

Inleiding

Rabiës is een dodelijke infectie die veroorzaakt wordt door het Lyssa-virus. Besmetting vindt plaats via het speeksel van een besmet zoogdier of vleermuis. Het virus kan het lichaam binnenkomen via een beet, een krab of door een lik op de slijmvliezen. Via vleermuizen kan dit zelfs ongemerkt tijdens de slaap gebeuren, omdat de beten vaak moeilijk te zien zijn. Ook bij zoogdieren kan ongemerkte besmetting plaatsvinden, namelijk via de slijmvliezen; denk bijvoorbeeld aan kleine kinderen die spelen met een hond en dit niet aan de ouders vertellen.

In landen waar rabiës voorkomt, worden reizigers vaak gebeten, gekrabd of gelikt door zoogdieren, vooral honden maar ook katten en apen. Rabiës veroorzaakt een hersenontsteking. De ziektesymptomen kunnen al na 7 dagen maar ook pas maanden later optreden. Een fataal verloop kan enkel voorkomen worden door onmiddellijke actie na een mogelijke besmetting. Eens er ziektesymptomen zijn, is er steeds (100 %) een dodelijke afloop. Er bestaat geen behandeling.

Aan reizigers wordt geadviseerd om uit de buurt van (wilde) dieren te blijven, straatdieren en anderen niet-vertrouwde huisdieren te blijven. Ook dode dieren mag men niet aanraken. Kinderen moeten extra in het oog worden gehouden.

Het is belangrijk dat iedere reiziger wordt gewezen op het reële risico en dat hij weet wat hij moet doen in het geval van een dierenbeet. Bij hoog risico wordt preventieve vaccinatie aanbevolen.

Epidemiologie

Op het Indiase subcontinent, Zuidoost-Azië, Afrika en delen van Latijns-Amerika komt rabiës voor bij huisdieren, zoals honden. In deze landen is het risico dus het grootst. Zie kaart: http://www.who.int/rabies/endemicity_dog_mediated_rabies_map_2016.jpg?ua=1 In Noord-Amerika en een deel van Oost-Europa komt rabiës alleen bij wilde zoogdieren en vleermuizen voor. In West-Europa, Nieuw-Zeeland, Antarctica, grote delen van Oceanië en Japan komt het niet voor bij zoogdieren, maar soms wel bij vleermuizen (Zie http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/countrymapinteractive).

Sinds 1966 werden in België enkel uit het buitenland geïmporteerde humane gevallen genoteerd (één geval in 1972, 1981 en in 1988). De vos vormt het belangrijkste reservoir van het klassieke rabiësvirus in Europa (voornamelijk Oost-Europa, Centraal Europa en de Balkanlanden) en draagt dit over op andere wilde dieren evenals op huisdieren. België is vrij van het klassieke rabiësvirus sinds 2001. De laatste 'inheemse' gevallen dateren van het eind van de jaren negentig (een vos in 1998, een rund in 1999) (FAVV, 2013). Vleermuizen kunnen drager zijn van andere soorten lyssa virussen (in Europa onder meer het European bat lyssavirus-1 and -2) (EBLV), die minder vaak overgedragen worden naar andere diersoorten of de mens, maar wel hetzelfde dodelijke syndroom kunnen veroorzaken. Twee vleermuizen in België werden recent (in 2016 en in 2017) positief bevonden voor EBLV.



Vaccin

Het huidig vaccin (sinds 1985) is veilig (op humane cellen of celcultuur - o.a. verocellen - bereid). Het wordt gebruikt voor zowel pre-exposure-profylaxie (PrEP) als voor post-exposure-profylaxie (PEP). Preventieve vaccinatie geeft een gedeeltelijke bescherming. Het immuunsysteem wordt door PrEP 'geprimeed' waardoor een snellere en hogere antistofvorming na een boostervaccinatie plaatsvindt. Dit 'immuungeheugen' of 'boostability' is levenslang, ook als de antistoffiter negatief (geworden). Hierdoor zijn nooit meer immunoglobulinen en slechts 2 boosters nodig bij mogelijk risico.

Het vaccin kan intramusculair of intradermaal (off-label) toegediend worden. Deze toedienings-methoden zijn evenwaardig volgens de WHO. Bij intradermale vaccinatie wordt een dosis van 0.1 ml op twee verschillende sites toegediend (zie: <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/WHO-ID-rabies.pdf>)

Het vaccin tegen rabiës kan bekomen worden in reiscentra of via de apotheek (Rabipur® - GSK & Rabiësvaccin Mériex HDCV® - Sanofi). Er is in België vaak een stockbreuk van deze vaccins.

Toedieningswijze

Het vaccin kan intramusculair of intradermaal (off-label) toegediend worden. Deze beide technieken worden als evenwaardig beschouwd volgens het WHO rapport. In België wordt intradermale vaccinatie enkel toegepast voor PrEP.

Voor het intradermaal (ID) vaccineren dienen enkele technische maatregelen gerespecteerd te worden:

- bewaren van het vaccin na reconstitutie niet langer dan 6 uren en tussen 4 en 8 °C;
- optrekken van 0.1 ml intradermaal met een diabetesnaald of met een 1 ml spuit met opzetnaald. Hou rekening met overblijvend oplossing in de naald en spuit na injectie: we raden aan om iets meer op te trekken bij opzetnaalden (bv. 0,13 ml) in tegenstelling met vaste naalden (0,11 ml);
- optrekken van 0.1 ml vanuit de flacon kort voor gebruik: niet uren op voorhand te doen;
- een papel van 4 tot 8 mm moet zichtbaar zijn na injectie anders nieuwe ID injectie te voorzien;
- per visite wordt er intradermaal steeds een dubbele dosis gegeven.

Er is vaak een vaccintekort in België. Soms is het enkel beschikbaar in reisevaccinatiecentra. Farmaceutische bedrijven hebben vaste quota per land. Door intradermaal vaccineren en door cohorteren van reizigers en risicoberoepen kunnen er meer personen preventief gevaccineerd worden.



Er is op dit moment meer onderbouwde klinische data beschikbaar voor de werking van intradermale schema's over 2 visites (7 dagen) dan voor intramusculaire schema's over 2 visites (7 dagen). Beide schema's (ID en IM) werden goedgekeurd op de consensusvergadering Reisgeneeskunde begin januari 2018.

Aanbevelingen en vaccinatieschema

Preventieve vaccinatie is aangewezen voor de volgende personen:

- personen die lang verblijven in een risicogebied of in afgelegen gebieden waar geen medische hulp op korte termijn beschikbaar is;
- personen die vaak reizen naar endemische gebieden of in de toekomst nog frequent zullen reizen;
- reizigers die een langdurige fietstocht ondernemen of joggers in endemische gebieden;
- reizigers die specifieke hoogrisico gebieden gaan bezoeken (Monkey Forest, Monkey Beach,...);
- kinderen die met hun ouders gaan wonen in endemische gebieden;
- personen die een verhoogd risico lopen door hun beroep of activiteiten zoals bijvoorbeeld dierenartsen, boswachters, studenten diergeneeskunde of vrijwilligers die vleermuizen beschermen;
- militairen die op missie vertrekken naar endemische gebieden;
- laboranten of experts die om beroepsredenen met het virus in aanraking komen (bv. laboratoriumactiviteiten).

Pre-exposure-profylaxis (PrEP)

Op basis van de nieuwe WHO-richtlijn rabiës werd het preventief vaccinatieschema op 1 mei 2018 aangepast van 1 inenting tijdens drie visites op dag 0, 7, 21 of 28 naar een schema met 2 visites, op dag 0 en op dag 7.

1. Standaard schema: 2 visites: op dag 0 en dag 7.

- ofwel 2 inentingen van 0,1 ml op dag 0 en 2 inentingen van 0,1 ml op dag 7: als een dubbele intradermale (ID) dosis (2 x 0,1 ml) op twee verschillende injectieplaatsen (bv. 1 injectie in de anterior-zijde van beide voorarmen);
- ofwel 1 dosis (1 ml) intramusculair (IM) op dag 0 en dag 7 in de deltoideus-spier.

Dag 7 mag met enkele dagen of weken uitgesteld worden. Eens men in het kader van reizigersgeneeskunde een volledige basisvaccinatie gekregen heeft tijdens 2 visites, zijn verdere rappelinentingen voor toeristen en expats niet nodig.

We raden aan om na twee injecties een stempel te plaatsen in de vaccinatiekaart met vermelding: 'Rabies PrEP completed, additional vaccines needed after risk'.



2. Last-minute schema: 2 visites: op dag 0 en dag X.

Voor last-minute reizigers kan een versneld schema toegepast worden:

- dubbele dosis intradermaal (ID) (2 x 0,1 ml) op dag 0 + een dubbele dosis intradermaal (2 x 0,1 ml) na terugkeer in het land of bij vertrek voor de volgende reis;
- 1 dosis intramusculair (IM) (1 ml) op dag 0, en een tweede dosis IM (1 ml) na terugkeer in het land of bij vertrek voor de volgende reis.

Dag X mag ongelimiteerd uitgesteld worden. Eens men in het kader van reizigersgeneeskunde een volledige basisvaccinatie gekregen heeft tijdens 2 visites, zijn verdere rappelinentingen voor toeristen en expats niet nodig.

We raden aan om na twee injecties een stempel te plaatsen in de vaccinatiekaart met vermelding: 'Rabies PrEP completed, additional vaccines needed after risk'.

3. Schema bij immuunsuppressie: 3 inenting, op dag 0, 7, 28.

Het alternatieve intramusculaire (IM) schema over drie visites op dag 0, 7 en 28 blijft behouden voor personen met verminderde afweer zoals onder behandeling met immuunonderdrukkende medicatie. In deze specifieke populatie wordt een controle van de antistoffiter aangeraden.

Revaccinatie en titercontrole na vaccinatie

Eens men in het kader van reizigersgeneeskunde een volledige basisvaccinatie gekregen heeft, zijn verdere rappelinentingen voor toeristen en expats niet nodig. Een controle van de antistoffenaanmaak is enkel nodig bij personen met verminderde afweer of onder behandeling met immuunonderdrukkende medicatie, en kan worden uitgevoerd door de Directie Besmettelijke en Overdraagbare Ziekten Sciensano (vanaf 10 dagen na de 3de injectie, best na 4-6 weken).

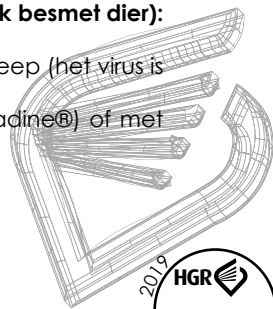
Beroepsrisico

Voor personen die in het kader van hun beroep (vb. veearts, vleermuisonderzoeker) een verhoogd blootstellingsrisico hebben, gelden andere richtlijnen in het kader van de arbeidsgeneeskundige regelgeving.

Wat te doen bij mogelijk risico?

Bij mogelijk risico (beet, krab of lik over slijmvlies door een mogelijk besmet dier):

- wonde gedurende 15 minuten goed uitwassen met water en zeep (het virus is zeer gevoelig voor detergenten);
- daarna grondig ontsmetten met jodium (bijvoorbeeld iso-Betadine®) of met ethanol 60-80 %;



- dringend advies van arts (tijdens reis best via de reisbijstandsverzekering) voor post-expositie beleid (PEP), ook na PrEP vaccinatie. (In ontwikkelingslanden wordt niet altijd juist geadviseerd, bovendien is er vaak geen MARIG beschikbaar en/of gebruikt men minderwaardige vaccins).

De beslissing om wel of niet te vaccineren hangt af van :

- het land waarin men zich bevindt wanneer men werd gebeten (of het land waar het dier vandaan komt als het over importdieren gaat);
- met welk dier u in contact kwam (een vleermuis wordt altijd als hoog risico beschouwd);
- het type wonde;
- de voorgeschiedenis van de patiënt (o.a. PrEP vaccinatie).

Zie <http://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/ziekten-en-vaccinaties> voor de procedure. Overleg met experts van het ITG (<https://www.itg.be/E/contact>) is altijd nodig.

- Telefonisch (tijdens de werkuren) op het nummer: 03/247.66.66 of via mail: medsec@itg.be.
- Na de werkuren en tijdens het weekend via de spoedgevallendienst van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA): Wachtdienst Infectieziekten op 03/821 30 00.

Post-exposure-profylaxie (PEP) schema's

1. Post-exposure-profylaxie (PEP) bij een voorheen ongevaccineerd persoon (geen PrEP vooraf):

- Schema met 4 vaccins IM op dag 0 (2x), dag 7 en dag 21 met een controle van de antistoffentiter 10 dagen na het beëindigen van het schema (dus vanaf dag 31). (Geen MARIG);
- Schema met 5 vaccins IM op dag 0, 3, 7, 14 en 28 met een controle van de antistoffentiter 10 dagen na het beëindigen van het schema (dus vanaf dag 38) plus MARIG.

De specifieke antirabiës-immunoglobulinen (MARIG) 20 UI/kg, "antiserum", worden toegediend in en rondom de wonde. Er bestaan dosissen van 2 ml (300 UI) en van 5 ml (750 UI). Het toedienen van deze specifieke immunoglobulinen heeft geen zin meer vanaf de achtste dag na het starten van de vaccinatie.

2. Post-exposure-profylaxie (PEP) bij een vooraf gevaccineerd persoon (PrEP in orde)

- 2 vaccins IM, 1 op dag 0 en 1 op dag 3, telkens 1 dosis, geen MARIG;
- 4 vaccins ID, op dag 0, 4 inentingen van 0,1 ml (4 x 0,1 ml) op vier verschillende injectieplaatsen (bv. 1 injectie in de anterior-zijde van beide voorarmen, 1 injectie in beide M.deltoides).



Niettegenstaande met klem aangeraden wordt om zo snel mogelijk en liefst binnen de 24 uur met vaccinatie te starten na een verdachte blootstelling, kan men zelfs na een reis nog starten met inenten (vaccinatie én/of immunoglobulinen) omdat de incubatietijd meestal vrij lang is.

De aanvraag voor de volledige terugbetaling van de immunoglobulinen en het toedienen ervan kunnen enkel gebeuren door een arts verbonden aan het ITG. De toediening van PEP-rabiësvaccin zonder immunoglobulinen kan uitgevoerd worden door elke reiskliniek of door de behandelende arts. De terugbetaling van dit rabiësvaccin blijft ongewijzigd.

De werking van het Nationaal Referentiecentrum van Sciensano (het vroegere Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid) voor de analyse van stalen van de mens (vnl. bloed en of cerebrospinaal vocht) of dier (bloed en hersenen) met betrekking tot rabiës verandert niet.

Na de post-exposure prophylaxis zal de antistoffiter (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) bepaald worden tien dagen na de laatste injectie: deze moet > 5.0 IU/ml zijn bij risico's met vleermuizen en > 3.0 IU/ml. in alle andere risicogevalen.

Ongewensten effecten en tegenaanwijzingen

Intramusculair vaccineren

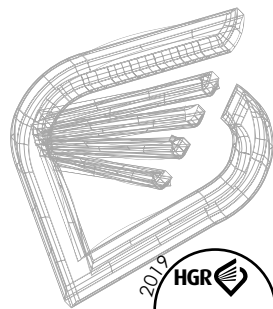
In minder dan 10 % van de gevallen zijn er lokale reacties met roodheid en verharding ter hoogte van de plaats van injectie. Veralgemeende reacties met lichte koorts en asthenie gedurende 24 uur treden op in 1 % van de gevallen. Allergische reacties werden ook beschreven. Het vaccin bevat sporen van neomycine. Voor een volledige beschrijving verwijzen we naar de publieksbijsluiter van het FAGG of naar de algemene gegevens over vaccins van het BCFI.

http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/bijsluiters/

http://www.bcfi.be/GGR/index.cfm?ggrWelk=/GGR/MPG/MPG_LA.cfm

Intradermaal vaccineren

In 50 % van de gevallen zal er een lokale huidreactie met jeuk optreden. Er zijn slechts zeer beperkte veralgemeende reacties te verwachten.



Referenties

WHO:

Technical Report on Rabies 2018:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?ua=1>

ITG:

- Brochure Rabiës ITG: <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf>
- Antirabiës centrum ITG: <https://www.itg.be/N/Artikel/nieuw-vaccinatieschema-voor-rabies>
- Brochure Rabiës PEP ITG: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL.pdf

Nationaal Referentielaboratorium voor Rabiës - Sciensano: www.sciensano.be

- Rabiës analyses mens: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab0/rabies_virus/default.aspx
- Rabiës analyses dier: <https://www.sciensano.be/nl/analyse-aanvragen/aanvraag-voor-veterinaire-analyse>

Samenstelling van de werkgroep en goedkeurende experts

Voorzitter van de Hoge Gezondheidsraad en van het College: NEVE Jean

Voorzitter van de permanente werkgroep "Vaccinatie": VAN LAETHEM Yves

Voorzitter van de ad hoc werkgroep "Rabies": SOENTJENS Patrick

Lijst van de goedkeurende experts: BEUTELS Philippe, BRASSEUR Daniel, BOELAERT Kristel; CALLENS Steven, CHATZIS Olga, FLAMAING Johan, FRERE Julie, GOETGHEBUER Tessa, HANQUET Germaine, LEROUX-ROELS Isabel, LEURIDAN Elke, MALFROOT Anne, MANIEWSKI-KELNER Ula, MICHIELS Barbara, PEETERMANS Willy, PELEMAN Renaat, SCHELSTRAETE Petra, SWENNEN Béatrice, THEETEN Heidi, TUERLINCKX David, VAN DAMME Pierre, VAN HERCK Koen, VAN DER LINDEN Dimitri, VANDERMEULEN Corinne, VERHAEGEN Jan, WAETERLOOS Geneviève, WYNDHAM-THOMAS Chloé.

Voor meer informatie betreffende de experts, hun affiliaties alsook hun belangenverklaring: <https://apps.health.belgium.be/ordsm/01/f?p=160:60:15650966339952::NO>

