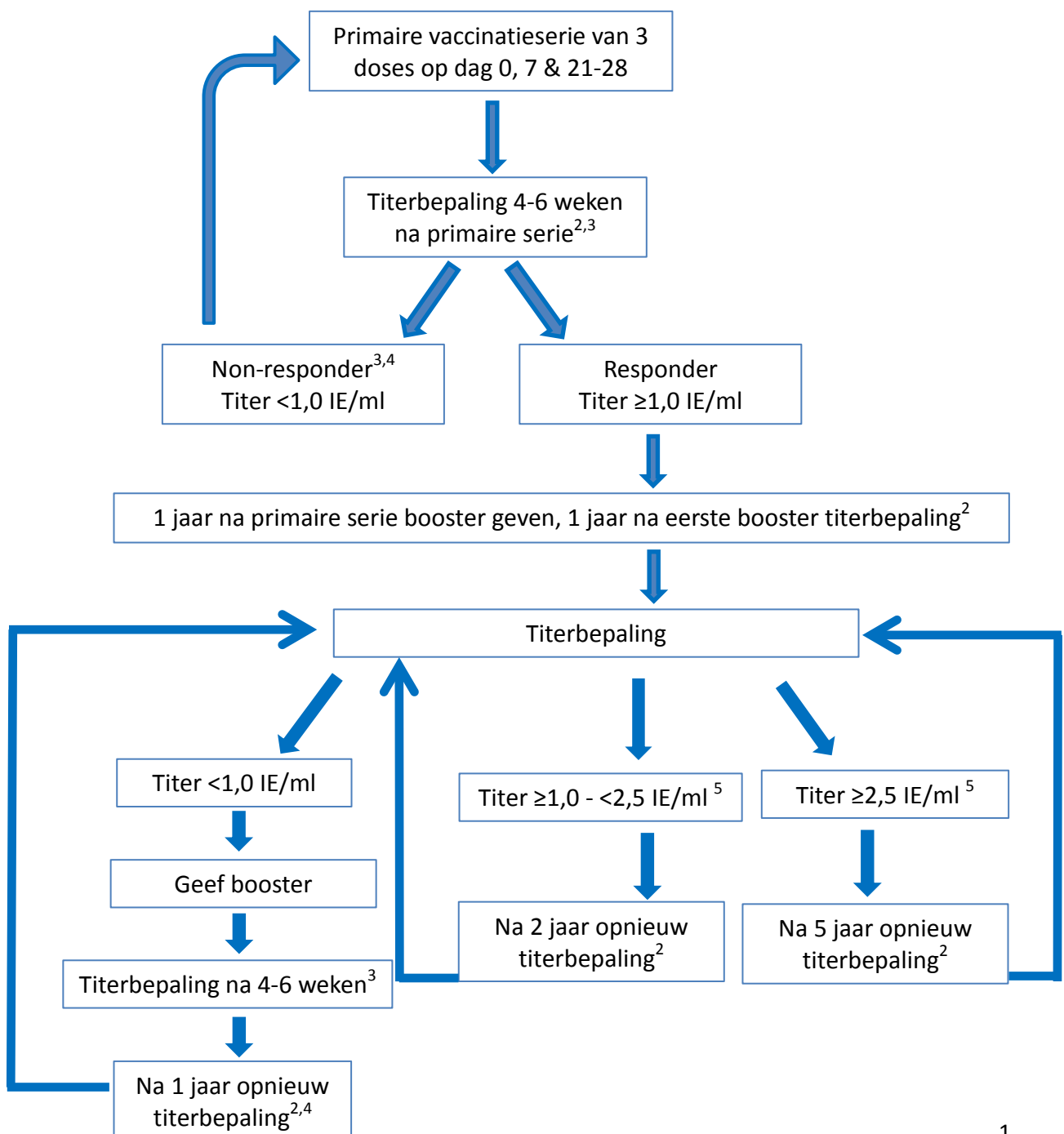


Stroomschema pre-expositieprofylaxe voor vleermuismedewerkers met continue of zeer frequente blootstelling aan EBLV-1/2

Dit schema is geschreven voor artsen/verpleegkundigen om geüniformeerd advies te kunnen geven over vaccinatieserie en titercontroles voor EBLV-1/2. Het schema is bedoeld voor personen die continu of zeer frequent potentieel worden blootgesteld aan EBLV-1/2 in Nederland en andere landen waar alleen EBLV-1/2 onder bepaalde vleermuizen voorkomt. Bij deze personen is het beleid om goede pre-expositieprofylaxe, inclusief titercontrole, te bewerkstellingen waarbij postexpositieprofylaxe na blootstelling niet meer geïndiceerd is. Op basis van dit schema kunnen artsen/verpleegkundigen advies geven aan personen die in Nederland vleermuizen hanteren zoals vleermuisvrijwilligers en vleermuismedewerkers in de vleermuisopvang. Voor personen, waaronder laboratoriummedewerkers, die aan andere lyssavirussen werken dan EBLV-1/2, zoals het klassiek rabiësvirus, is dit schema niet van toepassing.



Opmerkingen bij het stroomschema:

1. Dit stroomschema is NIET bedoeld voor personen die onbemerkt kunnen worden blootgesteld aan andere lyssavirussen dan EBLV-1/2, zoals het klassiek rabiësvirus. Voor het pre-expositieprofylaxe beleid voor deze personen verwijzen wij naar de LCI-rabiësrichtlijn;
2. Het wordt aangeraden om in de periode voor de uitslag van de titerbepaling (4-6 weken) geen activiteiten met kans op onbemerkte blootstelling aan EBLV-1/2 te verrichten;
3. De periode van de titerbepaling van 4-6 weken na de primaire vaccinatieserie en na de booster is op basis van literatuur (1-4) en expert opinion;
4. Met non-responder bedoelen wij in dit schema iedereen met een titer $<1,0$ IE/ml, in tegenstelling tot de normaal gehanteerde titerwaarde van $<0,5$ IE/ml. Personen die non-responder zijn dienen, 1 tot maximaal 3 vaccinaties intramusculair, opnieuw toegediend te krijgen, bij voorkeur met het 'human diploïd cell vaccine' (HDCV) omdat deze een betere antistofresponse lijkt te geven (3);
5. De keuze voor de titer afkapwaarde van 2,5 IE/ml met bijbehorende periode van 5 jaar na dato titerbepaling is tot stand gekomen op basis van expert opinion en een beperkte wetenschappelijke onderbouwing (5). Echter, wetenschappelijk is er brede onderbouwing dat rabiës vaccins die op cellijnen gekweekt zijn (zogenoeten "cell culture rabiës vaccines"), allen de potentie hebben om een minimale titer van $>2,5$ IE/ml te geven (2, 6, 7);
6. Sommige vaccinatiecentra bieden in plaats van intramusculaire rabiës vaccinatie intradermale rabiës vaccinatie aan. De toedieningsvorm van vaccineren (intramusculair/intradermaal) geeft dezelfde vaccinveiligheid en immunogeniciteit indien correct toegediend (7). Het beïnvloedt het stroomschema dan niet. Indien iemand non-responder is, adviseren wij echter wel intramusculair opnieuw een volledige serie van drie vaccinaties te geven i.v.m. betrouwbaarheid van toediening.

Verder:

- ♦ Bij personen met een verminderd afweersysteem (bijvoorbeeld door bepaalde medicatie of ziekte) kan het rabiësvaccin mogelijk minder effectief zijn of tot minder lange bescherming leiden. Het stroomschema is bedoeld voor gezonde personen met continue of zeer frequente blootstelling in Nederland en andere [landen](#) waar alleen EBLV-1/2 onder bepaalde vleermuizen voorkomt. Bij hen is dan na blootstelling geen PEP geïndiceerd. Bij personen met een verminderde afweer, is er na blootstelling wel PEP geïndiceerd. Zij moeten dus geen activiteiten verrichten met kans op onbemerkte blootstelling.
- ♦ De diagnostische stappen en keuzes in het stroomschema gelden alleen wanneer de diagnostiek wordt uitgevoerd in een gecertificeerd laboratorium door middel van een virus neutralisatietest (e.g. RFFIT, FAVN) wordt gedaan. In Nederland is dit voor humane diagnostiek in het Erasmus MC, afdeling Viroscience of het Centraal Veterinair Instituut (CVI) van Wageningen UR in Lelystad. Indien diagnostiek in een niet gecertificeerd laboratorium heeft plaatsgevonden, of een anders soort diagnostiek is ingezet (bijv. ELISA), kunnen de stappen in het stroomschema niet toegepast worden en is iemand mogelijk niet voldoende beschermd.

Toelichting, achtergronden en onderbouwing

- Het stroomschema beschrijft een primaire vaccinatieserie met rabiësvaccins die op cellijnen gekweekt zijn (e.g. HDCV, PCECV), bestaande uit drie vaccinaties op dag 0, 7 en 28 (WHO-schema, www.who.int/rabies/human/sympt_pre_exp/en/), en 4-6 weken later een titerbepaling. WHO geeft aan dat antistof titers bij gezonde personen 14 dagen na de laatste vaccinatie meestal bereikt zijn (7). Het schema is bedoeld voor personen met een zeer frequente of continu risico op (veelal onbemerkte) blootstelling van EBLV-1/2. In de Arbowet wordt er geen onderscheid gemaakt tussen werknemers of vrijwilligers. Het schema is dan ook van toepassing op iedereen die voldoende aan bovengenoemde blootstellingscriteria. Voor personen die aan andere lyssavirussen werken dan EBLV-1/2, waaronder het klassiek rabiësvirus, is bovenstaand schema niet van toepassing.
- In Nederland prefereren we voor vleermuiswerkers vanwege hun veelal onbemerkte blootstelling een hogere titer afkapwaarde van 1,0 IE/ml in plaats van de afkapwaarde van 0,5 IE/ml als maat voor voldoende priming. Een afkapwaarde van >2,5 IE/ml geeft een zeer goede priming. Bij personen met een titer boven 1,0 IE/ml is postexpositie profylaxe na blootstelling dan niet meer geïndiceerd.
- De internationale afkapwaarde van 0,5 IE/ml is vrij arbitrair vastgesteld (2) en geldt als representatieve waarde waarboven er voldoende neutraliserende antistoffen geproduceerd zijn tegen het rabiësvirus (2, 3, 7, 8). De meeste internationale richtlijnen verwijzen naar deze waarde die wordt beschouwd als minimaal beschermende waarde (6, 7, 9-14).
- In Nederland zijn er twee rabiësvaccins geregistreerd voor intramusculaire (IM) toediening bij mensen:
 1. Rabiësvaccin Mérieux®: human diploïd cell vaccine (HDCV) door pasteur-Merieux
 2. Rabipur®: purified chicken embryo cell vaccine (PCECV) door Chiron.De vaccins zijn of op dierlijke (PCECV) of menselijke cellijnen (HDCV) gekweekt. Beide hebben de potentie om een minimale titer van 2,5 IE/ml te geven (2, 6, 7). Primaire vaccinatieseries met HDCV vaccins lijken een betere immuunrespons te geven en geven vaker hogere titers (3). Echter, de recent ontwikkelde vaccins gekweekt op kippenembryocellen (bijv. Rabipur®) of verocellen (bijv. Verorab®), meestal ook goedkoper, zijn qua veiligheid en effectiviteit vergelijkbaar met HDCV (7). Dit stroomschema is toepasbaar voor alle "cell culture rabiësvaccins".
- Bij een titer na de boostervaccinatie onder 1,0 IE/ml is het advies een booster te geven en jaarlijks een titerbepaling te laten doen. Wanneer de titer hoger is dan 1,0 IE/ml maar lager dan 2,5 IE/ml adviseren wij na 2 jaar opnieuw de titer te laten bepalen. Personen met een titer >2,5 IE/ml hoeven pas na 5 jaar opnieuw de titer te laten bepalen. Dit omdat zij een hogere uitgangswaarde hebben en bekend is dat titers na een booster 1 jaar na de primaire serie, slechts langzaam dalen in de tijd (5, 15, 16). Vanwege beperkte literatuuronderbouwing zijn bovengenoemde keuzes o.b.v. expert opinion en vooralsnog alleen voor onbemerkte blootstelling aan EBLV-1/2 door vleermuiscontacten in Nederland [pers communicatie Bart Kooi (CVI) en Peter Lina (Naturalis)].
- De reden waarom wij in Nederland voor risicogroepen zoals vleermuisvrijwilligers voor dit afwijkende beleid kiezen is dat deze groepen niet onbepaald toegang hebben tot financiële middelen om bij continu risico halfjaarlijks een titerbepaling te laten doen (17). Bovendien heeft overdracht van EBLV van een vleermuis naar een ander zoogdier, bijvoorbeeld de mens, zich in Europa slechts enkele malen voorgedaan en is het risico voor vleermuisvrijwilligers op een infectie met EBLV-1/2 in vergelijking met het klassiek rabiësvirus veel lager (2, 3, 7, 18). Door een afkapwaarde na boostering te kiezen welke hoger ligt dan de minimale grens van 0,5 IE/ml, hoeven vleermuiswerkers op deze manier minder vaak hun titer te laten bepalen.
- Het advies is om altijd 1 jaar na de primaire vaccinatieserie standaard een booster te geven (3, 8, 11, 19). Titers hebben de potentie om na een primaire vaccinatieserie met rabiësvaccins gekweekt op cellijnen, en 1 jaar later een booster (3), vrijwel altijd boven

de afkapwaarde van 1,0 IE/ml (19-21). Titers blijven vervolgens vrij stabiel over de tijd (5, 15, 16).

- Non-responders (<1,0 IE/ml) dienen, afhankelijk van de hoogte van de titer, 1 tot maximaal 3 vaccinaties opnieuw toegediend te krijgen. Bij voorkeur IM toediening boven intradermale (ID) toediening met het HDCV omdat dit vaccin een betere antistofrespons lijkt te geven [3]. Indien iemand non-responder blijft is het advies op individueel niveau een advies op maat te maken. Echter, non-response na rabiësvaccinatie komt erg weinig voor (22, 23)[pers communicatie Bart Kooi (CVI) en Peter Lina (Naturalis)].
- De toedieningsvormen van PrEP (IM vs. ID) lijken beiden voldoende vaccinveiligheid, immunogeniciteit en adequate immuunrespons te geven (7). De primaire serie voor IM en ID toediening bestaat uit drie vaccinaties (dag 0,7,21/28) (7).
- Het HDCV Mérieux rabiësvaccin wat in eerste instantie bedoeld is als bescherming tegen het klassiek rabiësvirus laat ook bescherming zien tegen andere lyssavirusvarianten waaronder EBLV-1/2 (24, 25).

Referenties:

1. Anderson LJ, Baer GM, Smith JS, Winkler WG, Holman RC. Rapid antibody response to human diploid rabies vaccine. *Am J Epidemiol.* 1981;113(3):270-5.
2. Plotkin SA OW, Offit PA. *Vaccines.* 6 ed: Elsevier Saunders; 2013. 1550 p.
3. Morris J, Crowcroft NS, Fooks AR, Brookes SM, Andrews N. Rabies antibody levels in bat handlers in the United Kingdom: immune response before and after purified chick embryo cell rabies booster vaccination. *Hum Vaccin.* 2007;3(5):165-70.
4. Anderson LJ, Sikes RK, Langkop CW, Mann JM, Smith JS, Winkler WG, et al. Postexposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *J Infect Dis.* 1980;142(2):133-8.
5. Wang XJ, Lang J, Tao XR, Shu JD, Le Mener V, Wood SC, et al. Immunogenicity and safety of purified Vero-cell rabies vaccine in severely rabies-exposed patients in China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000;31(2):287-94.
6. Manning SE RC, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, Meltzer MI, Dhankhar P, Vaidya SA, Jenkins SR, Sun B, Hull HF. Human Rabies Prevention --- United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. In: *Prevention CfDca*, editor. Atlanta, United States 2008. p. 1-28.
7. Organization WH. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record.* 2010(32):309-20.
8. Morris J, Crowcroft NS. Pre-exposure rabies booster vaccinations: a literature review. *Dev Biol (Basel).* 2006;125:205-15.
9. Organization WH. *Current strategies for human rabies pre and post-exposure prophylaxis.* Geneva, Switzerland 2010.
10. control NCFD. National Rabies Control Programme: National Guidelines on Rabies Prophylaxis. In: *Services DGoH*, editor. New Delhi, India 2015. p. 1-31.
11. Advice NCCfTH. LCR guideline on rabiëspreexposure. Amsterdam, The Netherlands 2011.
12. Centre for Infectious Diseases Control. Rabies guideline [in Dutch]. Bilthoven, The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment, 2011.
13. England PH. Green Book: Immunisation against infectious disease. In: *Health Do*, editor. London, United Kingdom 2012. p. 329-45.
14. Canada PHAo. Canadian Immunization Guide. In: *Vaccines I*, editor. Ottawa, Canada 2015.
15. Rodrigues FM, Mandke VB, Roumiantzeff M, Rao CV, Mehta JM, Pavri KM, et al. Persistence of rabies antibody 5 years after pre-exposure prophylaxis with human diploid cell antirabies vaccine and antibody response to a single booster dose. *Epidemiol Infect.* 1987;99(1):91-5.
16. Pengsaa K, Limkittikul K, Sabchareon A, Ariyasriwatana C, Chanthavanich P, Attanath P, et al. A three-year clinical study on immunogenicity, safety, and booster response of purified chick embryo

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