaat voor immunocompetente personen uit 2 keer een injectie van 1 ml intramusculair op dag 0 en 7 (WHO-schema 2018). Ook bij kleine kinderen en immuungecompromitteerden heeft intramusculaire toediening de voorkeur (zie

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272371/WER9316.pdf?ua=1>).

Een alternatief is intracutane/intradermale vaccinatie volgens het schema 2 keer een injectie van 0.1 ml op verschillende plaatsen op het lichaam op dag 0 en hetzelfde op dag 7. Mits adequaat uitgevoerd zijn intramusculaire en intracutane vaccinatie qua bescherming gelijkwaardig.

Kinderen onder de leeftijd van 1 jaar worden gevaccineerd volgens het 3-dosesschema op dag 0, 7 en 21-28. Er is onvoldoende bewijs dat 2 vaccinaties genoeg primen bij deze groep; boven de leeftijd van 1 jaar is primen met 2 vaccinaties afdoende. Indien het vaccinatieschema is gestart voor de leeftijd van 1 jaar, dient het vaccinatieschema te worden afgerond volgens het oude WHO-schema van 3 vaccinaties. Ook personen met een immuunstoornis worden gevaccineerd en volgens het 3-dosesschema, net als vleermuiswerkers (zie [bijlage 7](#)) die het 3-dosesschema op dag 0, 7 en 21-28 dienen te krijgen. De reden hiervoor is dat er bij deze groep, die veelal onbemerkt wordt blootgesteld aan EBLV-1/2 en dus geen PEP ontvangt na mogelijke blootstelling aan EBLV, te weinig onderbouwing is om optimaal te beschermen met 2 vaccinaties. Wanneer onderzoek aantoonde dat deze groep personen ook goed beschermd is na 2 vaccinaties op dag 0 en 7, zullen de aanbevelingen in het stroomschema hierop worden aangepast.

Overleg zonodig met een (klinisch) expert en overweeg titerbepaling van virusneutraliserende antistoffen, 4-6 weken na afronding van het pre-expositie-vaccinatieschema.

De kosten van intradermale vaccinatie zijn lager, maar de vaccinerende instantie moet de techniek goed beheersen. Een inadequate vaccinatietechniek kan leiden tot een verminderde of zelfs afwezige immuunrespons. Het afbreukrisico daarbij is PEP-falen na een incident, met de dood van verwonde als gevolg.

In Nederland is deze manier van toedienen niet via het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) geregistreerd. De verantwoordelijkheid ligt dan ook geheel bij de arts die het vaccin toedient of laat toedienen. Indien iemand in het verleden intradermaal is gevaccineerd, is het aan de expert om te beoordelen of er sprake is geweest van adequate toediening en dus van effectieve bescherming.

## **Bijwerkingen**

Lokale en algemene reacties worden soms waargenomen gedurende 48 uur na vaccinatie. Overgevoeligheidsreacties kunnen 2 tot 21 dagen na toediening van het vaccin optreden. Zij treden in het bijzonder op na revaccinatie (6% van de gerevaccineerden ten opzichte van 0,11% van totaal aantal gevaccineerden). Dit is een reden om mensen met langdurige en/of frequente blootstelling op geleide van de titer al dan niet te revaccineren. De overgevoeligheidsreacties worden vermoedelijk veroorzaakt door de aanwezigheid van het door het inactivatieproces gedenatureerd humaan albumine. Verschijnselen van overgevoeligheid zijn: pijnlijke arm (15-25%), hoofdpijn (5-8%), urticaria, gewrichtspijn, artritis, misselijkheid, braken, koorts en malaise. Bij toediening van de vaccinatie dient hierover instructie te worden gegeven.

Bij lokale of milde systemische reacties kan de vaccinatie worden voortgezet. Bij ernstige overgevoeligheidsreacties verdient titerbepaling de voorkeur en indien geïndiceerd wordt de vaccinatie voortgezet met een celkweekrabiësvaccin dat geen humaan albumine bevat. De producenten geven aan dat deze vaccins geen overgevoeligheidsreacties geven na (re-)vaccinatie.

## Indicaties

Personen die reizen of verblijven (werk of privé) in endemische gebieden komen in bepaalde gevallen in aanmerking voor vaccinatie (zie risicogroepen en de richtlijnen van het LCR, [www.lcr.nl](http://www.lcr.nl)). Het advies reizigers te vaccineren is afhankelijk van de bestemming, de verblijfsomstandigheden en de verblijfsduur van de reiziger.

Vaccinatie van reizigers wordt aanbevolen bij frequente en mogelijk onbemerkte blootstelling aan rabiësvirus:

- in landen met een hoog risico op transmissie (zogenaamde enzoötische gebieden, classificatie R1 bij LCR – [www.mijnlcr.nl](http://www.mijnlcr.nl)) bij intensief contact met huisdieren of wilde zoogdieren (bijvoorbeeld voor dierenartsen of biologen);
- in landen met een laag risico op transmissie (zogenaamde epizoötische gebieden, classificatie R2 bij LCR, [www.mijnlcr.nl](http://www.mijnlcr.nl)) bij intensief contact met wilde dieren (bijvoorbeeld voor jagers, vrijwilligers in apenopvang, biologen, speleologen of dierenartsen).

Vaccinatie wordt overwogen bij verblijf in een enzoëtisch gebied indien postexpositie profylaxe met menselijk anti-rabiës immunoglobuline (MARIG) en actieve vaccinatie niet binnen 24 uur beschikbaar is en/ of

- een verhoogde kans op beten van honden of andere zoogdieren bestaat (bijvoorbeeld voor fietsers);
- bij verblijf langer dan 3 maanden.

Voor meer details wordt verwezen naar de richtlijnen van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadvisering ([www.mijnlcr.nl](http://www.mijnlcr.nl)). Slechts een deel van de informatie is vrij toegankelijk ([www.lcr.nl](http://www.lcr.nl)).

In (sub)tropische landen zijn voor de mens vooral honden en katten belangrijk voor de overdracht van rabiës. Ook apenbeten leiden frequent tot consultatie van de gezondheidszorg, maar vormen bijna overal ter wereld slechts een zeer gering risico (uitzondering: oostelijk Brazilië). Voor beten door apen geldt een aangepast PEP-beleid (zie [bijlage 5](#)).

## Titerbepaling en revaccinatie

Een titer van >0.5 IU/ml geldt internationaal als afkapwaarde waarboven er voldoende neutraliserende antistoffen aanwezig zijn tegen verschillende lyssavirussen. Internationaal wordt deze waarde als minimaal beschermende waarde beschouwd. Bij laboratoriummedewerkers en andere personen die zeer frequent en veelal onbemerkt blootgesteld worden aan lyssavirussen, inclusief het klassieke rabiësvirus, dient daarom pre-expositieprofylaxe toegediend te worden (oude WHO-schema van 3 vaccinaties op dag 0, 7, 21-28) en daarna elke 1 á 2 jaar een titerbepaling te worden uitgevoerd ([SAGE-WHO](#)). Zij dienen bovendien een revaccinatie te krijgen als de titer onder 0,5 IU/ml is gedaald (Sage-WHO). Omdat na basisimmunisatie het immunologisch geheugen langdurig aanwezig is, ongeacht het tijdstip van immunisatie, wordt revaccinatie bij andere personen niet aanbevolen zolang er geen onbemerkte blootstelling optreedt en binnen 24 uur na blootstelling postexpositievaccinatie toegediend kan worden.

Voor immuungecompromitteerden kan het uitvoeren van een titerbepaling overwogen worden 4-6 weken na afronding van het pre-expositie vaccinatieschema.

Voor personen die continu of zeer frequent potentieel worden blootgesteld aan het EBLV-1/2 virus, verwijzen wij naar het stroomschema in [bijlage 7](#) van deze LCI-richtlijn. Dit stroomschema

is NIET bedoeld voor personen die onbemerkt kunnen worden blootgesteld aan andere lyssavirussen dan EBLV-1/2. Het doel van het schema is om bij personen die continu of zeer frequent, veelal onbemerkt, blootgesteld worden aan EBLV-1/2 door goede pre-expositieprofylaxe, inclusief titercontroles, een zodanige te bescherming te bewerkstelligen dat postexpositieprofylaxe na blootstelling niet meer nodig is. We kunnen bij deze groep (nog) niet garanderen dat hun bescherming afdoende is na 2 pre-expositievaccinaties op dag 0 en 7. Daarom wordt deze groep nog geprevaccineerd middels het 3-dosesschema op dag 0, 7 en 21-28. Op basis van dit schema kunnen artsen/verpleegkundigen advies geven aan personen die in Nederland vleermuizen hanteren zoals vleermuisvrijwilligers en vleermuismedewerkers in de vleermuizenopvang.

## **Mensen werkzaam in Nederland in een beroep met mogelijk risicovol diercontact**

Werknemers (óók vrijwilligers!) die regelmatig met vleermuizen in contact kunnen komen, zoals vleermuisonderzoekers (binnen en buitenlaboratoria) en vleermuisverzorgers zoals in dierentuinen, komen in aanmerkingen voor vaccinatie voor pre-expositieprofylaxe. Vrijwilligers die deelnemen aan vleermuiswerkgroepen dienen ook pre-expositieprofylaxe te krijgen. De overige beroepen genoemd onder '[beroepsgerelateerde risicogroepen](#)' hebben minder frequent contact met vleermuizen. Als zij een incident hebben gehad met een mogelijk rabide vleermuis dient op basis van een risicoschatting, en afhankelijk van de beschikbaarheid van de vleermuis voor onderzoek, postexpositieprofylaxe gestart te worden.

Bij bepaalde beroepsgroepen, inclusief laboratoriummedewerkers, met een permanent risico op veelal onbemerkte blootstelling aan andere lyssavirussen zoals het klassieke rabiësvirus dient elke 1 á 2 jaar de titer te worden gecontroleerd (WHO-SAGE). Wanneer de titer onder 0.5 IU/ml is gedaald moeten zij gerevaccineerd worden voor optimale bescherming middels voldoende antistoffen. Naast de maatregelen als titercontrole en revaccinatie (ook wel booster genoemd) gelden de [algemene preventieve maatregelen](#).

Voor beroepsgroepen met een hoger risico op onbemerkte blootstelling aan alleen EBLV-1/2 (en dus niet aan klassiek rabiësvirus) verwijzen wij naar [bijlage 7](#).

## **Algemene preventieve maatregelen**

In Nederland is één van de belangrijkste adviezen elk onnodig contact met vleermuizen te vermijden. Wanneer een vleermuis toch moet worden aangeraakt, mag dit alleen gebeuren met handschoenen aan die voldoende beschermen tegen bijten (VWA01).

## **Preventieve maatregelen dieren**

Rabiësvaccinatie voor huisdieren is in Nederland niet verplicht behalve als er sprake is van import of export ([EU-Verordening 998/2003](#)). Als een hond, kat of fret van binnen de EU (dus ook de buurlanden zoals België) in Nederland wordt ingevoerd, moet het dier minimaal 21 dagen van tevoren ingeënt zijn tegen rabiës en het moet een chip en een dierenpaspoort hebben. Vaccinatie tegen rabiës is mogelijk vanaf een leeftijd van 3 maanden.

Bij import van buiten de EU gelden er bijzondere voorschriften zoals de bepaling van de rabiësvaccinatie titer één maand na de vaccinatie en ten minste 3 maanden voor vertrek naar Nederland. Alle verrichtingen moeten vermeld zijn in een certificaat (landen buiten EU of een paspoort (EU-lidstaat) dat de hond vergezelt en moet afgegeven zijn door een officiële dierenarts. De Invoereisen zijn te vinden op: [Import Veterinair Online](#).

## **Preventieve maatregelen bij werkzaamheden**

### **Werkzaamheden in de gezondheidszorg**

Bij de dagelijkse verzorging van een rabide patiënt vindt blootstelling aan rabiës alleen plaats op het moment dat niet-intacte huid of slijmvliezen in contact komen met geïnfecteerde lichaamsvloeistoffen of weefsel van de patiënt, zodat contactisolatie wordt geadviseerd ( [http://www.rivm.nl/onderwerpen/w/werkgroep\\_infectie\\_preventie\\_WIP](http://www.rivm.nl/onderwerpen/w/werkgroep_infectie_preventie_WIP)). Standaard hygiënemaatregelen minimaliseren het risico op blootstelling.

### **Werkzaamheden met vleermuizen**

Het vangen van levende vleermuizen en het ophalen van dode vleermuizen moet door deskundigen gedaan worden. Bij de Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA) is dit voorbehouden aan veterinaire deskundigen en controleurs. De NVWA beschikt over een interne richtlijn over alle te volgen procedures.

### **Werkzaamheden met verdachte dieren anders dan vleermuizen**

Nederland heeft een rabiësvrije status. Indien er toch het vermoeden bestaat dat een dier rabide is, moet contact met het dier zoveel mogelijk worden vermeden. Het dier moet alleen worden benaderd door ervaren personeel met beschermende handschoenen en eventueel instrumenten zoals vangstok en kooien.

In het kader van de rabiësurveillance kunnen, uitsluitend in overleg met het NVIC (NVWA incident en crisiscentrum), dieren op rabiës worden onderzocht bij de afdeling virologie van WBVR in Lelystad, het voormalige CVI.

### **Werkzaamheden in laboratoria**

Het rabiësvirus behoort tot de biologische agentia met risicoclassificatie 3. Laboratoriummedewerkers die kunnen worden blootgesteld aan het rabiësvirus, moeten beheersmaatregelen nemen die behoren bij beheersingsniveau 3. Deze maatregelen zijn beschreven in bijlage van Europese richtlijn 2000/54/EG L 262/21.

### **Werkzaamheden in endemische gebieden**

Personen die reizen naar landen waar rabiës endemisch is en die tijdens hun werk in contact kunnen komen met besmette dieren, dienen maatregelen te nemen zoals beschreven in de risico-inventarisatie en -evaluatie (RI&E; Arboret). Afhankelijk van de reisbestemming, de verblijfsduur en de activiteiten of werkzaamheden kan een deskundig reizigersgeneeskundige arts bepalen of vaccinatie noodzakelijk is. Daarnaast is vanuit de werkgever voorlichting noodzakelijk over risico's en andere preventieve maatregelen die getroffen moeten worden.

## **Desinfectie**

Conform de richtlijn [Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Rabiës bij de mens is een meldingsplichtige ziekte groep B1. Het laboratorium en de arts melden een geval van rabiës binnen 24 uur aan de GGD, óók in het weekend. De GGD meldt conform de Wet publieke gezondheid anoniem binnen 24 uur telefonisch aan het Clb-RIVM en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten.

## Meldingscriterium

• een persoon met acute encefalomyelitis,  
én ten minste 2 van de onderstaande symptomen:

- zintuiglijke veranderingen gerelateerd aan de plek van een voorafgaande dierenbeet,
- verlamingsverschijnselen,
- spasmen van de slikspiers,
- hydrofobie,
- delier,
- stuiptrekkingen (spasmen),
- angst,

én ten minste 1 van de volgende laboratoriumbevindingen:

- aantonen van het rabiësvirus (of een ander lyssavirus) bij de mens, bijvoorbeeld uit speeksel, de huid, hersenweefsel, cornea of liquor;
- aantonen van het rabiësvirus bij een op rabiës verdacht dier waarmee de patiënt direct contact heeft gehad (type II of III);
- aantonen van antistoffen in serum of liquor bij een niet-gevaccineerd persoon, dan wel een significante titerstijging bij gevaccineerde personen.

Rabiës is een besmettelijke dierziekte waarvoor op grond van de Gezondheids- en Welzijnswet voor Dieren (GWWD) een meldingsplicht van kracht is voor dierenartsen aan de NVWA.

## Melden als beroepsziekte

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) ([www.beroepsziekten.nl](http://www.beroepsziekten.nl)).

Rabiës wordt geclassificeerd in categorie 3 van de biologische agentia. Ongevallen met biologische agentia van categorie 3 en 4 moeten zo snel mogelijk worden gemeld bij de Arbeidsinspectie in de regio ([www.arbeidsinspectie.szw.nl](http://www.arbeidsinspectie.szw.nl)).

## Inschakelen van andere instanties

### Diercontact

Bij directe contacten met van rabiës verdachte dieren in Nederland moet contact opgenomen worden met het NVIC (NVWA incident en crisiscentrum). Het NVIC draagt indien noodzakelijk zorg voor vervoer van vleermuizen of andere dieren naar WBVR in Lelystad (voormalige CVI)..

De GGD belt het NVIC via 0900-0388. Een dierenarts belt het landelijk meldpunt dierziekten 045-5463188.

Voor informatie over bijvoorbeeld de herkomst of vaccinatiestatus van een dier, kan de GGD of de dierenarts contact opnemen met het NVIC via het Klantcontactcentrum (0900-0388). In spoedgevallen kan ook buiten kantooruren via dit nummer overleg met de dienstdoende dierenarts van het NVIC.

### MARIG en rabiësvaccin bestellen

GGD'en en behandelend artsen kunnen zelf via hun gebruikelijke kanalen rabiësvaccin bestellen. Rabiësvaccin is een geregistreerd medicament. Dat laatste geldt niet voor MARIG. MARIG wordt geleverd door de Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's van het RIVM (zie [bijlage 3](#))



. Omdat MARIG een zeer kostbaar en schaars product is, moet de LCI toestemming verlenen voor uitlevering. Buiten kantooruren is de dienstdoende LCI-arts hiervoor bereikbaar via 030-2747000, via een keuzemenu kan de dienstdoende LCI-arts worden opgeroepen door de Meldkamer Ambulancevervoer in Utrecht.

## **Maatregelen naar aanleiding van mogelijke blootstelling aan rabiës**

### **Beoordeling van het incident**

In de praktijk gaat het veelal om de situaties dat iemand in Nederland is gekrabd of gebeten door een vleermuis, of in het buitenland gekrabd of gebeten door een zoogdier (hond, kat, aap, vleermuis, enz.). De beoordeling vindt meestal plaats door de GGD, door een SEH-arts of door de (waarnemend) huisarts van de patiënt (zie [bijlage 1](#) voor een schema met besluitvorming over behandeling).

De volgende gegevens dienen achterhaald te worden:

#### **a) Gegevens over het dier:**

- diersoort;
- vaccinatiestatus van het dier (bij honden en katten);
- verblijfplaats of vindplaats van het dier;
- gedrag van het dier;
- dier nog beschikbaar voor observatie/test;
- contactgegevens van de eigenaar (indien van toepassing).

#### **b) Gegevens over de aard van het contact:**

- datum/data van het incident;
- aard contact (toedracht: uitgelokt/spontaan);
- plaats/land waar het contact heeft plaatsgevonden;
- indien in het buitenland: periode verblijf, datum terugkeer naar Nederland.

#### **c) Gegevens over de blootgestelde persoon/personen:**

- aanleiding van het incident
- aard van de verwonding: bijvoorbeeld kras- of bijtwond;
- type verwonding (type I, II of III, zie [bijlage 2](#));
- plaats op het lichaam;
- enkelvoudig/meervoudig;
- ernst: oppervlakkig of diep (al dan niet bloedend);
- vaccinatiestatus tegen rabiës (en tetanus);
- gewicht;
- immuuncompetent: ja/nee;
- reeds genomen preventiemaatregelen na blootstelling;
- wondverzorging conform WHO-beleid?
- passieve immunisatie: MARIG/HRIG (menselijk/human rabies immunoglobulin) of ERIG (equine rabies immunoglobulin) en wanneer en waar toegediend?
- actieve immunisatie: welk vaccin en welk schema (+ wanneer en waar)?

#### **d) Overige gegevens:**

- naam, adres en woonplaats van derden die mogelijk direct contact met het verdachte of rabide dier hebben gehad.

Wanneer een ongevaccineerde blootgesteld is aan een mogelijk rabide dier (type II of III, zie [bijlage 2](#)), moet in principe altijd worden gestart met postexpositiebehandeling, tenzij de bron getest kan worden (uitslag <48 uur en tevens de a priori kans op rabiës gering), het betrokken dier negatief is getest voor rabiës of het dier gedocumenteerd gevaccineerd is tegen rabiës en

de beschermingsduur (bijsluiter van het gebruikte vaccin) niet is verstreken – overleg zo nodig met het NVIC (NVWA incident en crisiscentrum) over interpretatie van de vaccinatiegegevens van het dier.

In [bijlage 2](#) wordt een schematisch overzicht gegeven van de besluitvorming die leidt tot al dan niet immuniseren. Elke arts is bevoegd immunisatie te starten. 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 zijn of haar regio. Deze kan overleggen met de LCI. Indien er een indicatie is voor MARIG, dient deze voorafgaand aan de bestelling bij de LCI geverifieerd te zijn. Voor het bestellen van MARIG is in Nederland geen artsenverklaring nodig.

De postexpositieprofylaxe valt onder de vergoeding door de ziektekostenverzekering van betrokkene (belast wel het eigen risico).

### **Wondverzorging**

Adequate wondverzorging vormt een essentieel onderdeel van een effectieve PEP-behandeling.

In alle gevallen moet de wond zorgvuldig en grondig worden gereinigd en rijkelijk worden gespoeld met lauwwarm water en zeep gedurende 15 minuten, en vervolgens indien mogelijk desinfectie met alcohol 70%. Grondige wondverzorging van type-III-laesies onmiddellijk na ontstaan van de verwonding, op dag 0, in combinatie met actieve immunisatie maar zonder MARIG/ERIG geeft waarschijnlijk al >99% bescherming [WHO 2018]. De wond mag niet direct worden gehecht. Indien nodig, kan een eenvoudig verband worden aangebracht. Wanneer hechten nodig is, dan mag dit alleen worden gedaan nadat MARIG in het wondgebied is toegediend of nadat ieder risico op rabiës(besmetting) is uitgesloten. Ter voorkoming van een microbiële infectie kan behandeling met een antibioticum noodzakelijk zijn. Ook moet tetanusvaccinatie worden overwogen (zie [LCI-richtlijn Tetanus](#)).

Voor de besluitvorming aangaande de behandeling na blootstelling zie [bijlage 1](#) en [paragraaf postexpositieprofylaxe](#).

### **Maatregelen naar aanleiding van een geval**

De GGD is verantwoordelijk voor de maatregelen naar aanleiding van een geval. De LCI kan de GGD ondersteunen aangezien zij mogelijkheden heeft om deskundigen in te schakelen. Overleg de maatregelen daarom altijd met de LCI.

### **Bronopsporing**

Bronopsporing moet altijd gebeuren, in verband met de mogelijkheid van blootstelling van derden in Nederland. Uitvoering door de GGD in samenwerking met het NVIC ((NVWA incident en crisiscentrum).

### **Contactonderzoek**

Contactonderzoek is noodzakelijk in geval van een patiënt met waarschijnlijke of bewezen rabiës in Nederland.

Hoewel nog nooit is beschreven dat iemand rabiës heeft opgelopen door direct contact met of verzorging van een patiënt met rabiës, wordt gezien de ernst van de ziekte toch geadviseerd om de contacten van een patiënt met rabiës in kaart te brengen. Personen die mogelijk risico hebben gelopen op overdracht van het virus, komen voor profylaxe in aanmerking. De GGD is ervoor verantwoordelijk dat het contactonderzoek op de juiste wijze plaatsvindt, maar kan voor de praktische uitvoering samenwerken met anderen (bijvoorbeeld een Arbodienst). De GGD kan over de beoordeling van het risico overleggen met de LCI.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Speeksel en traanvocht van de patiënt kunnen besmettelijk zijn voor anderen. Bloed, urine en feces zijn niet besmettelijk. Onbeschermd contact met besmettelijke lichaamsvochten moet worden vermeden.

### **Profylaxe**

Postexpositiebehandeling wordt geadviseerd aan personen (verzorgenden, familie enz.) die daadwerkelijk blootgesteld zijn (risicovol contact met speeksel of andere besmettelijke excreta) aan een persoon met rabiës.

Zie voor postexpositiebehandeling [bijlage 2](#).

### **Wering van werk, school of kinderdagverblijf**

Mensen bij wie de diagnose rabiës is gesteld, hebben intensieve medische behandeling nodig. De vraag over weren zal zich niet voordoen, omdat zij te ziek zijn om werk, school of kinderdagverblijf te bezoeken.

### **Een geval van rabiës bij een dier**

#### **Bronopsporing**

Als in Nederland rabiës wordt geconstateerd bij een ander zoogdier dan een vleermuis, is nader onderzoek naar de bron aangewezen. HetNVIC ((NWWA incident en crisiscentrum) is hiervoor verantwoordelijk.

#### **Contactonderzoek**

Als bij een dier, anders dan een vleermuis, rabiës wordt geconstateerd, is het mogelijk dat dieren en/of mensen zijn blootgesteld aan het klassieke rabiësvirus (genotype 1). Het NVIC brengt in beeld welke dieren mogelijk zijn blootgesteld. De GGD verzamelt informatie over humane blootstelling. Beide organisaties werken hierbij samen in nauw onderling overleg.

Onderzoek op rabiës van landbouwhuisdieren en honden en katten vindt plaats op grond van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren.

#### **a) Gegevens over het verdachte dier:**

- diersoort;
- vaccinatiestatus dier (bij honden en katten);
- de vindplaats van het dier;
- gedrag van het dier;
- manier en route van import van het dier;
- verblijfsomstandigheden van het dier in Nederland.

#### **b) Gegevens over mogelijke contacten met andere dieren:**

- gegevens over dieren en hun eigenaren;
- contactdatum/-data;
- plaats waar het contact heeft plaatsgevonden.

### c) Gegevens over mogelijke humane contacten:

- persoonsgegevens;
- contactdatum/-data;
- plaats waar het contact heeft plaatsgevonden;
- aard, aanleiding van het contact;
- eventuele verwondingen;
- vaccinatiegegevens;
- immuunstoornissen;
- gewicht (in verband met toediening van MARIG).

### Maatregelen ten aanzien van het dier en zijn contacten

Indien een dier verdacht wordt van rabiës dient dit direct te worden geïsoleerd en gemeld te worden bij het NVIC. Zij beoordelen de verdenking en indien rabiës niet kan worden uitgesloten, wordt het dier door een dierenarts geëuthanaseerd en bij de afdeling virologie van WBVR op rabiës onderzocht. Als het dier reeds overleden is, zorgt het NVIC ervoor dat het dier snel wordt opgehaald en onderzocht (de NVIC is op 0900-0388 24/7 bereikbaar).

Het NVIC brengt de diercontacten van het verdachte dier in beeld en neemt alle noodzakelijke maatregelen op veterinair gebied.

Humane contacten van het verdachte dier: zie [Maatregelen naar aanleiding van mogelijke blootstelling aan rabiës](#).

### Profylaxe

**Dierlijke contacten:** Honden en katten die mogelijk in contact zijn geweest met een rabide dier worden afhankelijk van hun vaccinatiestatus ofwel ge(re)vaccineerd door de dierenarts en/of in quarantaine geplaatst en/of geëuthanaseerd en op rabiës onderzocht.

**Humane contacten:** Bij blootstelling aan een rabide dier krijgen humane contacten [postexpositieprofylaxe](#).

## Profylaxe & Behandeling

### Postexpositieprofylaxe

Postexpositiebehandeling wordt geadviseerd aan personen die mogelijk zijn blootgesteld aan het rabiësvirus.

Vanwege het bundelen van expertise is het advies aan de behandelend arts om voor postexpositieprofylaxe te overleggen met de arts infectieziektebestrijding van de GGD in zijn of haar regio.

De postexpositiebehandeling die gegeven wordt is afhankelijk van het type blootstelling en verschilt voor immungecompromitteerde en gezonde personen. Zie [bijlage 2 Welk postexpositie-vaccinatieschema bij mogelijke blootstelling rabiës?](#)

Voor de besluitvorming aangaande de behandeling na blootstelling zie [bijlage 1](#). Voor een instructie over de praktische uitvoering van de PEP zie [bijlage 6](#). Postexpositieprofylaxe (PEP) kent twee componenten: passieve en actieve immunisatie.

Voor het bestellen en de bestelprocedure van MARIG zie [bijlage 3](#) MARIG en rabiësvaccinatie.

### **Passieve immunisatie**

Het menselijk anti-rabiësimmuunglobuline (MARIG) is een polyvalent immuunserum en bevat per milliliter 150 IU antirabiëactiviteit, glycine, natriumchloride en water. Bij ongevaccineerden dient bij mogelijke rabiësbesmetting van type III, naast actieve immunisatie, altijd zo snel mogelijk (bij voorkeur binnen 48 uur) MARIG (of ERIG) te worden toegediend. Bij personen die immuungecompromitteerd zijn of bij personen waarvan de immuunstatus onbekend is MARIG geïndiceerd na zowel type II als een type III blootstelling.

In het geval van twijfel of iemand immuungecompromitteerd is, adviseren wij te overleggen met een (klinisch) expert.

In het geval van type 2 blootstelling door vleermuizen buiten Europa (geografisch gebied: de landen ten oosten van de rode lijn op onderstaand kaartje) volgen wij in het vervolg de adviezen van de WHO (2017) en de CDC (2019) om deze als type 3 blootstelling te behandelen. Dit houdt dus in dat postexpositiebehandeling na dergelijke blootstellingen bij ongevaccineerde (en/of immuungecompromitteerde) personen bestaat uit actieve immunisatie en RIG. De reden hiervoor is in eerste instantie dat het rabiërisico na vleermuisincidenten in Europa vele malen lager is ten opzichte van het risico in andere werelddelen. Dit houdt verband met het gegeven dat vleermuizen buiten Europa andere lyssavirussen (zoals klassiek rabiësvirus op het gehele Amerikaanse continent) dan EBLV-1/2 bij zich kunnen dragen en verder kunnen verspreiden. Van deze virussen is bekend dat die veel pathogener zijn dan EBLV-1/2 dat in Europa onder vleermuizen voor komt. Sinds 1977 zijn in Europa slechts vier (mogelijk vijf) gevallen van humane rabië ten gevolge van vleermuiscontacten gemeld.



Er is geen wetenschappelijke grond gevonden voor een termijn na het contact met een mogelijk rabide dier waarbinnen toediening van MARIG nog zinvol is. Er bestaat hierover internationaal evenmin consensus. In deze richtlijn wordt daarom op pragmatische gronden geadviseerd om in principe geen MARIG te geven als het incident langer dan 6 maanden geleden heeft plaatsgevonden. Hoe langer het interval tussen mogelijke blootstelling en de toediening van MARIG, des te kleiner de kans dat de ziekte nog zal optreden en dat toediening van MARIG nog meerwaarde biedt. In uitzonderlijke gevallen (bijvoorbeeld in geval van contact met een bewezen rabide dier) kan MARIG ook langer dan 6 maanden na een accident nog worden toegediend. In het geval van toediening MARIG is overleg met LCI hierover noodzakelijk.

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) Er wordt gesuggereerd dat toediening van MARIG na deze termijn kan interfereren met de antistofproductie na vaccinatie, wat niet gewenst is.

De dosering MARIG bedraagt maximaal 20 IU/kg lichaamsgewicht, waarvan zoveel als gezien de lokale anatomie en aard van de verwonding mogelijk in en rondom de wond gegeven. Ziezie [bijlage 3](#) voor meer informatie. Het gaat erom dat al het weefsel waarin zich virus zou kunnen bevinden zoveel mogelijk wordt geïnfiltrerd met MARIG om het virus lokaal te neutraliseren. Het product moet tot kamertemperatuur worden opgewarmd en langzaam worden geïnjecteerd. Indien er niet genoeg MARIG is om in en rondom alle wonden te spuiten kan het verdund worden met een steriele fysiologische zoutoplossing, om zo bij alle wonden MARIG toe te kunnen dienen. De maximale dosering van MARIG of ERIG wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht(max. respectievelijk 20IE/KG en 40IE/KG).

Bij mogelijke blootstelling via slijmvliezen alleenadequate wondverzorging toepassen en actieve immunisatie (Zagreb of Essen) starten, RIG kan achterwege worden gelaten. De overwegingen hierbij zijn: het is niet mogelijk MARIG toe te dienen in of rondom het oog omdat hier volgens experts te veel risico's aan verbonden zijn. Toediening in neus of mond is niet beschreven in de literatuur maar lijkt ook erg lastig in de praktische uitvoering. Intramusculaire toediening van MARIG na blootstelling van oog/neus/mond zorgt lokaal voor onvoldoende protectieve titers en is derhalve niet zinvol. Het in Nederland gebruikte MARIG (Berirab) is niet geschikt voor intraveneuze toediening omdat een laatste stap in het zuiveringsproces, waarbij onder meer de laatste resten IgA worden verwijderd, niet is meegenomen. Intraveneuze toediening zou om deze reden een verhoogd risico op anafylactische reacties of shock kunnen geven bij mensen met een IgA-deficiëntie en/of anti-IgA-antilichamen in de circulatie. Deze aandoeningen komen zelden voor maar zijn niet altijd bekend.

MARIG is uitsluitend verkrijgbaar bij het RIVM ([Dienst Vaccinatievoorziening en Preventieprogramma's - DVP](#)). Een bewustheidsverklaring is sinds het voorjaar van 2015 niet meer nodig. MARIG is in Nederland niet geregistreerd, maar kan op indicatie toegediend worden.

MARIG wordt in het algemeen goed verdragen. Wanneer overgevoeligheid voor bloed of daarvan afgeleide producten bekend is, dient een antihistaminicum te worden voorgeschreven. Er is geen contra- indicatie voor het gebruik van rabiësimmunoglobulinen, omdat het risico om aan rabiës te overlijden zwaarder weegt dan iedere andere overweging.

Als mogelijke besmetting in het buitenland plaatsvindt, is beoordeling voor postexpositieprofylaxebeleid in een ziekenhuis/gezondheidsinstelling met voldoende expertise op dit gebied noodzakelijk. De beschikbaarheid van MARIG (Engels: Human rabies immunoglobulin - HRIG) buiten de westerse wereld is echter zeer beperkt. Wel is er soms gezuiverd paardenserum (Equine rabies immunoglobulin - ERIG) beschikbaar. Hoewel de kans op bijwerkingen bij ERIG iets hoger is dan bij MARIG, is deze erg klein. Dit geldt ook voor zwangeren (Sudarshan 2007) en kinderen. De huidige ERIG-producten zijn van hoge purificatie wat de kans (WHO 2010) op bijwerkingen heeft verlaagd (bijvoorbeeld de kans op anafylaxie: 1 op 42.965; kans op systemische ziekte zoals serumziekte 0.41-1.08%) (Schindler 1961, Seitz 1985, Frank 2009, Hemachudha 2013). Indien een serumziekte zich voordoet, is in de meeste gevallen medische interventie niet noodzakelijk.

ERIG is even effectief als MARIG en er gelden geen contra-indicaties voor ERIG. Het toedienen van ERIG als onderdeel van het postexpositieprofylaxebeleid is daarom een goed alternatief voor landen waar MARIG/HRIG niet of minder goed beschikbaar is. De dosering van ERIG bedraagt 40 IU/kg lichaamsgewicht. Verder gelden dezelfde adviezen als bovenstaande voor MARIG beschreven.

Indien MARIG/HRIG wel in een land beschikbaar is, gaat hier de voorkeur naar uit, maar in situaties waarbij het verkrijgen van MARIG tot relevant tijdsverlies of hoge kosten zal leiden, is ERIG een goed alternatief. De verzekeraar (alarmcentrale) van de verwonde adviseert hierin.

### **Actieve immunisatie**

In westerse landen, waaronder Nederland, wordt gebruik gemaakt van weefselweekvaccins.

In Nederland zijn er twee rabiës vaccins geregistreerd voor intramusculaire toediening bij mensen:

1. Rabiësvaccin Mérieux®; een dosis (1 ml) bevat 2,5 IE geïnactiveerd, op humane diploïde cellen gekweekt rabiësvirus (HDCV);
2. Rabipur®; een dosis (1 ml) bevat 2,5 IE geïnactiveerd, op kippenembryocellen gekweekt rabiësvirus (PCEV).

In ontwikkelingslanden gebruikt men incidenteel nog andere vaccins die met name gekweekt zijn op dierlijke cellijnen. De effectiviteit van dergelijke vaccins varieert van redelijk betrouwbaar tot geheel onwerkzaam. Als niet bekend is met welk vaccin men in het buitenland (met name in een ontwikkelingsland) gevaccineerd is, dienen deze vaccinaties als niet gegeven te worden beschouwd. In geval van een type III-verwonding dient doorgaans dan tevens MARIG of ERIG te worden gegeven.

### **Toediening**

Zie ook zie [bijlage 3](#).

Postexpositieprofylaxebehandeling van **ongevaccineerden** bestaat uit actieve immunisatie (vaccinatie) door middel van 4 intramusculaire inentingen (niet intradermaal, niet subcutaan en niet in de bilspier) die gegeven worden op dag 0, 3, 7, 14-28 (WHO-Essenschema), waar nodig gecombineerd met passieve immunisatie. Zie [bijlage 2](#). In andere landen wordt soms volgens een verkort WHO-schema gevaccineerd: het 2-1-1-WHO-Zagrebschema. Dit schema bestaat uit 2 intramusculaire vaccinaties op dag 0, 1 vaccinatie op dag 7 en 1 vaccinatie op dag 21. Dit schema bestaat ook uit 4 vaccinaties, maar op 3 in plaats van 4 vaccinatiemomenten.



Hoewel beide schema's zorgen voor een goede antistofrespons na 14 dagen [Khawplod 1996, Sudarshan 1999a, Toovey 2007, Liu 2011, Mahendra 2015, Ren 2015a, Shi 2017] en even effectief zijn in het geval van alleen vaccinatie toediening zonder MARIG, blijkt dat bij gelijktijdige toediening van MARIG de immuunrespons na Zagrebschema op de langere termijn lager is dan na Essenschema (minder volledige seroconversie en lagere gemiddelde titers) [Khawplod 1996, Liu 2011, Shi 2017, Toovey 2007, Ren 2015b]. Op basis daarvan is het Zagrebschema alleen geïndiceerd bij type II- of III-verwondingen zonder MARIG/ERIG-toediening. Dit komt neer op het volgende beleid: als een patiënt met het Zagreb-vaccinatieschema is gestart zonder MARIG na een type II verwonding, dan wordt bij terugkomst in Nederland het vaccinatieschema volgens Zagreb afgemaakt. De patiënt krijgt dan in totaal 4 vaccinaties (dag 0+0, 7, 21). Als het echter een type III-verwonding betreft, dan wordt in het geval van MARIG/ERIG-toediening het Zagrebschema omgezet naar een 0, 3, 7, 14-28 Essenschema. De patiënt krijgt dan in totaal 5 doses vaccin op 4 vaccinatiemomenten (zie [bijlage 2](#)). In het geval van een type III-verwonding zonder MARIG/ERIG-toediening, bijvoorbeeld een incident met een aap (zie [bijlage 5](#)), hoeft het Zagrebschema niet worden omgezet in het Essenschema.

Indien een gezonde persoon korter dan 3 maanden voorafgaand aan de expositie een volledig PEP-schema (na een eerder incident) heeft gekregen, in welke vorm dan ook (bijvoorbeeld Zagreb/Essen/i.d./i.m.) en immuuncompetent is, kan PEP (vaccinatie en MARIG/ERIG) na een incident achterwege worden gelaten omdat mag worden aangenomen dat deze persoon nog voldoende beschermd is. LCI volgt met dit advies de SAGE-werkgroep van de [WHO](#) voor rabiëspostexpositiebehandeling (2018).

Bij een gezonde gevaccineerde persoon die langer dan 3 maanden geleden een volledig PEP-schema heeft ontvangen, zal na blootstelling aan een rabide dier ook postexpositievaccinatie moeten plaatsvinden. Het schema is vereenvoudigd: geen MARIG en slechts 2 revaccinaties met rabiësvaccin (op dag 0 en 3). Aan immuungecompromitteerde personen wordt na blootstelling altijd MARIG of ERIG gegeven.

Bepaling van de postvaccinatietiter na PEP is bij immuuncompetente personen niet nodig. Bij immuungecompromitteerde personen kan titerbepaling in sommige gevallen worden overwogen. De bepaling wordt uitgevoerd door de afdeling ViroScience van het Erasmus MC in Rotterdam in overleg met de dienstdoende viroloog. De gebruikte test is de fluorescent antibody virus neutralisation (FAVN)-test (zie verder [Diagnostiek](#)).

### **Contra-indicaties**

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor toepassing van weefselkweekvaccins en immunoglobulinen in het kader van postexpositieprofylaxe voor rabiës [Chutivongse 1989, Chutivongse 1995, Sudarshan 1999b]. Het vaccin kan veilig aan ouderen, zwangere vrouwen en kinderen worden toegediend.

### **Behandeling**

Er bestaat geen effectieve therapie van rabiës. In 2005 overleefde een meisje van 15 jaar klinische rabiës na behandeling met wat later bekend werd als het Milwaukee-protocol [Willoughby 2005, Medical College of Wisconsin 2005]. Herhaling van deze behandeling bij andere patiënten had tot nu toe geen succes [McDermid 2008].

In totaal hebben ongeveer 10 personen rabiës overleefd, de meesten met ernstige neurologische gevolgen. Bij een deel van hen was de diagnose rabiës niet 100% zeker [Jackson 2014].

## Historie

De Grieken noemden hondsdoelheid 'lyssa' dat krankzinnigheid betekent. Het Latijnse woord 'rabies' is afgeleid van het Sanskriet-woord 'rabhas' met de betekenis 'schade toebrengen'. De eerste beschrijving van rabiës bij de hond dateert van ongeveer 500 voor Christus door Demokritos. In de 4e eeuw voor Christus schreef Aristoteles in 'Natuurlijke historie van de dieren' dat honden aan de razernij lijden: 'Die maakt dat ze zeer prikkelbaar worden en alle dieren die ze bijten, worden ziek.'

Cardanus, een Romeinse auteur, beschreef de besmettelijkheid van het speeksel van rabide honden. De Romeinen zagen het besmettelijke materiaal als een vergif waarvoor zij het woord 'virus' gebruikten.

De Perzische arts Ibn Sina (Avicenna, 11e eeuw) schreef dat patiënten met rabiës blaffen als honden en ertoe neigen andere mensen te bijten; dat patiënten die proberen te drinken, stikken en dat de ziekte eindigt met een beroerte.

In 1885 publiceerde Louis Pasteur als eerste over de ontwikkeling van een vaccin tegen rabiës. Aan het einde van het jaar 1886 waren al meer dan 2000 mensen gevaccineerd (met een onbekend aantal daadwerkelijk blootgestelden), van wie er slechts drie desondanks aan rabiës overleden.

In 1955 werd het eerste weefselkweekvaccin op basis van dierlijke cellijnen vervaardigd; het vaccin geproduceerd met behulp van menselijk weefsel, het Human Diploid Cell Vaccine, werd geïntroduceerd in 1978 [Steele 1991].

Tot juni 2018 werd in de richtlijn geadviseerd PREP 3 doses toe te dienen (in plaats van 2) en PEP 5 doses (in plaats van 4) volgens het Essenschema. MARIG werd geadviseerd intramusculair toe te dienen.

## Literatuur

- Acha PN, Szyfres B. Rabies. In: Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: chlamydioses, rickettsioses and viroses. Pan American Health Org, 2003.
- Allendorf SD et al. Rabies virus distribution in tissues and molecular characterization of strains from naturally infected non-hematophagous bats. *Virus Res* 2012; 165(2): 119-125.
- Animal Health Australia. Disease strategy: rabies (version 3.0): Australian Veterinary Emergency Plan, Edition 3. Primary Industries Ministerial Council, Canberra, ACT, 2011.
- Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, Winkler WG. Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Ann Intern Med* 1984a; 100: 728-735.
- Anderson LJ, Williams LP, Layde JB, Dixon FR, Winkler WG. Nosocomial rabies: investigation of contacts of human rabies cases associated with a corneal transplant. *Am J Public Health* 1984b; 74: 370-372.
- Anonymus. Rabies in Nederland: commentaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1962; 106: 2280-2281.
- Anonymus. Gesignaleerd tot en met 15 augustus 2013: rabiës na verblijf in Haïti. *Infectieziekten Bull* 2013; 24(7).
- Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of two lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol* 2001; 75: 3268-3276.
- Baer GM, Cleary WF. A model in mice for the pathogenesis and treatment of rabies. *J Infect Dis* 1972; 125: 520-527.

- 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: 4101-4109.
- Brookes SM, Healy DM, Fooks AR. Ability of rabies vaccine strains to elicit cross-neutralising antibodies. *Dev Biol (Basel)* 2006; 125: 185-193.
- Bruijn Z. Behavioural observations in some rabid bats. *WHO Rabies Bull Europe* 2003; 27 (3rd Quarter): 7-8.
- CDC. Human rabies: Texas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1972; 21(14): 113-114.
- CDC. Rabies in a laboratory worker: New York. *MMWR* 1977a; 26(22): 183-184.
- CDC. Follow-up on Rabies: New York. *MMWR* 1977b; 26(31): 249-250.
- CDC. [Bats lead in U.S. rabies risk](#). CDC Newsroom releases June 2019.
- Chutivongse S, Wilde H. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: experience with 21 patients. *Vaccine* 1989; 7(6): 546-548.
- Chutivongse S et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 20(4): 818-820.
- Constantine DG. Rabies transmission by nonbite route. *Public Health Rep* 1962; 77: 287-289.
- Constantine DG. Bat rabies and other lyssavirus infections. Circular 1329. US Department of the Interior. US Geological Survey, Reston, Virginia, 2009.
- Dacheux L, Larrous F, Mailles A, Boisseleau D, Delmas O, Biron C, Bouchier C, Capek I, Muller M, Ilari F, Lefranc T, Raffi F, Goudal M, Bourhy H. European bat lyssavirus transmission among cats, Europe. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 280-284.
- Dierks RE. Electron microscopy of extraneural rabies infection. In: Baer GM (ed.). *The natural history of rabies*. CRC Press, Boca Raton, 1991: 303-318.
- Fekadu M, Shaddock JH, Chandler FW, Baer GM. Rabies virus in the tonsils of a carrier dog. *Arch Virol* 1983; 78: 37-47.
- Fishbein DB. Rabies in humans. In: Baer GM (ed.). *The natural history of rabies*. CRC Press, Boca Raton, 1991: 526-533.
- Fishbein DB, Robinson LE. Rabies. *New Engl J Med* 1993; 329: 1632-1638.
- Frank R. et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. *Vaccine* 2009; 27: 7149-7155
- Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. *Vaccine* 2012; 30: 126-133.
- Gibbons RV. Cryptogenic rabies, bats, and the question of aerosol transmission. *Ann Emerg Med*, 2002; 39(5): 528-536.
- Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, Niezgodá M, Gómez J, Laguna-Torres VA, Rupprecht C. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87(2): 206-215.
- Goorhuis A. Rabies: Netherlands ex India (Tamil Nadu). ProMED-mail post. Archive Number 20140825.2721553 - <http://www.promedmail.org>, 2014.
- Gunawardena PS et al. Lyssavirus in Indian flying foxes, Sri Lanka. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(8): 1456-1459
- Harris SL, Mansfield K, Marston DA, Johnson N, Pajamo K, O'Brien N, Black C, McElhinney LM, Fooks AR. Isolation of European bat lyssavirus type 2 from a Daubenton's bat (*Myotis daubentonii*) in Shropshire. *Vet Rec* 2007; 161: 384-386.
- Helmick CG, Tauxe RV, Vernon AA. Is there a risk to contacts of patients with rabies? *Rev Infect Dis* 1987; 9: 511-518.
- Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2013; 12(5): 498-513.
- Jackson AC. Pathogenesis. In: Jackson AC, Wunner WH. *Rabies*. Academic Press, London, 2007.

- Jackson AC. Recovery from rabies: a call to arms. *Journal of Neurological Sciences* 2014; 339: 5-7.
- Jakava-Viljanen M, Lilley T, Kyheröinen EM, Huovilainen A. First encounter of European bat lyssavirus type 2 (EBLV-2) in a bat in Finland. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1581-1585.
- Khawplod P, Wilde H, Chomchey P, Benjavongkulchai M, Yenmuang W, Chaiyabutr N, Sitprijia V. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? *Vaccine* 1996; 14 (5): 389-391.
- Kuzmin IV, Novella IS, Dietzgen RG, Padhi A, Rupprecht CE. The rhabdoviruses: biodiversity, phylogenetics and evolution. *Infect Genet Evolution* 2009; 9: 541-553.
- Ladee GA, Blomjous AA, Silbermann RM. Een geval van in Nederland geacquireerde rabies. *Ned Tijdschr Geneesk* 1962; 106: 2222-2224.
- Lafon M. Rabies virus receptors. *J Neurovirol* 2005; 11: 82-87.
- Liu H et al. The immunogenicity and safety of vaccination with purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) in China under a 2-1-1 regimen. *Hum Vaccin* 2011; 7(2): 220-224.
- Mahendra BJ et al. Comparative study on the immunogenicity and safety of a purified chick embryo cell rabies vaccine (PCECV) administered according to two different simulated post exposure intramuscular regimens (Zagreb versus Essen). *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11(2): 428-434.
- Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, Wahl J, Panning M, Baumgarte S, Müller T, Pfefferle S, Ebel H, Schmidt J, Tenner-Racz K, Racz P, Schmid M, Strüber M, Wolters B, Gotthardt D, Bitz F, Frisch L, Pfeiffer N, Fickenscher H, Sauer P, Rupprecht CE, Roggendorf M, Haverich A, Galle P, Hoyer J, Drosten C. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1112-1119.
- Malerczyk C, Selhorst T, Tordo N, Moore S, Müller T. Antibodies induced by vaccination with purified chick embryo cell culture vaccine (PCECV) cross-neutralize non-classical bat lyssavirus strains. *Vaccine* 2009; 27: 5320-5325.
- Mayr A, Kaaden OR. Viruskrankheiten der Tiere. In: Rolle M, Mayr A (eds.) *Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Enke Verlag, Stuttgart, 2007: 136-343.
- McDermid RC, Saxinger L, Lee B, Johnstone J, Gibney RT, Johnson M, Bagshaw SM. Human rabies encephalitis following bat exposure: failure of therapeutic coma. *CMAJ* 2008; 178: 557-561.
- Medical College of Wisconsin. Care of rabies: the Milwaukee rabies protocol. August 2005.
- Megali A, Yannic G, Zahno ML, Brügger D, Bertoni G, Christe P, Zanoni R. Surveillance for European bat lyssavirus in Swiss bats. *Arch Virol* 2010; 155: 1655-1662.
- Mollentze N, Biek R, Streicker DG. The role of viral evolution in rabies host shifts and emergence. *Curr Opin Virol* 2014; 8C: 68-72.
- Mshelbwala PP, Ogunkoya AB, Maikai BV. Detection of rabies antigen in the saliva and brains of apparently healthy dogs slaughtered for human consumption and its public health implications in Abia State, Nigeria. *ISRN Vet Sci* 2013: Article ID 468043.
- Müller T, Cox J, Peter W, Schäfer R, Bodamer P, Wulle U, Burow J, Müller W. Infection of a Stone Marten with European Bat lyssavirus (EBL-1). *WHO Rabies Bull Europe* 2001; 25 (3rd Quarter): 9-11.
- Müller T, Cox J, Peter W, Schäfer R, Johnson N, McElhinney LM, Geue JL, Tjørnehøj K, Fooks AR. Spill-over of European bat lyssavirus type 1 into a stone marten (*Martes foina*) in Germany. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004; 51: 49-54.
- Müller T, Johnson N, Freuling CM, Fooks AR, Selhorst T, Vos A. Epidemiology of bat rabies in Germany. *Arch Virol* 2007; 152: 273-288.
- Naraporn N, Khawplod P, Limsuwan K, Thipkong P, Herzog C, Glueck R, Tantawichien T, Wilde H. Immune response to rabies booster vaccination in subjects who had postexposure treatment more than 5 years previously. *J Travel Med* 1999; 6: 134-136.

- NASPHV (National Association of State Public Health Veterinarians). Compendium of animal rabies prevention and control, 2011. *MMWR Recommendations and Reports* 2011; 60(RR06): 1-14.
- Nokireki T, Huovilainen A, Sihvonen L, Jakava-Viljanen M. Bat rabies surveillance in Finland. *Rabies Bulletin Europe* 2011; 35(1).
- Nokireki T et al. Tentative novel lyssavirus in a bat in Finland. *Transbound Emerg Dis* 2018; 65(3): 593-596.
- Ontario (Ministry of Health and Long-Term Care Ontario). Guidelines for management of suspected rabies exposures. January 2010.
- Picard-Meyer E, Dubourg-Savage MJ, Arthur L, Barataud M, Bécu D, Bracco S, Borel C, Larcher G, Meme-Lafond B, Moinet M, Robardet E, Wasniewski M, Cliquet F. Active surveillance of bat rabies in France: a 5-year study (2004-2009). *Vet Microbiol* 2011; Apr 12.
- Plotkin SA. Rabies. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 4-12.
- van der Poel WH, van der Heide R, Verstraten ER, Takumi K, Lina PH, Kramps JA. European bat lyssaviruses, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1854-1859.
- van der Poel WH, Lina PH, Kramps JA. Public health awareness of emerging zoonotic viruses of bats: a European perspective. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2006; 6: 315-324.
- Ren J et al. Zagreb regimen, an abbreviated intramuscular schedule for rabies vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2015a; 22(1): 1-5.
- Ren J et al. Human rabies in Zhejiang Province, China. *Int J Infect Dis* 2015; 38: 77-82.
- Rodrigues FM, Mandke VB, Roumiantzeff M, Rao CV, Mehta JM, Pavri KM, Poonawalla C. 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: 91-95.
- Rønsholt L. A new case of European bat lyssavirus (EBL) infection in Danish sheep. *Rabiës Bull Eur* 2002; 2 (2nd quarter): 15.
- Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 327-343.
- Rupprecht CE. Overview of rabies. In: [Merck Veterinary Manual](#). Geraadpleegd 16 november 2015.
- van Rijckevorsel GG, Swaan CM, van den Bergh JP, Goorhuis A, Baayen D, Isken L, Timen A, van den Hoek A. Rabid puppy-dog imported into the Netherlands from Morocco via Spain, February 2012. *Euro Surveill*. 2012; 17(10): pii 20112.
- Schindler R. Studies on the pathogenesis of rabies. *Bull Wild Hlth Org* 1961; 25: 119-126.
- Schaefer JM. The viability of rabies in carrion. *Great Plains wildlife damage control workshop proceedings, University of Nebraska, Lincoln, 1983.*
- Schrijver HM, Veering MM, Vis MM. Een patiënt met rabiës in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 437-439.
- Seitz R et al. The mouse blood-brain barrier and blood-nerve barrier for IgG: a tracer study by use of the avidin-biotin system. *Acta Neuropathol* 1985; 68(1): 15-21.
- Shi N et al. Immunogenicity, safety and antibody persistence of a purified vero cell cultured rabies vaccine (Speeda) administered by the Zagreb regimen or Essen regimen in post-exposure subjects. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(6): 1-8.
- Sitprijia V, Sriaroon C, Lumlertdaecha B, Wacharapluesadee S, Phumesin P, Khawplod P, Wilde H, Hemachudha T. Does contact with urine and blood from a rabid dog represent a rabies risk? *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1399-1400.
- Sitprijia V et al. Does contact with urine and blood from a rabid dog represent a rabies risk? *Clin Infect Dis* 2003; 37(10): 1399-1400.
- Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States: a virologic investigation. *N Engl J Med* 1991; 324: 205-211.
- de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabiës encephalitis. *J Neurol Sci* 2014; 339(1-2): 8-14.

- Speare R, Luly J, Reimers J, Durrheim D, Lunt R. Antibodies to Australian bat lyssavirus in an asymptomatic bat carer. *Intern Med J* 2013; 43(11): 1256-1257.
- Srinivasan A et al. Rabies in Transplant Recipients Investigation Team: transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1103-1111.
- Steele JH, Fernandez PJ. History of rabies and global aspects. In: Baer GM (ed.). *The natural history of rabies*. CRC Press, Boca Raton, 1991: 1-26.
- 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: 1290-1295.
- Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ. Post-exposure prophylaxis with purified vero cell rabies vaccine during pregnancy--safety and immunogenicity. *J Commun Dis* 1999a; 31(4): 229-236.
- Sudarshan MK et al. Post exposure rabies prophylaxis with purified verocell rabies vaccine: a study of immunoresponse in pregnant women and their matched controls. *Indian J Public Health* 1999; 43(2): 76-78.
- Sudarshan MK et al. Assessing the safety of post-exposure rabies immunization in pregnancy. *Hum Vacc* 2007; 3(3): 87-89.
- van Thiel PP, de Bie RM, Eftimov F, Tepaske R, Zaaijer HL, van Doornum GJ, Schutten M, Osterhaus AD, Majoie CB, Aronica E, Fehlner-Gardiner C, Wandeler AI, Kager PA. Fatal human rabies due to Duvenhage virus from a bat in Kenya: failure of treatment with coma-induction, ketamine, and antiviral drugs. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: e428.
- Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005: twenty years of clinical experience. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5(6): 327-348.
- Vaughn JB, Gerhardt P, Paterson JC. Excretion of street rabies virus in saliva of cats. *JAMA* 1963; 184: 705-708.
- Wang XJ, Lang J, Tao XR, Shu JD, Le Mener V, Wood SC, Huang JT, Zhao SL. 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: 287-294.
- Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004; 363(9413): 959-969.
- Wellenberg GJ et al. Presence of European bat lyssavirus RNAs in apparently healthy *Rousettus aegyptiacus* bats. *Arch Virol* 2002; 147(2): 349-361.
- WHO. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2010; 32: 309-320.
- WHO. Meeting of the strategic advisory group of Experts on immunization, October 2017: conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record* 2017; 92 (48): 729-747.
- WHO. [WHO expert consultation on rabies: third report](#). WHO Technical Report Series 1012. World Health Organization, 2018.
- Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, Chusid MJ, Rupprecht CE. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2508-2514.
- Wohlsein P, Baumgärtner W, Kreipe HH, Haverich A, Hori A, Stan AC. Übertragung von Tollwut durch Organtransplantation. *Pathologe* 2011; 32: 406-410.

## Overig

WAHIS interface (OIE):

[http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/statusdetail](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/statusdetail)

De website levert de volgende bronnen van informatie:

- Meldingen en follow-up-verslagen per land/gebied over uitzonderlijke epidemiologische

gebeurtenissen m.b.t. dierziekten.

- Halfjaarlijkse rapporten met vermelding van de gezondheidstoestand van een aantal dierziekten per land/gebied.
- Jaarverslagen die informatie verstrekken over gezondheid en informatie over het veterinaire personeel, laboratoria en vaccins, et cetera.

World Health Organization: <http://www.who.int/rabies/en/index.html>

Rabies Bulletin Europe: <http://who-rabies-bulletin.org>