

Toelichting op het herziene Nederlandse beleid voor pre-expositieprofylaxe van rabiës

Explanation of the updated Dutch policy concerning rabies pre-exposure prophylaxis

C.A. de Pijper MSc^{1,2}, drs. I. Schreuder³, drs. C. Stijnis^{2,4}

SAMENVATTING

Kort nadat in 2018 de Wereldgezondheidsorganisatie haar rabiësrichtlijn had aangepast, is het Nederlandse rabiësbeleid herzien. Een van de wijzigingen betreft de reductie van 3 naar 2 vaccinaties in het kader van de pre-expositieprofylaxe. De achtergrond en de wetenschappelijke onderbouwing van het herziene vaccinatieschema worden in dit artikel nader toegelicht.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(4):151-3)

SUMMARY

The Dutch rabies policy has been revised shortly after the revision of the World Health Organization Rabies guideline. One of the changes concerns the reduction of 3 to 2 vaccinations regarding pre-exposure prophylaxis. The background and the scientific foundation of the changes are discussed in this article.

INLEIDING

Jaarlijks sterven wereldwijd meer dan 59.000 mensen ten gevolge van een rabiësinfectie.¹ Deze virusinfectie kan worden opgelopen na een bijt- of krabincident door een besmet zoogdier. Meestal is dit een hond, maar het kan ook een ander zoogdier zijn, zoals een vleermuis. Als na een incident geen directe behandeling plaatsvindt, kan het virus het centrale zenuwstelsel infecteren en treden na een lange incubatietijd (gemiddeld 20-90 dagen) symptomen op van een encefalitis. Behandeling is op dat moment niet meer mogelijk en de patiënt zal overlijden. Een rabiësinfectie kan echter geheel worden voorkomen door een adequate postexpositiebehandeling (PEP), die bestaat uit directe zorgvuldige en grondige wondverzorging en, bij ongevaccineerden, actieve immunisatie die wordt gegeven op dag 0, 3, 7, en 14-28.^{2,3} Afhankelijk van het type verwonding, waarbij de diepte

(transdermaal), anatomische locatie, diersoort en het land waar het incident plaatsvond een rol spelen, kan ook passieve immunisatie met rabiës-immuunglobuline (RIG) worden toegepast, dat zoveel als mogelijk in en rondom de wond wordt geïnfilteerd. RIG is echter schaars, duur en in het buitenland moeilijk verkrijgbaar. Daarom wordt pre-expositieprofylaxe (PrEP) geadviseerd aan personen die een verhoogd risico lopen en die naar gebieden vertrekken waar rabiës endemisch is. Na een eerder doorlopen PrEP-vaccinatieschema hoeft bij immunocompetente personen namelijk na een incident geen RIG meer te worden toegediend.

De Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization: WHO) heeft in toenemende mate belangstelling voor de preventie van rabiës. In het kader van de WHO-campagne 'Zero by 30' is een aantal maatregelen afgekondigd die binnen afzienbare tijd moeten leiden tot een grote reduc-

¹arts-onderzoeker, ²Tropencentrum, (onderafdeling Infectieziekten), afdeling Inwendige Geneeskunde, Amsterdam Infection & Immunity, Amsterdam Public Health, Amsterdam UMC, locatie UVA/AMC, Amsterdam, ³beleidsadviseur, RIVM, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven, ⁴internist-infectioloog.

Correspondentie graag richten aan: dhr. drs. C.A. de Pijper, Amsterdam UMC, locatie AMC, kamer: A01-330, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 9111, e-mailadres: c.a.depijper@amc.uva.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: pre-expositieprofylaxe, rabiës, richtlijn, samenvatting, vaccinatie.

Keywords: guideline, immunization, pre-exposure-prophylaxis, rabies, summary.

ONTVANGEN 28 FEBRUARI 2019, GEACCEPTEERD 11 APRIL 2019.

tie van door honden overgedragen rabiësvirus.^{2,3} Ook is de WHO-richtlijn Rabiës aangepast.³ Een belangrijke aanpassing betreft PrEP. Het aantal PrEP-vaccinaties is op grond van beschikbare wetenschappelijk data gereduceerd van 3 naar 2. Daarnaast wordt door de WHO intradermale toediening van rabiësvaccinatie als gelijkwaardig beschouwd aan intramusculaire toediening.³

Kort nadat de WHO haar aangepaste richtlijn heeft uitgevaardigd is medio 2018 ook het Nederlandse rabiësbeleid herzien.⁴ De belangrijkste wijzigingen zijn samengevat in een recent gepubliceerd artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.⁵ In dit artikel wordt nader ingegaan op de achtergrond en consequenties van het aangepaste PrEP-schema.

BESPREKING

Indien men ooit preventief is gevaccineerd tegen rabiës (PrEP), ongeacht wanneer, bestaat bij immuuncompetente personen de PEP-behandeling nog maar uit 2 boostervaccinaties, gegeven op dag 0 en 3.⁴ Na deze boostervaccinaties worden meestal al binnen 7 dagen antistoffen aangemaakt, dat wordt gefaciliteerd door het eerder opgebouwde immunologisch geheugen. Dit fenomeen wordt ook wel 'boostability' genoemd.

Voorheen bestond het PrEP-vaccinatieschema uit 3 vaccinaties, gegeven op dag 0, 7, 21-28. Regelmatig zagen reizigers hiervan af, vanwege de kosten of omdat zij deze reeks niet tijdig voor de reis konden afronden. Volgens het nieuwe beleid kan worden volstaan met 2 vaccinaties: op dag 0 en 7.⁴ Het interval tussen de eerste en tweede vaccinatie kan in bepaalde situaties worden verlengd tot maximaal 1 jaar. In geval van rabiësexpositie voordat de tweede vaccinatie is gegeven, moet echter nog steeds een volledige PEP-behandeling worden gestart, bestaande uit 4 vaccinaties, eventueel in combinatie met RIG.

De WHO beoogt met deze verkorting van het vaccinatieschema een grotere doelgroep te vaccineren door besparing van tijd en kosten, zonder verlies aan veiligheid en effectiviteit. Tot op heden is bij adequaat PrEP-gevaccineerden, na toedienen van 2 boostervaccinaties PEP, geen enkele casus van rabiësinfectie beschreven.² In het wetenschappelijk onderzoek naar de antistofrespons na rabiësvaccinatie wordt een titer van $\geq 0,5$ IE/ml als adequaat beschouwd.^{2,3}

De onderbouwing voor de aanpassingen in de WHO-richtlijnen in 2018 bestaat uit verschillende studies, zoals een studie van Mills onder 420 reizigers (94,5% seroconversie na 2 vaccinaties), en systematische reviews van Kessels en Van Wieten.⁶⁻⁸ Tevens zijn destijds ongepubliceerde data meegewogen van Soentjes onder 248 militairen met 100% seroconversie.⁹ Voor de aanpassing van het Nederlandse rabiës-

beleid zijn nog 2 nieuwe studies uit 2018 meegewogen, waaronder een systematische review van Langedijk over de 'boostability' na 2 doses PrEP (9 studies, n=929) en een observationele cohortstudie van De Pijper onder 430 Nederlandse militairen met een seroconversie van 99,1% na 2 intradermale vaccinaties.^{10,11}

Voor immuungecompromitteerde patiënten (ICP) is het PrEP-schema niet aangepast. Voor hen blijft PrEP bestaan uit het traditionele vaccinatieschema van 3 doses: op dag 0, 7, 21-28. De wetenschappelijke onderbouwing om dit schema voor ICP te veranderen ontbreekt. Slechts enkele casusbeschrijvingen en -series over ICP in het kader van PEP zijn bekend, met wisselend resultaat. Tot op heden is geen klinisch onderzoek verricht met PrEP bij ICP.

Een belangrijke vraag is of ook na een PrEP-vaccinatieschema van 2 doses het immunologisch geheugen levenslang kan worden aangesproken. Na het oude PrEP-vaccinatieschema van 3 doses is 'boostability' aangetoond tot en met 21 jaar en na een eerder PEP-vaccinatieschema tot 32 jaar.¹⁰ In de literatuur zijn data bekend van 'boostability' tot slechts 5 jaar na een schema van 2 doses.¹⁰ In een lopende studie van het Tropicentrum (Amsterdam UMC) wordt gekeken naar 'boostability' langer dan 10 jaar, na een PrEP-vaccinatieschema van zowel 2 als 3 doses. In de groep met 3 doses PrEP wordt een adequate titerstijging gezien na wel 24 jaar. Bij 1 individu die 11 jaar geleden een PrEP van 2 doses kreeg, zijn de uitkomsten vergelijkbaar.

Een toekomstige, hoopgevende ontwikkeling is het verder verkorten van het PrEP-schema tot slechts 1 vaccinatie. Op dit moment zijn nog onvoldoende data beschikbaar. Een pilotstudie van Jonker toont een goede 'boostability' aan (100% seroconversie) na dit PrEP-vaccinatieschema van 1 dosis.¹² Een lopend multicenteronderzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum zal meer inzicht geven in dit verder verkorte vaccinatieschema. In de systematische review van Langedijk zijn ook 2 studies met 87 personen opgenomen, waarin een vaccinatieschema van 1 dosis na 1 jaar werd geboost en 100% seroconversie werd bereikt.¹⁰

CONCLUSIE

Na een adequaat rabiës-PrEP-vaccinatieschema wordt immunologisch geheugen tegen deze dodelijke ziekte opgebouwd. Na een bijt- of krabincident wordt door middel van actieve immunisatie dit geheugen aangesproken ('boostability'). Het verkorten van het PrEP-schema tot 2 vaccinaties op dag 0 en 7 is voldoende onderbouwd met wetenschappelijke data. Voor wat betreft de 'boostability' op de langere termijn zijn de gegevens echter beperkt. Naar verwachting

zullen meer personen zich met dit kortere vaccinatieschema tegen rabiësinfectie laten vaccineren, omdat dit nu binnen 1 week kan worden gerealiseerd en de kosten met 33% zijn gereduceerd.

REFERENTIES

1. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Neglected Trop Dis* 2015;9: e0003709.
2. World Health Organization. WHO Expert Consultation on Rabies, third report. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. World Health Organization. Rabies vaccines: WHO position paper, April 2018 - Recommendations. *Vaccine* 2018;36:5500-3.
4. LCI-richtlijn Rabiës. Te raadplegen op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/rabies>.
5. De Pijper CA, Schreuder I, Vollaard A, et al. Gewijzigde Nederlandse rabiës-richtlijnen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2019;163:D3612.
6. Mills DJ, Lau CL, Fearnley EJ, et al. The immunogenicity of a modified intradermal pre-exposure rabies vaccination schedule-a case series of 420 travelers. *J Travel Med* 2011;18:327-32.
7. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2017;95:210-9C.
8. Wieten RW, Leenstra T, Van Thiel PP, et al. Rabies vaccinations: are abbreviated intradermal schedules the future? *Clin Infect Dis* 2013;56:414-9.
9. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, et al. Preexposure intradermal rabies vaccination: a noninferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days. *Clin Infect Dis* 2019;68:607-14.
10. Langedijk AC, De Pijper CA, Spijker R, et al. Rabies antibody response after booster immunization: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;67:1932-47.
11. De Pijper CA, Boersma J, Terryn S, et al. Rabies antibody response after two intradermal pre-exposure prophylaxis immunizations: an observational cohort study. *Travel Med Infect Dis* 2018;22:36-9.
12. Jonker EF, Visser LG. Single visit rabies pre-exposure priming induces a robust anamnestic antibody response after simulated post-exposure vaccination: results of a dose-finding study. *J Travel Med* 2017;24: doi:10.1093/jtm/tax033.