



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – RABIËS

BASISTEKST LCI 03.2016

VLAAMSE VERSIE: 06/2022

Versiebeheer

- Aanpassing van vaccinatieschema en indicaties voor toediening van immunoglobulines volgens aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad (februari 2019) en het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG, 2019)
- Juni 2022: aanvullingen volgens geactualiseerd document van ITG, september 2020: postexposure schema voor immuungedeprimeerden, details over indicaties voor antilichaambepaling na PrEP, toevoeging overzicht rabiës PEP-schema bij patiënt zonder PrEP, toevoeging behandeling bij apenbeet, toevoeging van indicaties en aanvraag voor rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT)

Inhoudstafel

1.	ALGEMEEN	4
2.	ZIEKTE	4
2.1	De verwekker	4
2.2	Pathogenese	5
2.3	Incubatieperiode	5
2.4	Ziekteverschijnselen	5
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	7
2.6	Natuurlijke Immuniteit	7
3.	DIAGNOSTIEK	7
3.1	Microbiologische diagnostiek	7
3.1.1	Directe diagnostiek	7
3.1.2	Indirecte diagnostiek	7
3.2	Niet-microbiologische diagnostiek	8
4.	BESMETTING	8
4.1	Reservoir	8
4.2	Besmettingsweg	9
4.3	Besmettelijke periode van dieren	9
4.4	Besmettelijkheid	9
5.	DESINFECTIE	10
6.	VERSPREIDING	10
6.1	Verhoogde kans op infectie	10
6.2	Verspreiding in de wereld	11
6.3	Voorkomen in België	11
7.	BEHANDELING	11
8.	PRIMAIRE PREVENTIE	12
8.1	Pre-expositievaccinatie	12
8.2	Algemene preventieve maatregelen	14
8.3	Maatregelen in het kader van werkactiviteiten	14
9.	MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL	15
9.1	Een humaan geval van rabies	15
9.1.1	Bronopsporing	15
9.1.2	Contactonderzoek	15
9.1.3	Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten	16
9.1.4	Profylaxe voor contacten	21
9.1.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	22
9.2	Een geval van rabiës bij een dier	22
9.2.1	Bronopsporing	22

9.2.2	Contactonderzoek	22
9.2.3	Maatregelen ten aanzien van het dier en zijn contacten	22
9.2.4	Profylaxe	23
10.	OVERIGE ACTIVITEITEN	23
10.1	Meldingsplicht	23
10.2	Inschakelen van andere instanties	23
10.3	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	24
10.4	Literatuur	24

1. ALGEMEEN

Deze richtlijn heeft betrekking op infecties veroorzaakt door het rabiësvirus (Lyssavirus genotype 1 - zie paragraaf 2.1). Infecties door andere lyssavirussen veroorzaken voor zover bekend bij de mens een soortgelijk klinisch beeld. Van de andere lyssavirussen is veel minder tot vrijwel niets bekend. Alle informatie in de richtlijn betreft genotype 1 tenzij anders vermeld, of is gespecificeerd voor andere genotypen.

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 v.Chr. door Demokritos. In de vierde eeuw v.Chr. 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 blootgesteld), 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 [Ste91].

2. ZIEKTE

2.1 DE 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 batvirus 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:

Genotype	Naam	Reservoir
1	rabiësvirus (RABV)	carnivoren en vleermuizen
2	Lagos-bat virus	vleermuizen
3	Mokola virus	spitsmuizen en knaagdieren
4	Duvenhage virus	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 en Bokeloh bat lyssavirus. Er is bij deze virussen nog weinig of niets bekend over eventuele pathogeniteit voor de mens.

2.2 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 [Bae72]. 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 [Laf05]. Hoe het virus bij oppervlakkige inoculatie (kras, krab) het zenuwstelsel bereikt, is niet duidelijk (daar bevinden zich geen motorische eindplaten) [Jac07].

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 [Die91]. Het virus kan ook worden gevonden in een scala aan andere organen, zoals de retina, de cornea, vrije sensorische zenuweinden in haarfollikels, het bijniermerg, de lever, de pancreas, neurale ganglia in de borst- en de buikholte, de hartspier, de skeletspier. [War04, Hem11] 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.

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode bij de mens bedraagt meestal 20 tot 90 dagen. Kortere incubatietijden tot 12 dagen zijn beschreven [Fis91; And84a]. In 15% van de gevallen is de incubatietijd langer dan 90 dagen en bij minder dan 1% langer dan een jaar [Fis91]. 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 [Smi91].

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:

- > 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 [Fis93].

2.4 ZIEKTEVERSCIJNSELEN

Mens

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 verloopvormen kan worden ingedeeld: rabiës furiosa (80%) en rabiës paralytica (20%). Patiënten met de eerste vorm vertonen symptomen van hyperactiviteitkrampen en hydrofobie (krampen in de slikspieren 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 ademhalingsspieren. 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 elf personen beschreven met klinische verschijnselen passend bij rabiësinfectie die de ziekte overleefd hebben [de Souza et al, 2014]. Zij waren allen vooraf niet of onvoldoende gevaccineerd.

Zoönosen

Rabiësvirus is geïsoleerd bij vertegenwoordigers van nagenoeg alle zoogdierorden [Rup02]. Het klinisch verloop wordt bij dieren ingedeeld in 3 stadia:

- > een *prodromaal stadium*, waarin de dieren aspecifieke gedragsveranderingen vertonen: niet eten of drinken, afzondering.
- > een *excitatiestadium* waarin dieren agressief, overactief, snel geagiteerd worden en gaan zwerven. Dit stadium kan ontbreken of overgaan in het paralytische stadium.
- > in het *paralytische stadium* raken de kaak- en keelspiers 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 twee verloopsvormen optreden [Rup14]:

- > *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*: Deze vorm 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 [Fek83, Msh13]. Hond, kat en fret kunnen al virus uitscheiden, voordat klinische symptomen optreden [Nat11].

Een beschrijving van de symptomen van rabiës bij vleermuizen is te vinden in het vrij toegankelijke Rabies Bulletin Europe [Bru03].

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

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

2.6 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 paragraaf 8 en 9.

3. DIAGNOSTIEK

3.1 MICROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Een laboratoriumdiagnose van een verdachte humane casus van hondsdoelheid (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 rabiës 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.

3.1.1 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 nekheid (haargrens), speeksel en 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 hersenenbiopten (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.

3.1.2 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. Achttienveertig uur na de beet infecteert rabiësvirus de perifere zenuw en wordt via het zenuwstelsel het ruggenmerg en uiteindelijk het hersenweefsel bereikt (er is geen viremie). Op het moment dat het virus het centraal zenuwstelsel (CZS) bereikt, ontstaan de klachten en is er meestal al irreversibele schade aangericht aan het CZS. De hypothese is dat als er tijdens rabiësvirusinfectie al antistoffen worden aangemaakt, dit te laat in het beloop van de ziekte zal zijn om hier nog baat bij te hebben. Toch worden antistoffen bij een bevestigde rabiës patiënt 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).

Het Nationaal Referentiecentrum (NRC) voor rabiës in België is:

Sciensano

Engelandstraat 642

1180 Brussel

T 02 373 31 11

E: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/rabies_virus/default.aspx

Email: bernard.brochier@sciensano.be, steven.vangucht@sciensano.be

De volgende testen worden er uitgevoerd:

- > Seroneutralisatietest bij rabiës virus
- > Detectie van het nucleocapsid antigen bij rabiës virus
- > Detectie van RNA en genotypering van rabiës virus

3.2 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 [Hem11].

4. BESMETTING

4.1 RESERVOIR

Het reservoir van het klassieke rabiësvirus bestaat uit tamme en wilde vleeseters, zoals vossen, de hond (de bron van het merendeel van de humane rabiësinfecties), de kat, de wasbeer, stinkdieren, de wasbeerhond, hyena's, enz. Daarnaast is een groot aantal vleermuissoorten reservoir van lyssavirussen. 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 het 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 virusreplicatie in een heterologe gastheer minder efficiënt verloopt waardoor secundaire transmissie door die heterologe gastheer wordt bemoeilijkt. Bij blootstelling aan een mogelijk rabide dead end host zijn maatregelen uiteraard wél nodig [Mol14].

Rabiës bij dieren in België:

In België komt rabiës alleen voor bij vleermuizen en uitzonderlijk bij (illegaal) geïmporteerde zoogdieren. Er werd in 2016 in België een vleermuis aangetroffen in de omgeving van Bertrix, die besmet was met rabiës.

Sinds 1922 werden enkel nog geïmporteerde gevallen vastgesteld bij de mens.

Sinds juli 2001 is België officieel vrij van klassieke rabiës bij landdieren, zoals verklaard door de Wereldorganisatie voor Diergezondheid (OIE).

4.2 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 ca. 20%. Over het risico op rabiës na een krab of anderszins is zeer weinig bekend. Door likken kan bij het dier speeksel op de poten terecht komen. Daarnaast zijn twee gevallen van rabiës beschreven bij mensen die grotten hebben bezocht waarin zich grote aantallen vleermuizen ophielden [Con62]. 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 [Sri05; Woh11; Mai10]. Rabiësvirus kan ook via aerosolen verspreid worden, maar deze transmissieweg lijkt een ondergeschikte rol te spelen: 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 [CDC72, CDC77a, CDC77b].

De kans op besmetting als gevolg van contact met bloed, urine of feces van een mens of dier met rabiës is verwaarloosbaar klein. In een kleine studie bleek het niet mogelijk om zenuwcellen te infecteren met ongecentrifugeerde urine van een rabide dier [Sit03]. Besproeid worden door een rabide stinkdier vormt evenmin een risico [Ont10]. Transmissie via melk of voedsel na voldoende verhitting of pasteuriseren is 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 [And84b].

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 [Hel87].

4.3 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 [Ach03].

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 [Vau63].

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.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Het rabiësvirus is 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 (bijv. 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 [Ani11]. In twee studies is een besmettelijke periode van ten minste 22 dagen [Sch83] resp. tot 90 dagen [May07] beschreven.

5. DESINFECTIE

(zie Richtlijn Reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg-Standaardmethoden)

Oppervlakken:	standaardmethode 2.1
Instrumenten:	standaardmethode 2.2
Textiel:	niet van toepassing
Intacte huid:	Na contact met een (vermoedelijk) rabide dier moet de intacte huid en omgeving ervan worden gespoeld en zo mogelijk geborsteld met water en zeep. Daarna vindt desinfectie van de huid plaats met alcohol 70%, betadinejodium 10% of een 1% povidon-jodium-oplossing. Hierbij dienen handschoenen gedragen te worden. De lipide-envelop van het virus is niet bestand tegen lage pH, zeep, hoge en lage temperatuur.
Niet-intacte huid:	Na een beet moeten de wond en omgeving ervan worden gespoeld en zo mogelijk uitgeborsteld met water en zeep. Daarna vindt desinfectie van de wond plaats met alcohol 70%, betadinejodium 10% of een 1% povidon-jodium-oplossing. Hierbij dienen handschoenen gedragen te worden. De lipide-envelop van het virus is niet bestand tegen lage pH, zeep, hoge en lage temperatuur.
Handen:	standaardmethode 2.4.3.

6. VERSPREIDING

6.1 VERHOOGDE KANS OP INFECTIE

België

Risicogroepen uit de algemene populatie

Personen die onbedoeld (bijv. vinden van een zieke of dode vleermuis, of een vleermuis vliegt een huis binnen) of voortvloeiend uit een hobby in contact komen met vleermuizen.

Een andere mogelijke bron is een (illegaal) geïmporteerd huisdier dat na aankomst rabide blijkt te zijn.

Beroepsgerelateerde risicogroepen

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
- > overige: medewerkers in een dierenasiel, jachtopzieners, boswachters, biologen, jagers, speleologen, dierenartsen (bijv. FAVV), enz.

Buitenland

Risicogroepen uit de algemene populatie

Het risico voor reizigers (toeristen en expats) op een beet door een dier bedraagt in het algemeen gemiddeld 0,4% per maand verblijf in een land met endemische rabiës [Gau12]. Via de website van de WGO (<http://www.who.int/ith/en/>; zie onder rabiës) is informatie beschikbaar over het vóórkomen van rabiës.

Beroepsgerelateerde risicogroepen

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.

6.2 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 WGO websit ([E: http://www.who.int/ith/en/](http://www.who.int/ith/en/) zie onder rabiës) of via de WAHIS-website van de OIE (World Organization for Animal Health): [E: https://wahis.woah.org/#/analytics](https://wahis.woah.org/#/analytics)

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.

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Sinds 1922 werden enkel nog geïmporteerde gevallen vastgesteld bij de mens. Sinds juli 2001 is België officieel vrij van klassieke rabiës bij landdieren, zoals verklaard door de Wereldorganisatie voor Diergezondheid (OIE).

In 2011 werden bij 544 wilde dieren en huisdieren de hersenen onderzocht. Hoewel het een passieve surveillance betrof, waren alle stalen negatief voor rabiës (immunofluorescentie en viruskweek). Het betrof ook wilde dieren, die gedood werden omdat ze ziek leken of agressief gedrag vertoonden. Voordien kwam rabiës voor onder vossen beneden de Sambre en de Maas in de Ardennen. In 2006 is een seroprevalentiestudie gedaan naar het voorkomen van EBLV-1 en 2. Antistoffen tegen EBLV-1 werd gevonden in 9 van de 58 gevangen vleermuizen in het zuiden van België. Geen van de vleermuizen had antistoffen tegen EBLV-2.

In 2016 werd bij een vleermuis die een wandelaar gebeten had in het Zuiden van België het EBLV-1 vastgesteld ([E: https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/flash201611.pdf](https://www.wiv-isp.be/matra/PDFs/flash201611.pdf)).

7. 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 [Wil05; Med05]. Herhaling van deze behandeling bij andere patiënten had tot nu toe geen succes [McD08]. 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 [Jac14].

De wonde behandelen:

- > De laesie zorgvuldig reinigen (hoe oppervlakkig of klein deze ook is): met water en zeep (daar het virus zeer gevoelig is aan detergenten) – 15 minuten overvloedig spoelen.
- > (Debridement van de laesie en) zorgvuldig desinfecteren (producten van het type Joodpovidon).
- > Indien mogelijk de hechting van de laesie uitstellen.
- > Herhaling tetanusvaccin en antibiotica (type amoxicilline-clavulaanzuur) indien nodig.
- > Bij apenbeten (risico herpesvirus B bij makaken) start antivirale therapie (valacyclovir 5x 800 mg per dag gedurende zeven tot veertien dagen).

- > Geen indicatie voor bijzondere hygiënische maatregelen bij de verzorging van de patiënt tijdens de incubatieperiode.

Voor details over post-expositie profylaxe tegen rabiës, zie hoofdstuk 9.1.3.

8. PRIMAIRE PREVENTIE

8.1 PRE-EXPOSITIEVACCINATIE

Doel

Pre-expositievaccinatie kan om twee verschillende redenen worden geadviseerd:

1. Bescherming tegen ongemerkte blootstelling.
2. Het vereenvoudigen van de postexpositiebehandeling: na pre-expositievaccinatie hoeft, ongeacht het tijdstip van vaccinatie, geen menselijk anti-rabiës immunoglobuline (MARIG) meer te worden toegediend en kan worden volstaan met de toediening van 2 vaccinaties, omdat door de boosterrespons snelle productie van antistoffen optreedt. Het 'immuungeheugen' of de 'boostability' is levenslang, ook al is de antistoftiter negatief (geworden).

Effect

De productie van neutraliserende antistoffen begint doorgaans na zo'n 7 dagen (Khawpod et al, 1996; Naraporn et al, 1999; Wang et al, 2000; Rodrigues et al, 1987; Strady et al, 1998; Brookes et al, 2006; Brookes et al, 2005).

Schema's

Twee vaccins zijn geregistreerd in België en zijn verkrijgbaar via reiscentra of in de apotheek : Rabipur® en HDCV Rabies®, zie E: <http://www.bcfi.be/nl/chapters/13?frag=11254>
In België is er dikwijls een stockbreuk van vaccins.

- > De basisimmunisatie bestaat uit 2 keer een injectie van 1 ml intramusculair op dag 0 en 7 ([Advies Hoge Gezondheidsraad, 2019](#)). Ook bij kleine kinderen heeft intramusculaire toediening de voorkeur. Eens men in het kader van reizigersgeneeskunde een volledige basisvaccinatie gekregen heeft tijdens twee visites, is er een levenslang immunologisch geheugen en zijn verdere rappelineringen voor toeristen en expats niet nodig.
- > Een alternatief is intracutane vaccinatie (off-label): 2 simultane inentingen van 0,1 ml op dag 0 en 7, op twee verschillende sites (vb. 1 injectie in de anterior zijde van beide voorarmen), <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/WHO-ID-rabies.pdf>). De kosten van vaccinatie zijn dan lager, maar de vaccinerende instantie moet de techniek wel goed beheersen. Een inadequate vaccinatietechniek kan leiden tot een verminderde of zelfs afwezige immuunrespons. 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 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 papet van 4 tot 8 mm moet zichtbaar zijn na injectie anders nieuwe ID injectie te voorzien;

- > Het 'last minute schema' komt overeen met het basisschema (dag 0 en dag X) ID of IM, waarbij dag X ongelimiteerd kan worden uitgesteld (na terugkeer in het land of bij vertrek voor de volgende reis). Indien dit gaat over een ID toediening dan wordt er een dubbele dosis (2x0,1 ml) toegediend op tijdstip X, zie [advies Hoge Gezondheidsraad februari 2019](#).
- > Het schema bij immuunsuppressie bestaat uit 3 inentingen op dag 0, 7 en 28. In deze specifieke populatie wordt een controle van de antistoftiter aangeraden.

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 opnieuw gevaccineerden 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.

Werknemers (óók vrijwilligers!) die regelmatig met vleermuizen in contact kunnen komen, zoals vleermuisonderzoekers (in laboratoria) en vleermuisverzorgers in dierentuinen, komen in aanmerkingen voor vaccinatie. Vrijwilligers die deelnemen aan vleermuiswerkgroepen dienen ook een vaccinatie te krijgen. De overige beroepen benoemd in paragraaf 6.1 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.

Titerbepaling en revaccinatie

Eens men in het kader van reizigersgeneeskunde een volledige basisvaccinatie gekregen heeft, zijn verdere rappelineringen 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'.

Een controle van de antistoffenaanmaak is 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). (HGR 2019)

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. Indien neutraliserende antistoffen worden bepaald om de vaccinatierespons te monitoren, dan hanteert de WHO 0.5 IU/ml als beschermende cutoff. Er worden twee assays door de WHO en de Wereldorganisatie voor Diergezondheid (OIE) geaccepteerd om neutraliserende antilichamen te bepalen tegen rabiës: de Fluorescent Antibody Virus Neutralization (FAVN) test en de Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT).

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

In België 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.

Rabiësvaccinatie voor huisdieren is in België 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 in België 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 titer één maand na de vaccinatie en ten minste 3 maanden voor vertrek naar België. 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.

Wanneer huisdieren worden meegenomen naar het buitenland (ook naar buurlanden zoals Nederland) is rabiësvaccinatie van die dieren ook verplicht. De formeel erkende geldigheidsduur van deze vaccinatie kan per land verschillen.

8.3 MAATREGELEN IN HET KADER VAN WERKACTIVITEITEN

Werkactiviteiten met vleermuizen

Het vangen van levende vleermuizen en het ophalen van dode vleermuizen moet door deskundigen gedaan worden.

Werkactiviteiten met verdachte dieren anders dan vleermuizen

België 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 rabiëssurveillance kunnen, uitsluitend in overleg met FAVV, dieren op rabiës worden onderzocht bij het Sciensano.

Werkactiviteiten 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 een bijlage van Europese richtlijn 2000/54/EG L 262/21.

Werkactiviteiten 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. 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.

9. MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL

9.1 EEN HUMAAN GEVAL VAN RABIES

De te volgen procedure (versie 2019) bij een mogelijke blootstelling aan rabiës kan geraadpleegd worden via: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/advies_9499_fiche_rabies_hgr_2019.pdf

Voor meer details, zie [pep-rabies-nl.pdf \(wanda.be\)](#) (versie september 2020)

9.1.1 Bronopsporing

Bronopsporing moet altijd gebeuren, in verband met de mogelijkheid van blootstelling van derden in België. Uitvoering door de teams infectieziektebestrijding van Zorg en Gezondheid in samenwerking met het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV).

In samenspraak met het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen (FAVV) worden vleermuizen op rabiës onderzocht door het Nationaal Referentiecentrum Rabiës van Sciensano. Ook bij verdenking van rabiës bij andere dieren dan vleermuizen wordt het onderzoek door het NRC Rabiës uitgevoerd in overleg met het FAVV. Onderzoek van landbouwhuisdieren en honden en katten vindt plaats op grond van het Wildziektendecreet. Op basis van deze wet worden verdachte dieren op rabiës onderzocht. In het kader van het brononderzoek nagaan of:

- > de mens is gebeten;
- > ander direct contact tussen mens en verdachte rabide dieren heeft plaatsgevonden (handcontact);
- > dieren elkaar hebben gebeten (vleermuizen moeten altijd als hoog risico worden beschouwd);
- > andere directe contacten tussen dieren onderling hebben plaatsgevonden.

9.1.2 Contactonderzoek

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

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 post-expositiebehandeling in aanmerking.

Gegevensverzameling/registratie bij evaluatie van blootstelling:

Gekend en gevaccineerd huisdier: geen risico.

De volgende gegevens dienen achterhaald te worden in andere situaties:

Bron:

- > Contactdatum/-data
- > Diersoort
- > Vaccinatiestatus dier (bij honden en katten)
- > Aard contact (slijmvlies, huid penetrerend)
- > De vindplaats van het dier
- > Gedrag dier
- > Dier nog beschikbaar voor observatie/test

Blootgestelde:

- > Aard verwonding: soort (bijvoorbeeld snij- of bijtwond) plaats op het lichaam, eenvoudig/meervoudig, ernst (oppervlakkig, diep)
- > Aard van het contact: contact met speeksel, gedrag van het dier.
- > Plaats/land waar risicocontact heeft plaatsgevonden: België of het buitenland of geïmporteerd dier, zie [risico per land](#)
- > Periode verblijf buitenland
- > Gezondheidstoestand van de patiënt : vaccinatiestatus (bv. : pre-expositievaccinatie, tetanus), immunodeficiëntie, plaats van de laesies, type van laesie, voorafgaande zorgen, ...
- > Gewicht

Contacten:

- > Naam, adres en woonplaats van derden die mogelijk direct contact met het verdachte c.q. rabide dier hebben gehad

Tabel: Categorie van blootstelling

Categorie I	Tactiel contact (aaien) of voeren van het dier. Likken van de intacte huid. Met andere woorden: geen blootstelling.
Categorie II	Knagen aan de onbedekte en oorspronkelijk intacte huid. Oppervlakkige laesies van krabben of schaafwonden, zonder bloeding. Likken van niet-intacte huid.
Categorie III	Enkelvoudige of meervoudige beten of krabben die door de dermis gaan. Contact van de slijmvliesen via het speeksel na likken. Likken van een geërodeerde huid. (Mogelijke) krabsetsels en beten van vleermuizen: vaak geen zichtbare laesie of het gevoel van een beet.

Bron: WHO ([pep-rabies-nl.pdf \(wanda.be\)](#))

9.1.3 Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten

Keuze van het de post-expositie profylaxe (PEP) tegen rabiës

Zie [pep-rabies-nl.pdf \(wanda.be\)](#) 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:
 - o 03/247.66.66 of 03/247 64 05 of 03/247 64 65
 - o 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.
- > Nationaal referentielaboratorium voor rabiës, Sciensano: 02/373 31 11
- > Rabiës is een meldingsplichtige infectieziekte. In geval van een verdacht dier (geïmporteerd dier of vleermuis) of indien de patiënt symptomen ontwikkelt passend bij rabiës informeert de behandelende arts onmiddellijk de [arts infectieziektebestrijding](#), zodat de nodige maatregelen en analyses kunnen worden genomen via FAVV, ITG en Sciensano.

We onderscheiden de volgende groepen van dieren met een verhoogd risico op rabiës:

- > Wilde landzoogdieren (zoals vos, wolf, aap, wasbeer ...) in endemische gebieden of met verdachte symptomen in niet-endemische gebieden.
Bij apen is het risico op rabiëstransmissie relatief laag, maar niet onbestaande.
- > Hond, kat, fret in endemische gebieden, met verdachte symptomen in niet-endemische gebieden, of geïmporteerd uit endemische gebieden.
- > Vleermuis uit endemische en niet-endemische landen.
- > Knaagdieren houden in principe zo goed als geen risico in.

Menselijk anti-rabiës immunoglobulines (MARIG) is niet meer nodig bij risicocontacten met apen (zelfs bij categorie III) en bij slijmvliescontact met speeksel van mogelijk rabide dieren, zonder wonde. Er wordt in deze gevallen enkel actieve immunisatie gestart naast adequate wondverzorging. (ITG 2019, <https://www.itg.be/N/Artikel/nieuw-beleid-postexpositieprofylaxe-rabies-pep-in-belgie>)

De MARIG wordt niet vergoed, post-expositie vaccinatie gedeeltelijk.

Timing van behandeling :

De ideale toediening van de PEP is:

- > Vaccinatie binnen de 24u,
- > 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 (behalve bij slijmvliescontact met speeksel van mogelijk rabide dieren zonder wonde en bij contact met apen) tevens menselijk anti-rabiës immunoglobuline (MARIG) of equine rabiës immunoglobuline (ERIG) te worden gegeven.
- > MARIG binnen de 48 uur en ten laatste binnen de 7 dagen na aanvang van de post-expositievaccinatie. Het toedienen van deze specifieke immunoglobulinen heeft geen zin meer vanaf de achtste dag na het starten van de vaccinatie. Toediening van MARIG na deze termijn kan interfereren met de antistofproductie na vaccinatie, wat niet gewenst is. Bovendien zijn bij vrijwel iedereen 7 dagen na starten van de vaccinatie beschermende antistoffen aantoonbaar (CDC, FDA, WHO). Opmerking: Er is echter geen wetenschappelijke grond gevonden voor een termijn na het contact met een mogelijk rabide dier waarbinnen toediening van MARIG of ERIG nog zinvol is. Indien binnen deze tijdspanne geen medische behandeling werd gegeven, kan de behandeling toch worden uitgevoerd tot een jaar na de blootstelling aan het risico.

Post-exposure-profylaxe (PEP) schema's

- > Post-exposure-profylaxie (PEP) bij een vooraf gevaccineerd persoon (vaccinatie volledig)
- 2 vaccins IM, op dag 0 en op dag 3, telkens 1 dosis, geen MARIG;
 - 4 vaccins ID, op dag 0, 4 inenting 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.deltoideus), geen MARIG.

- > Post-exposure-profylaxie (PEP) bij een voorheen ongevaccineerd persoon (geen volledige vaccinatie vooraf):
 - Schema met 4 vaccins IM op dag 0 (2x), dag 7 en dag 21 met een controle van de antistoffentiter 10 dagen via rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) na het beëindigen van het schema (dus vanaf dag 31) bij kwetsbare patiënten (kinderen, ouderen, chronische ziekte,...) of wanneer vaccinatie werd gestart in het buitenland van onzekere kwaliteit. 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**.
 - RFFIT-test wordt in een droge tube afgenomen en doorgestuurd naar het nationaal refentiecentrum (NRC, Sciensano) via uw laboratorium. De analyse gebeurt op kosten van het NRC (enkel voor PEP-indicaties): gebruik het aanvraagformulier, https://nrchm.wiv-isp.be/fr/centres_ref_lab/rabies_virus/default.aspx en bijlage [pep-rabies-nl.pdf \(wanda.be\)](#)

De laboresultaten dienen als volgt geïnterpreteerd:

 - > Na PEP dient de serologische respons meer te zijn dan een RFFIT > 3.0 IU/ml
 - > RFFIT-waarden meer dan 5.0 IU/ml dienen nagestreefd te worden bij contact met vleermuizen en bij immuungecompromiteerde patiënt.

- > Post-exposure-profylaxe (PEP) bij immuungecompromiteerde patiënten dienen na een risico van categorie II of III steeds een rabiës-PEP-schema 3 met immuunglobulines te krijgen, ongeacht of ze reeds gevaccineerd werden (PrEP) of niet. Uitzondering: dier uit een niet-endemisch gebied en geen verdachte symptomen. Er dient best overlegd te worden met een arts van het ITG.

Overzicht Rabiës PEP-schema's

REEDS PRE-EXPOSITIEVACCINATIE (PREP) GEKREGEN								
SCHEMA 1								
	D0	D3	D7	D14	D21	D28	D+10	
2 vaccins / 2 visits Rabiës-PEP	1 x 	1 x 					Geen RFFIT	Contactcategorie II en III (zie tabel)
4 vaccins / 1 visit	 4x							
GEEN PRE-EXPOSITIEVACCINATIE (PREP) GEKREGEN IN DE VOORGESCHIEDENIS								
SCHEMA 2								
	D0	D3	D7	D14	D21	D28	D+10	
4 vaccins / 3 visits Rabiës-PEP Zonder MARIG	2 x 		1 x 		1 x 		Geen RFFIT*	Contactcategorie II Categorie III bij apen (zie tabel)
SCHEMA 3								
	D0	D3	D7	D14	D21	D28	D+10	
5 vaccins / 5 visits Rabiës-PEP + MARIG + RFFIT	1 x  + MARIG 	1 x 	1 x 	1 x 		1 x 	RFFIT  Dag 38	Contactcategorie III Contact met vleermuis Immuunsuppressie (zie tabel) Resultaat RFFIT > 3.0 IU/ml Resultaat RFFIT > 5.0 IU/ml (bij vleermuis of immuunsuppressie)

LEGENDE

-  1 injectie 1.0 mL intramusculair
-  1 injectie 0.1 mL intradermaal
-  MARIG-injectie met immunoglobulines
-  RFFIT-bloedname

* Uitzondering: bij fragiele patiënten (kinderen, ouderen, chronische ziekten...) of wanneer vaccinatie werd gestart in het buitenland van onzekere kwaliteit

Keuze van rabiës-PEP-schema bij een patiënt zonder PrEP

KEUZE VAN RABIËS-PEP-SCHEMA BIJ EEN PATIËNT ZONDER PRE-EXPOSITIEVACCINATIE			
DIER	REGIO	TYPE VAN CONTACT	SCHEMA BEHANDELING
Alle dieren <i>Voor vleermuizen, zie de lager in deze tabel.</i>	Alle landen	Categorie I	Geen rabiës-PEP
Knaagdieren, konijnen, hazen, andere dieren dan zoogdieren	Alle landen	Categorie II, III	Geen rabiës-PEP
Wilde landzoogdieren zoals vos, wolf, aap, wasbeer ... <i>Voor vleermuizen, zie de lager in deze tabel.</i>	NIET-ENDEMISCH: West-Europa, Australië ...	Categorie II, III	Geen rabiës-PEP
	NIET-ENDEMISCH: Verdachte symptomen bij landzoogdieren	Categorie II, III	Overweeg rabies-PEP
	ENDEMISCH: (landenlijst) Oost-Europa, Afrika, Azië, Noord-, Centraal- en Zuid-Amerika	Categorie II Categorie III bij aap	Rabiës-PEP-schema 2: Vier vaccindoses: Dag 0 (2x), 7, 21
		Categorie III (behalve bij aap)	Rabiës-PEP-schema 3: Vijf vaccindoses: Dag 0, 3, 7, 14, 28 + MARIG Dag 0 20 IE/kg #
Hond, kat, fret	NIET-ENDEMISCH: West-Europa, Australië ...	Categorie II, III	Geen rabiës-PEP
	NIET-ENDEMISCH: verdachte symptomen	Categorie II, III	Overweeg rabies-PEP
	NIET-ENDEMISCH MAAR DIER GEÏMPOORTEERD in de voorbij 12 maanden en waarvan de vaccinatiestatus ongekend is	Categorie II	Rabiës-PEP-schema 2: 4 vaccindoses: Dag 0 (2x), 7, 21
		Categorie III	Rabiës-PEP-schema 3: Vijf vaccindoses: Dag 0, 3, 7, 14, 28 + MARIG D0 20 IE/kg #
	ENDEMISCH: (landenlijst) Oost-Europa, Afrika, Azië, Noord-, Centraal- en Zuid- Amerika.	Categorie II	Rabiës-PEP-schema 2: Vier vaccindoses: Dag 0 (2x), 7, 21
		Categorie III	Rabiës-PEP-schema 3: Vijf vaccindoses: Dag 0, 3, 7, 14, 28 + MARIG D0 20 IE/kg #
Vleermuis Indien de vleermuis beschikbaar is, contacteer het Rabiëslaboratorium	Alle landen	Krab, beet of mogelijke beet: altijd categorie III	Rabiës-PEP-schema 3: Vijf vaccindoses: D0, 3, 7, 14, 28 + MARIG 20 IE/kg #

MARIG Menselijk anti-rabiës-immunoglobulines

RFFIT: neutraliserende antistoffen: rapid fluorescent focus inhibition test

Vaccinatieschema (schema 2, schema 3 of ander) zonder MARIG afwerken indien PEP met vaccins reeds gestart werd meer dan 7 dagen geleden

MARIG

Type:

Op dit moment is enkel BERIRAB® (Behring) beschikbaar in ampullen van 2 en 5 milliliter aan een kostprijs van ongeveer 110 €/ml.

Ampul van 2 milliliter, 300 IE/ampul

Ampul van 5 milliliter, 750 IE/ampul

Beschikbaarheid Immunoglobulines tegen rabiës zijn levensnoodzakelijke specialiteiten die niet geregistreerd zijn in België en vereisen een nominatieve licentie waarover de UZA-apotheek beschikt vanaf juni 2017. Deze immunoglobulines zijn sinds juli 2017 volledig terugbetaald (categorie A) na handtekening van een arts verbonden aan het Rabiësreferentiecentrum (ITG). Immunoglobulines kunnen enkel toegediend worden in het ITG te Antwerpen (tijdens de werkuren). Na de werkuren en tijdens de weekend bestaat er de mogelijkheid om deze immunoglobulines toegediend te krijgen via de spoedgevallendienst van het UZA waar ITG- en UZA-artsen samen de wacht infectieziekten verzekeren

Bewaring en transport :

Indien het transport < 3 uur, is kamertemperatuur tijdens het transport aanvaardbaar. Indien niet, transport bij gekoelde temperatuur (2°C tot 8°C).

De MARIG hebben een vervaldatum > 24 maanden en moeten bewaard worden in een koelkast (2°C tot 8 °C).

Plaats van injectie:

De immunoglobulinen worden zo snel mogelijk na de besmetting toegediend, een zo groot mogelijke hoeveelheid wordt toegediend via een diepe lokale injectie in en rond de beet met als doel het virus lokaal te neutraliseren.

Dosering : 20 IE/kg

Aangezien er geen intramusculaire toediening meer wordt aanbevolen van MARIG, maar dat MARIG enkel rondom of in de wonde wordt toegediend is er een wijziging in de berekening van de [benodigde hoeveelheid MARIG](#). De maximum dosis blijft 20 IE/kg, maar afhankelijk van de anatomische locatie(s) van de verwonding en de grootte van de laesie(s) kunnen er aanpassingen gebeuren. Zo leidt een kras of beet van een vleermuis of een oppervlakkige kattenkrab bijna altijd tot kleine verwondingen (2 ml MARIG), in tegenstelling tot een volle transdermale beet van een hond in een been waarbij de maximale dosering (op basis van lichaamsgewicht) toegediend kan worden. Bij meerdere bijtonden door een hond kan verdunning met fysiologisch zout nodig zijn om alle wonden te kunnen infiltreren met MARIG.

Het product moet tot kamertemperatuur worden opgewarmd en langzaam worden geïnjecteerd.

Als mogelijke besmetting in het buitenland plaatsvindt, is behandeling in een ziekenhuis met voldoende expertise op dit gebied noodzakelijk. De beschikbaarheid van MARIG buiten de westerse wereld is echter zeer gering. Wel is er soms gezuiverd paardenserum (paarden antirabiës-immunoglobuline, PARIG) beschikbaar. Is er geen MARIG (of PARIG) aanwezig, dan moet men zo snel mogelijk naar een plaats reizen waar dit wel beschikbaar is.

Betrouwbare vaccins voor actieve immunisatie zijn soms beter beschikbaar. Zij worden wegens schaarste vaak intracutaan toegepast.

Besmettelijkheid

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

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 (<https://www.rivm.nl/documenten/wip-richtlijn-contactisolatie-zkh>). Standaard hygiënemaatregelen minimaliseren het risico op blootstelling.

9.1.4 Profylaxe voor contacten

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.

9.1.5 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.

9.2 EEN GEVAL VAN RABIËS BIJ EEN DIER

9.2.1 Bronopsporing

Als in België rabiës wordt geconstateerd bij een ander zoogdier dan een vleermuis, is nader onderzoek naar de bron aangewezen. Het FAVV is hiervoor verantwoordelijk.

9.2.2 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 FAVV brengt in beeld welke dieren mogelijk zijn blootgesteld. Het team infectieziektebestrijding verzamelt informatie over humane blootstelling. Beide organisaties werken hierbij samen in nauw onderling overleg.

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 België

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 van het contact
- > Eventuele verwondingen
- > Vaccinatiegegevens
- > Immunistoornissen
- > Gewicht (in verband met toediening van MARIG)

9.2.3 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 FAVV. Het FAVV beoordeelt de verdenking en indien rabiës niet kan worden uitgesloten, wordt het dier door een dierenarts geëuthanaseerd en in het WIV op rabiës onderzocht. Als het dier reeds overleden is, zorgt het FAVV ervoor dat het dier snel wordt opgehaald en onderzocht.

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

Humane contacten van het verdachte dier: zie 8.1-8.5.

9.2.4 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 (zie verder 8.1-8.5).

10. OVERIGE ACTIVITEITEN

10.1 MELDINGSPLICHT

Rabiës is een meldingsplichtige ziekte.

CRITERIA
Klinische criteria - acute encephalomyelitis EN minstens 2 van de volgende criteria: - paresse of paralyse, spasme van de slijkspijeren, hydrofobie, delirium, convulsies, parethesieën rond de beet, angst
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: - transmissie van dier (met waarschijnlijke of bevestigde rabiës) naar mens, na beet of ander direct speekselcontact - blootstelling aan een gemeenschappelijke bron
Criteria voor laboratoriumconfirmatie - virusisolatie uit speeksel, cerebrospinaal vocht of weefsel van centraal zenuwstelsel OF - detectie via PCR uit speeksel, cerebrospinaal vocht of weefsel van centraal zenuwstelsel OF - detectie van virale antigenen via directe immunofluorescentie in weefsel van centraal zenuwstelsel OF - identificatie van rabiësneutraliserende antistoffen in het serum of cerebrospinaal vocht bij een niet-gevaccineerde persoon, of een significante titerstijging bij een gevaccineerde persoon
GEVALSDEFINITIE
Mogelijk patiënt met klinische criteria
Waarschijnlijk patiënt met klinische criteria EN epidemiologische criteria
Bevestigd patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie

10.2 INSCHAKELLEN VAN ANDERE INSTANTIES

Diercontact

Als zich directe contacten voordoen met van rabiës verdachte dieren dient contact opgenomen te worden met het Federaal Agentschap voor de veiligheid van de voedselketen. Het FAVV draagt zorg voor vervoer van vleermuis of ander dier naar het Nationaal Referentiecentrum Rabiës van Sciensano.

10.3 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

-

10.4 LITERATUUR

- > Ach03: Acha PN, Szyfres B. Rabies. In: Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals: Chlamydioses, ricettsioses, and viroses. Pan American Health Org, 2003.
- > Ani11: Animal Health Australia. Disease strategy: Rabies (Version 3.0). Australian Veterinary Emergency Plan (AUSVETPLAN), Edition 3, Primary Industries Ministerial Council, Canberra, ACT, 2011.
- > And84a: Anderson LJ, Nicholson KG, Tauxe RV, Winkler WG. Human rabies in the United States, 1960 to 1979: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Ann Intern Med* 1984;100:728-735.
- > And84b: 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* 1984;74:370-372.
- > Ano62: Anonymus. Rabies in Nederland. Commentaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 1962;106:2280-2281.
- > Ano13: Anonymus. Gesignaleerd tot en met 15 augustus 2013. Rabiës na verblijf in Haïti. *Infectieziekten Bull* 2013;24(7).
- > Bad01: Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of two lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol* 2001;75:3268-3276.
- > Bae72: Baer GM, Cleary WF. A model in mice for the pathogenesis and treatment of rabies. *J Infect Dis* 1972;125:520-527.
- > Bro05: 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.
- > Bro06: Brookes et al 2006;125:185-93.
- > Bru03: Bruijn Z. Behavioural observations in some rabid bats. *WHO Rabies Bull Europe* 2003;27 (3rd Quarter):7-8.
- > CDC72: Center for Disease Control (CDC). Human rabies - Texas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1972;21(14):113-114.
- > CDC77: Center for Disease Control (CDC). Rabiës in a laboratory worker - New York. *MMWR* 1977;26(22):183-184.
- > CDC77b: Center for Disease Control (CDC). Follow-up on Rabies - New York. *MMWR* 1977;26(31):249-250.
- > Con62 Constantine DG. Rabies transmission by nonbite route. *Public Health Rep* 1962;77:287-289.
- > Con09: Constantine DG. Bat rabies and other lyssavirus infections. Circular 1329. US Department of the Interior. US Geological Survey, Reston, Virginia, 2009.
- > Dac09: 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.
- > Die91: Dierks RE. Electron microscopy of extraneural rabies infection. Baer GM (ed.). *The natural history of rabies*. CRC Press, Boca Raton, 1991, 303-318.
- > Fek83: Fekadu M, Shaddock JH, Chandler FW, Baer GM. Rabies virus in the tonsils of a carrier dog. *Arch Virol* 1983;78:37-47.

- > Fis91: Fishbein DB. Rabies in humans. In: Baer GM (ed.). The natural history of rabies. CRC Press, Boca Raton, 1991;526-533.
- > Fis93: Fishbein DB, Robinson LE. Rabies. New Engl J Med 1993;329:1632-1638.
- > Fra09: Frank R. et al. Rabies virus pathogenesis in relationship to intervention with inactivated and attenuated rabies vaccines. Vaccine 2009;27:7149-7155
- > Gau12: Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. Vaccine 2012;30:126-133.
- > Gil12: Gilbert AT, Petersen BW, Recuenco S, Niezgoda 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.
- > Goo14: Goorhuis A. Rabies - Netherlands ex India (Tamil Nadu). ProMED-mail post. Archive Number: 20140825.2721553 - <http://www.promedmail.org>.
- > Har07: Harris, S.L., Mansfield, K., Marston, D.A., Johnson, N., Pajamo, K., O'Brien, N., Black, C., McElhinney, L.M., Fooks, A.R., 2007. Isolation of European bat lyssavirus type 2 from a Daubenton's bat (*Myotis daubentonii*) in Shropshire. Vet Rec 2007;161:384-386.
- > Hel87: Helmick CG, Tauxe RV, Vernon AA. Is there a risk to contacts of patients with rabies? Rev Infect Dis 1987;9:511-518.
- > Hem11: 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.
- > Hem13: Hemachudha T. et al. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. Lancet Neurol 2013;12: 498-513
- > Jac07: Jackson AC. Pathogenesis. In Jackson AC, Wunner WH. Rabies. Academic Press, London 2007.
- > Jac14: Jackson 2014: Jackson AC. Recovery from rabies: a call to arms. Journal of Neurological Sciences 2014;339:5-7.
- > Jak10: 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.
- > Kha96: Khawpod et al vaccine 1996
- > Kuz09: Kuzmin IV, Novella IS, Dietzgen RG, Padhi A, Rupprecht CE. The rhabdoviruses: biodiversity, phylogenetics and evolution. Infect Genet Evolution 2009;9:541-553.
- > Lad62: Ladee GA, Blomjous AA, Silbermann RM. Een geval van in Nederland geacquireerde rabies. Ned Tijdschr Geneesk 1962;106:2222-2224.
- > Laf05: Lafon M. Rabies virus receptors. J Neurovirol 2005;11:82-87.
- > Mai01: 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.
- > Mal09: 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.
- > May07: Mayr A, Kaaden OR. Viruskrankheiten der Tiere. In: Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre (M Rolle & A Mayr, eds.), 2007, Enke Verlag, Stuttgart:136-343.
- > McD08: 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.
- > Med05: Medical College of Wisconsin. Care of rabies. The Milwaukee rabies protocol. August 2005.
- > Meg10: 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.
- > Mol14: Mollentze N, Biek R, Streicker DG. The role of viral evolution in rabies host shifts and emergence. Curr Opin Virol 2014;8C:68-72.
- > Msh13: 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.

- > Mül01: 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.
- > Mül04: 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.
- > Mül07: Müller T, Johnson N, Freuling CM, Fooks AR, Selhorst T, Vos A. Epidemiology of bat rabies in Germany. Arch Virol 2007;152:273-288.
- > Nar99: Naraporn et al 1999
- > Nat11: National Association of State Public Health Veterinarians, Inc. (NASPHV). Compendium of Animal Rabies Prevention and Control, 2011. MMWR Recommendations and Reports 2011 November 4; 60(RR06);1-14.
- > Nok11: Nokireki T, Huovilainen A, Sihvonen L, Jakava-Viljanen M. Bat rabies surveillance in Finland. Rabies Bulletin Europe 2011;35(1).
- > Ont10: Ministry of Health and Long-Term Care Ontario (Canada). Guidelines for management of suspected rabies exposures. January 2010.
- > Pic11: 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.
- > Poe05: Poel WH van der, Van der Heide R, Verstraten ER, Takumi K, Lina PH, Kramps JA. European bat lyssaviruses, The Netherlands. Emerg Infect Dis 2005;11:1854-1859.
- > Poe06: Poel WH van der, Lina PH, Kramps JA. Public health awareness of emerging zoonotic viruses of bats: a European perspective. Vector Borne Zoonotic Dis 2006;6:315-324.
- > Rod87: Rodrigues et al 1987;99(1):91-5
- > Røn02: Rønsholt L. A new case of European bat lyssavirus (EBL) infection in Danish sheep. Rabiës Bull Eur 2002;2(2nd quarter):15.
- > Rup02: Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. Lancet Infect Dis 2002;2:327-343.
- > Rup14: Rupprecht CE. Overview of rabies. The Merck Veterinary Manual. http://www.merckvetmanual.com/mvm/nervous_system/rabies/overview_of_rabies.html Geraadpleegd op 16 nov. 2015.
- > Rijc12: Rijckevorsel GG van, 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.
- > Sch61: Schindler R. Studies on the pathogenesis of Rabies. Bull Wld Hlth Org 1961; 25: 119-126
- > Sch83: Schaefer JM. The viability of rabies in carrion; Great Plains wildlife damage control workshop proceedings, University of Nebraska, Lincoln 1983.
- > Sch97: Schrijver HM, Veering MM, Vis MM. Een patiënt met rabiës in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:437-439.
- > Sei85: 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
- > Sit03: Sitprija 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.
- > Smi91: 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.
- > Sou14: de Souza et al, journal of neurological sciences 2014: Survival from rabiës encephalitis
- > Spe13: 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.
- > Sri05: Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, Paddock CD, Guarner J, Shieh WJ, Goldsmith C, Hanlon CA, Zoretic J, Fischbach B, Niezgoda M, El-Feky WH, Orciari L, Sanchez EQ, Likos A, Klintmalm GB, Cardo D, LeDuc J, Chamberland ME, Jernigan DB, Zaki SR;

- 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.
- > Ste91: 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.
 - > Str98: Strady et al *JID* 1998;177(5):1290-5.
 - > Sud07: Sudarshan et al. Assessing the Safety of Post-exposure Rabies Immunization in Pregnancy. *Human Vaccines* 2007
 - > Thi09: Thiel PP van, de Bie RM, Eftimov F, Tepaske R, Zaaijer HL, van Doornum GJ, Schutten M, Osterhaus AD, Majoie CB, Aronica E, Fehner-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.
 - > Vau63: Vaughn JB, Gerhardt P, Paterson JC. Excretion of street rabies virus in saliva of cats. *JAMA* 1963;184:705-708.
 - > Wan00: Wang et al 2000;31(2):287-94.
 - > War04: Warrell MJ, Warrell DA. Rabies and other lyssavirus diseases. *Lancet* 2004;363(9413):959-969.
 - > WHO10: World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2010;32:309–320.
 - > Wil05: 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.
 - > Woh11: Wohlsein P, Baumgärtner W, Kreipe HH, Haverich A, Hori A, Stan AC. Übertragung von Tollwut durch Organtransplantation. *Pathologe* 2011;32:406-410.