



Folkhälsomyndigheten

Rekommendationer om förebyggande åtgärder mot rabies

Publicerad: 4 juni 2019

Uppdaterad: -



Innehåll

Sammanfattning	3
Om publikationen	4
Preexpositionsprofylax (PrEP)	5
Postexpositionsprofylax (PEP)	7
Bakgrund	10
Referenser	17

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.folkhalsomyndigheten.se

Sammanfattning

Rabies är en akut virussjukdom som drabbar centrala nervsystemet och orsakar hjärninflammation. Rabiesvirus sprids med infekterade djurs saliv. Hund är för människan den vanligaste smittkällan; cirka 99 procent av alla rabiesfall hos människan är orsakade av hundbett. Dödligheten i rabies vid manifest klinisk sjukdom är så gott som 100 procent, och de åtgärder som står till buds är förebyggande insatser.

För personer som löper ökad risk att exponeras för rabiesvirus rekommenderas vaccination i förebyggande syfte. Denna typ av profylax, så kallad **preexpositionsprofylax** (PrEP), ger ett gott grundskydd, men skapar framför allt förutsättningar för effektiv postexpositions vaccination genom boostereffekt och innebär att immunglobulin inte behöver ges. PrEP består av vaccination som ges dag 0 och 7.

Rabies är en av få sjukdomar som kan förhindras efter exposition. Sjukdomens i regel långa inkubationstid gör det möjligt att genom tidigt insatta åtgärder skydda personer som redan exponerats.

Behandling, så kallad **postexpositionsprofylax** (PEP), är mycket effektiv om den utförs på rätt sätt. Det betyder noggrann sårvård, vaccination och eventuellt rabies-immunglobulin (beroende på allvarlighetsgrad för exponering och vaccinationsstatus). PEP bör påbörjas snarast möjligt efter exposition, men det finns inte någon gräns för hur sent efter exposition som behandlingen kan ges. Baserat på typen av kontakt med ett misstänkt rabiessmittat djur anges risken för smitta i tre kategorier. Kategori I bedöms som ”ingen exposition”, kategori II och III motsvarar ”exposition” respektive ”allvarlig exposition”.

	EXPOSITION KATEGORI II	EXPOSITION KATEGORI III
Ovaccinerad person	Sårtvätt Vaccination dag 0, 3, 7 och 1 dos mellan dag 14 och 28 eller Vaccination, 2 doser dag 0, 1 dos dag 7 och 21	Sårtvätt Vaccination dag 0, 3, 7 och 1 dos mellan dag 14 och 28 eller Vaccination, 2 doser dag 0, 1 dos dag 7 och 21 Rabies-immunglobulin
Tidigare vaccinerad person	Sårtvätt Vaccination dag 0 och 3	Sårtvätt Vaccination dag 0 och 3

Om publikationen

De senaste åren har ny kunskap och nya data om rabies och rabiesvacciner etablerats, och i april 2018 uppdaterade WHO sina rekommendationer om förebyggande av rabies.

Rekommendationerna är framtagna av WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE), och har fokus på nya och mer tillgängliga vaccinationsstrategier och förbättrad kostnadseffektivitet.

De viktigaste ändringarna gäller antalet doser av vaccin vid pre- och postexpositionsprofylax.

I linje med WHO:s nya rekommendationer har Folkhälsomyndigheten nu reviderat

Rekommendationer om förebyggande av rabies, som publicerades av Socialstyrelsen och Folkhälsomyndigheten 2014. Denna publikation ersätter de tidigare rekommendationerna.

Rekommendationerna är tänkta som stöd till hälso- och sjukvårdspersonal när de handlägger personer som har utsatts för misstänkt eller konstaterad rabiessmitta, eller som löper risk att utsättas för smitta.

Folkhälsomyndigheten

Britta Björkholm

Avdelningschef, avdelningen för smittskydd och hälsoskydd

Preexpositionsprofylax (PrEP)

För att förebygga rabies bör man i första hand minimera riskerna att utsätta sig för smitta. I områden där rabies kan förekomma ska man undvika onödiga kontakter med djur.

Utlandsplacerad personal i länder där rabies förekommer endemiskt bör instrueras om att alla familjens husdjur bör vara rabiesvaccinerade. Personer som av olika anledningar löper risk att utsättas för smitta kan vaccineras mot rabies i förebyggande syfte, så kallad preexpositionsprofylax (PrEP).

PrEP ger ett gott grundskydd, men skapar framför allt förutsättningar för en snabb boostereffekt vid postexpositions vaccination och innebär att immunglobulin inte behöver ges.

PrEP ges företrädesvis till dem som i yrket kan tänkas komma i kontakt med rabies, till exempel vissa personer inom karantänsverksamheten, veterinärväsendet, viltvården, tullväsendet och vid laboratorier som bedriver rabiesdiagnostik. Personer som rutinemässigt hanterar fladdermöss bör också vara vaccinerade.

Vaccination ska erbjudas kostnadsfritt till de arbetstagare där arbetsgivaren har bedömt att det finns risk att exponeras för rabiesvirus. PrEP bör även övervägas till utlandsresenärer med längre vistelser i enzootiska områden, där det är svårt att snabbt få behandling med moderna vacciner och immunglobulin. Detta gäller speciellt barn, som kan utsättas för smitta utan att själva vara medvetna om det och utan att föräldrarna vet det. Det är viktigt att informera personer som får PrEP att de vid misstanke om smitta trots grundvaccinationen snarast ska uppsöka sjukvård för bedömning av boosterdoser.

PrEP kan administreras intramuskulärt (IM) eller intradermalt (ID). Barn oavsett ålder ges samma dos som vuxna. Vid IM-vaccination av vuxna och barn över 2 år ges vaccinet i överarmen (deltoideusmuskeln), och hos barn under 2 år i låret. Vid ID-vaccination är det viktigt att vaccinet verkligen hamnar intradermalt. ID-vaccination lämpar sig främst när flera personer ska vaccineras samtidigt. Uppspätt vaccin ska användas inom 6–8 timmar (1).

- Intramuskulär administration: rabiesvaccin (fulldos) ges dag 0 och 7.
- Intradermal administration: rabiesvaccin á 0,1 ml ges på 2 injektionsställen dag 0 och 7.

Till immunsupprimerade personer ges 3 doser IM: dag 0, 7 och mellan dag 21 och 28.

Uppföljning av antikroppssvar och boosterdos efter PrEP

Antikroppar utvecklas 7–14 dagar efter vaccination. Personer som vaccineras på grund av att de i sitt yrke exponeras kontinuerligt bör genomgå en serologisk kontroll. En antikroppskoncentration på $\geq 0,5$ IU/ml anses utgöra en adekvat antikroppsnivå, enligt WHO. Personer med en antikroppsnivå under 0,5 IU/ml rekommenderas en boosterdos. För personer som fått PrEP på grund av en längre vistelse i ett enzootiskt område krävs ingen antikroppskontroll eller boosterdos, om de inte har en immundefekt.

De befintliga rabiesvaccinerna är framställda på klassiskt rabiesvirus, men ger även skydd mot fladdermus-associerat rabiesvirus (European bat lyssavirus 1 (EBLV 1) och European bat

lyssavirus 2 (EBLV 2)). Korsskyddet är dock inte fullständigt (2), och därför bör antikropps-nivån för personer som hanterar fladdermöss vara 1,5 IU/ml eller högre.

Kontroll av neutraliserande antikroppar utförs med neutralisationstest, så kallad Rapid Fluorescent Inhibition Technique (RFFIT). [Analysen tillhandahålls av Folkhälsomyndigheten](#), och analysresultatet redovisas som internationella enheter (IU) per ml.

Postexpositionsprofylax (PEP)

PEP omfattar tre delar: grundlig sårtvätt, vaccination och eventuellt rabies-immunglobulin (RIG). Det är avgörande med en grundlig sårtvätt samt att vaccinationen påbörjas snarast efter exposition. Med korrekta åtgärder är möjligheterna att förhindra att exponerade personer insjuknar i rabies i princip 100 procent.

PEP och RIG är kostnadsfritt för patienten, i enlighet med smittskyddslagen.

Riskvärdering

Risken att drabbas av rabies efter kontakt med ett misstänkt rabiesinfekterat djur avgörs av expositionens karaktär. Djupa enstaka eller multipla bett i rikt innerverade områden innebär en ökad risk. Risken påverkas också av mängden rabiesvirus (RABV) i djurets saliv samt vilket species av RABV som djuret bär på.

Risken att smittas med rabiesvirus anges i kategorierna I, II och III, som beskriver risken för exponering av RABV vid olika typer av kontakt med djur med misstänkt rabies. Kategorierna ska ses som ett stöd för riskvärdering och rekommenderad behandling. Dock bör man alltid göra en individuell bedömning utifrån det aktuella fallet.

Kategori I Klappat eller matat djur, slickning på intakt hud (ingen exposition)

Kategori II Nafsning på ej täckt hud. Mindre rivsår eller skrapsår utan blödning (exposition)

Kategori III Enstaka eller multipla transdermala bett eller klösningar, slickning på skadad hud eller slemhinna, bett eller skrapsår av fladdermöss (allvarlig exposition)

PEP av tidigare ovaccinerad person

Vid exposition enligt kategori I rekommenderas tvätt av den exponerade hudytan, men inte rabiesspecifik profylax.

Vid exposition enligt kategori II och III bör PEP inledas snarast. Det finns ingen borte tidsgräns för när behandlingen kan påbörjas. Vid osäkerhet om expositionen ska bedömas som kategori II eller III bör PEP ges enligt kategori III.

- Vid exposition enligt kategori II (exposition) rekommenderas noggrann sårvård och omedelbar vaccination.
- Vid exposition enligt kategori III (allvarlig exposition) rekommenderas noggrann sårvård, omedelbar vaccination och immunglobulin.

Vaccination ska påbörjas även om RIG ska ges men inte finns tillgängligt vid samma tillfälle. RIG ges aldrig ensamt, utan endast i samband med att vaccinationen inleds.

Sårtvätt

- Sårområdet bör omgående eller så snart som möjligt tvättas noggrant med tvål eller

huddesinfektionsmedel och rikliga mängder rinnande vatten i 15 minuter.

Vaccination

För vaccination används antingen Essen-schemat eller Zagreb-schemat. Zagreb-schemat anses ge ett något snabbare antikroppssvar, vilket kan vara en fördel i de fall RIG inte ges (3).

Barn ges samma dos som vuxna. Gravida och ammande kvinnor kan vaccineras enligt samma scheman.

- Essen-schemat: Sammanlagt 4 doser ges intramuskulärt, 1 dos dag 0, 3 och 7 samt 1 dos mellan dag 14 och 28.
- Zagreb-schemat: Sammanlagt 4 doser ges intramuskulärt, 2 doser dag 0 (ges på olika kroppssidor i deltoideusregionen), 1 dos dag 7 och 1 dos dag 21.

Immunglobulin

Vid allvarlig exposition är administration av RIG i bettområdet viktigt, eftersom de passivt överförda antikropparna bidrar till att neutralisera RABV på expositionsstället.

- Humant rabies-immunglobulin ges i dosen 20 IU/kg kroppsvikt.
- Så mycket som möjligt av RIG-dosen administreras i och runt såret. Att ge den RIG som inte kan administreras i eller runt såret på en annan plats intramuskulärt, anses ha ytterst begränsad effekt. Undantaget är exposition av slemhinnor. Då ges hela volymen RIG intramuskulärt.
- Vaccin och RIG får aldrig ges på samma ställe eller kroppsdel.
- Om den beräknade dosen inte räcker för att grundligt infundera såren, kan immunglobulinet spädas ytterligare. Den totalt givna mängden får dock inte överskrida rekommenderad IU/kg kroppsvikt.
- En öppnad ampull måste användas samma dag.

Fortsättning av tidigare påbörjad PEP

Till personer som påbörjat vaccination mot rabies på en annan ort, fullföljs vaccinationen enligt schemat. Förutsättningen är att man vet vilket vaccin som getts och att ett av [WHO godkänt schema](#) har använts. Om en dos missats eller inte getts enligt schemat, rekommenderas att vaccinationen ”återupptas” och inte startas på nytt. Nästa givna dos räknas då som den missade dosen och följande tidsintervall justeras. Ändring av administrationssätt eller vaccin kan accepteras i fall där det inte kan undvikas.

I de fall immunglobulin inte redan har getts, måste man ta ställning till om den påbörjade vaccinationen ska kompletteras med RIG. Det är dock inte meningsfullt att ge RIG om mer än 7 dagar gått efter första dosen vaccin.

PEP av tidigare vaccinerade personer

Till personer som tidigare fått fullständig PrEP eller PEP eller om en säkerställd antikropps nivå

mot rabies dokumenterats i laboratorietest ($\geq 0,5$ IU/ml) och som exponeras enligt kategori II eller III, rekommenderas sårvård och vaccination. Immunoglobulin ges inte.

- Intramuskulär administration: vaccin ges dag 0 och 3.

Vid exponering < 3 månader efter tidigare genomförd komplett PEP krävs endast grundlig sårtvätt; vaccin eller RIG behöver inte ges (1).

Personer som endast fått 1 dos vaccin (PrEP eller PEP) betraktas som ovaccinerade, och ges 4 doser vaccin och immunoglobulin om indicerat.

PEP till personer med nedsatt immunförsvar

Personer med nedsatt immunförsvar som ogynnsamt kan påverka immunsvaret vid vaccination, ska vid exposition enligt kategori II och III ges PEP enligt Essen-schemat med 5 doser (dag 0, 3, 7, 14 och 28) och RIG. Detta gäller även om personen är vaccinerad tidigare. Hos dessa personer bör vaccinationseffekten följas med antikroppskontroll.

Vid oklarheter rekommenderas konsultation med infektionsläkare eller immunolog.

Bakgrund

Etiologi

Rabies är en akut virussjukdom som drabbar centrala nervsystemet och orsakar hjärninflammation. Sjukdomen orsakas av ett RNA-virus som tillhör familjen *Rhabdoviridae*, släktet lyssavirus. Släktet lyssavirus omfattar fjorton species, varav klassiskt rabiesvirus tillhör species 1.

Sjukdomen har oftast ett snabbt och våldsamt förlopp och leder så gott som alltid till döden. Med förebyggande behandling insatt före symtomdebut, förhindras dock sjukdomen effektivt.

Rabies hos marklevande djur

Rabies är framför allt en sjukdom som drabbar djur. Alla varmblodiga djur kan drabbas av rabies och föra smittan vidare. Viktiga symtom på rabies hos djur är förlamningssymtom samt lynnes- och uppförandeförändringar. Vilda djur kan till exempel förlora sin vanliga skygghet för människor.

Tidiga tecken på rabies hos hundar är allmänna infektionssymtom, irritabilitet och rädsla. Efter 3–5 dagar kan antingen en furiös eller paralytisk sjukdomsbild utvecklas. Vid den furiösa formen blir hunden rastlös och aggressiv och biter provocerad andra djur, föremål och människor. Vid den paralytiska formen visar hunden föga eller ingen aggressivitet – i stället utvecklas successivt en förlamning och hunden gömmer sig gärna. Intermediära kliniska former finns, och samtliga fall mynnar ut i förlamning och död. Beteendeförändringar av samma typ förekommer också hos rabie sjuka rävar. Hundar och katter som drabbats av rabies överlever som längst 10 dagar efter symtomdebut (4).

Mer information om rabies hos djur finns på [Statens veterinärmedicinska anstalts \(SVA\)](#) och [Jordbruksverkets](#) webbplatser.

Rabies hos fladdermöss

Att fladdermöss kan drabbas av rabies är väl känt, och rabiesinfekterade djur har påträffats i flera länder i Europa. De rabiesvirus som fladdermössen i Europa huvudsakligen bär, kallas European bat lyssavirus 1 (EBLV 1) och European bat lyssavirus 2 (EBLV 2) och utgör species 5 respektive 6 av genus lyssavirus i familjen rhabdovirus (5). Klassiskt rabiesvirus, det vill säga det virus som framför allt påträffas hos marklevande djur, utgör species 1. Även om det är mycket sällsynt, kan EBLV 1 och EBLV 2 infektera andra djurslag, inklusive människor, och då orsaka en sjukdom som kliniskt inte kan skiljas från klassisk rabies.

De senaste åren har flera studier (så kallad aktiv övervakning) utförts i Sverige för att utreda om fladdermössen i Sverige kan bära på EBLV 1 och EBLV 2. Aktiv övervakning innebär att slumpmässigt utvalda fladdermöss undersökts avseende antikroppar mot lyssavirus och förekomst av lyssavirus RNA i saliv. Vid provtagningen i Skåne 2009 och i Småland 2012 kunde antikroppar påvisas hos flera av de undersökta fladdermössen, men inget av djuren hade påvisbart virus RNA i saliven. Samtliga fladdermöss som visats vara antikropspositiva tillhör

arten vattenfladdermöss (*Myotis daubentonii*) (6). Baserat på resultaten från dessa studier är det rimligt att anta att enstaka fladdermöss i södra Sverige kan vara infekterade med EBLV. Hur det ser ut i övriga Sverige är svårt att veta. Vattenfladdermusen är vanlig i södra och mellersta Sverige men kan även hittas upp till mellersta Norrland.

I Finland har antikroppar mot EBLV 2 påvisats hos vattenfladdermöss och vid ett par tillfällen har viruspositiva djur identifierats. Det har medfört att EBLV 2 nu anses endemiskt i den finska vattenfladdermuspopulationen. Nyligen har även ett sannolikt nytt species av lyssavirus (Katalahti bat lyssavirus) påvisats i Finland, denna gång hos en fladdermus av arten Brandts fladdermus (*Myotis Brandti*) (7). EBLV 2 har också påvisats hos en vattenfladdermus i Norge (Valdres) (8). År 1985 påvisades EBLV 1 hos en sydfladdermus (*Eptesicus serotinus*) i Danmark. Sedan dess har EBLV 1 påträffats årligen hos sydfladdermöss i Danmark.

Fladdermöss som är infekterade med lyssavirus uppvisar inte alltid sjukdomssymtom. Generellt bör man undvika att ta i fladdermöss, men om man av någon anledning måste ta i en fladdermus ska man använda skyddshandskar. Personer som rutinmässigt hanterar fladdermöss bör vara vaccinerade.

Att fladdermusrabies påvisas hos marklevande djur är mycket ovanligt, men EBLV 1 har påvisats hos tre får i Danmark.

Geografisk utbredning

Fall av rabies hos djur rapporteras från över 150 länder, på alla kontinenter utom Antarktis. Majoriteten av fallen hos människor ses i Asien och Afrika. Tidigare har även Sydamerika rapporterat ett betydande antal fall hos människor, men efter omfattande insatser för att minska antalet fall av rabies bland hundar ses nu en tydlig minskning av antalet bland människor (9). I Sverige har två fall av rabies hos människor diagnostiserats de senaste 45 åren. Personerna insjuknade efter hundbett i Indien respektive Thailand.

Majoriteten av länderna i västra Europa och hela Norden, förutom Svalbard och Grönland, är i dag (2019) fria från rabies hos marklevande djur. Sverige är fritt från rabies bland marklevande djur sedan mer än 100 år. I östra Europa är rabies däremot relativt vanligt bland vilda djur, huvudsakligen räv och mårhund.

På senare år har flera fall rapporterats där rabiesinfekterade djur har införts till i övrigt rabiesfria europeiska länder genom illegal import eller bristande gränskontroller (10). Denna risk har sannolikt ökat även i Sverige, kopplat till ökningen av antalet illegalt införda hundar från rabiesendemiska områden. En annan riskfaktor är invandring av mårhund, som är en av de största spridarna av rabies i Europa (11). Sedan några år pågår ett omfattande [projekt](#) för att förhindra att arten etablerar sig i Sverige.

För en aktuell riskvärdering av smittan i Sverige, se [SVA:s webbplats](#). SVA kan också i vissa fall bistå med information om riskbilden i andra länder.

Möjligheter finns också att från [Jordbruksverkets webbplats](#) få uppgifter om den aktuella rabiesituationen hos djur i olika länder. Om man misstänker illegalt införda djur, ska man kontakta Jordbruksverket.

Rabies hos människor

Rabies är enligt smittskyddslagen (2004:168) klassad som en allmänfarlig sjukdom. Det innebär att undersökning, vård och behandling är kostnadsfri för patienten.

Vid misstanke om ett kliniskt fall av rabies, kontaktar man infektionsläkare och smittskyddsläkare för att rådgöra kring den fortsatta hanteringen. Klinisk mikrobiolog i beredskap på Folkhälsomyndigheten konsulteras för råd om provtagning.

Misstänkta eller konstaterade fall av rabies hos människor, ska anmälas till smittskyddsläkare och Folkhälsomyndigheten.

Om en person blivit exponerad för rabiesvirus i tjänsten, ska det anmälas till Arbetsmiljöverket.

Vid misstänkt rabiessmitta från djur i Sverige, ska Jordbruksverket kontaktas.

Smittöverföring

Rabies sprids med infekterade djurs saliv. Hund är den vanligaste smittkällan och mer än 99 procent av alla rabiesfall hos människor är orsakade av hundbett. Virus kan överföras vid bett och nafsning, men även genom slickning på slemhinnor och icke intakt hud. Risken för smitta är störst vid djupa och multipla bett i rikt innerverade områden, såsom ansikte, hals och fingrar. Risken är även korrelerad till mängden virus i saliven hos djuret samt vilket species av viruset. I försök har det visats att rabiesinfekterade hundar som är till synes friska, kan utsöndra virus i saliven upp till 13 dagar före symtomdebut (12). En hund som fortfarande är frisk 14 dagar efter att den bitit, rivit eller slickat på en människa kan inte ha överfört smitta.

Smitta via konsumtion av kött från rabiesinfekterade djur finns inte dokumenterat. Rabiesvirus har inte heller kunnat påvisas i mjölk från rabiessjuka djur (1).

I djurförsök har det visats att infektion kan överföras via aerosol. En sådan infektionsväg har i enstaka fall setts hos människor som vistats i grottor med stora mängder fladdermöss eller i laboratorium vid hantering av stora mängder höginfektöst virus (13).

Hos personer som sjuknat i rabies kan viruset bland annat påvisas i saliv, tårvätska, urin samt nervvävnad. Exposition för dessa kroppsvätskor utgör en teoretisk risk för smitta, men inga laboratorieverifierade fall finns rapporterade. Däremot kan rabiesvirus inte påvisas i blod. Det finns ett fåtal fall av smitta mellan människor beskrivna. I dessa fall har virus överförts vid organtransplantation (14, 15). Det finns inga dokumenterade fall av vårdrelaterad infektion där vårdande personal smittats.

Klinisk bild

Rabiesvirus är neurotropt och vid infektion sprids viruset från exponeringsstället via perifera nerver till centrala nervsystemet. När viruset når hjärnan förökas det snabbt och sprids därefter centrifugalt via nervbanorna ut till kroppens vävnader. Viruset kan först påträffas i spottkörtlar, ögon och på huden i ansiktet, halsen och nacken (16).

Inkubationstiden för människor är i regel 1–3 månader, men kan vara så kort som en vecka och i undantagsfall så lång som ett år eller mer. Generellt ses en kortare inkubationstid vid djupa bett i

huvudet eller halsen och på händerna.

Initialt är symtomen ospecifika med feber, allmän sjukdomskänsla, oro och ångest. Ett tidigt specifikt symptom är smärta och klåda på bettstället. Det ses hos 30 procent av hundbitna och 70 procent av fladdermusbitna patienter. Efter några dagar uppträder den akuta neurologiska fasen, och precis som hos djur kan denna fas förekomma i två kliniska varianter: furiös eller paralytisk form.

Den furiösa formen är den vanligaste och ses hos 70–80 procent av patienterna. Då utvecklas en progressiv encefalomyelit med oro, hyperaktivitet, okontrollerade rörelser, kramper och hallucinationer. Nerverna till svalgmuskulaturen påverkas, vilket orsakar smärtsamma kramper när man försöker svälja. Fler än hälften av patienterna med furiös rabies utvecklar hydrofobi eller aerofobi.

Den paralytiska formen ses hos 20–30 procent av rabiesfallen. Då finner man de mest uttalade histopatologiska förändringarna i förlängda märgen, ryggmärgen och spinala nerverna. Sjukdomsförloppet är mindre dramatiskt och symtombilden domineras i stället av en tilltagande förlamning. Den kliniska bilden kan likna poliomyelit eller någon annan neurologisk sjukdom. En inte ovanlig differentialdiagnos är Guillain-Barrés syndrom.

”Atypiska” kliniska symtom vid rabies är vanliga. Det har hänt att diagnosen ställts efter det att patienten tagits in på en psykiatrisk klinik.

Både den furiösa och paralytiska formen leder till döden. Patienter med furiös rabies avlider i regel inom 14 dagar, vanligen på grund av respiratorisk insufficiens eller hjärtstillestånd. Patienter med paralytisk rabies har oftast ett något längre sjukdomsförlopp (17).

Överlevnad efter en klinisk rabiesinfektion är extremt ovanlig men har dokumenterats i ett fåtal fall, varav majoriteten fått varierande grad av restsymtom (18).

Principerna för behandling av utbruten sjukdom är fortfarande experimentella, och antalet framgångsrikt behandlade patienter är få. Evidensgraden får därför betraktas som mycket låg. Exempelvis har det tidigare rekommenderade Milwaukee-protokollet kraftigt ifrågasatts (19).

Diagnostik vid misstanke om rabiesinfektion

Alla som drabbas av neurologiska symtom av oklar genes efter att ha vistats i ett rabiesendemiskt område, bör utredas avseende rabies. Det finns i dag ingen metod för att förutspå om en exponerad person kommer att insjukna i rabies. Först vid symptomdebut kan virus och virusgenom påvisas, men även då kan diagnosen vara svårfångad. För att öka möjligheten till diagnos bör flera olika provmaterial undersökas.

Vid misstanke om rabiesinfektion hos en människa, skickas proverna till Folkhälsomyndigheten för undersökning. För att provtagningen och hanteringen av proverna ska bli korrekt, är det viktigt att kontakta laboratoriet före provtagningen.

Generellt visar rutinmässiga undersökningar av likvor inga specifika förändringar. Hos drygt hälften av fallen kan dock en lågradig pleocytos påvisas. Magnetisk resonanstomografi (MRT) och elektroencefalogram (EEG) är oftast normala eller visar ospecifika förändringar.

Påvisning av virusgenom eller virus

Vid misstanke om rabies baseras laboratoriediagnostiken framför allt på detektion av virusgenom eller virus. Lämpliga provmaterial är saliv, hårfollikelbiopsi och likvor. På en avliden patient är hjärnvävnad optimalt provmaterial för diagnostik. Hos en levande patient kan diagnosen vara svår fångad. Ett negativt resultat talar emot men utesluter inte diagnosen, och om misstanken om rabies kvarstår rekommenderas upprepade provtagning.

Vid hantering av provmaterial från en patient (även en avliden) med misstänkt rabiessmitta, är det extra viktigt att personalen använder personlig skyddsutrustning samt arbetar enligt god mikrobiologisk praxis (AFS 2018:4).

Påvisning av antikroppar

Antikroppar uppträder sent i sjukdomsförloppet, tidigast 6–7 dagar efter symtomdebut. Många patienter avlider därför utan att man har kunnat påvisa ett specifikt antikroppssvar. Analys av antikroppar har ett diagnostiskt värde vid misstänkt rabies, om patienten är ovaccinerad och har varit sjuk i mer än 6–7 dagar. Antikroppar i likvor uppträder något senare än i serum; fynd av antikroppar i likvor är patognomont. Det är viktigt att säkerställa ett så kallat nollprov, det vill säga ett prov taget innan några medicinska åtgärder vidtas.

Biosäkerhetsaspekter

För att arbeta med icke inaktiverat rabiesvirus krävs tillstånd från Arbetsmiljöverket enligt föreskrifterna om mikrobiologiska arbetsmiljörisker – smitta, toxinpåverkan, överkänslighet (AFS 2018:4). Arbeta med rabiesvirus ska hanteras på skyddsnivå 3 enligt AFS 2018:4, och ske på sådant sätt att laboratoriepersonalen skyddas från smitta. Vid arbetet bör den obligatoriska skyddsutrustningen (rock, skor och handskar) kompletteras med stänkskydd (munskydd och glasögon). De som arbetar med rabiesvirus och de som vistas i rummet under arbetet ska vara vaccinerade mot rabies.

Passiv immunisering – rabies-immunglobulin

Vid vaccination mot rabies tar det cirka 7 dagar innan immunförsvaret producerar en adekvat mängd av virusneutraliserande antikroppar (VNA). För att omedelbart efter exposition skapa ett skydd mot rabies ges därför passivt överförda VNA i form av rabies-immunglobulin (RIG).

I Sverige används humant rabies-immunglobulin (HRIG), men i flera länder där rabies finns endemiskt används immunglobulin framställt på häst (equine rabies immunglobulin, ERIG). HRIG ges i doser om 20 IU/kg, ERIG ges i doser om 40 IU/kg. Produkterna anses ha likvärdig effektivitet.

HRIG rekvireras från Apoteket C W Scheele i Stockholm.

Monoklonal antikropp mot rabies

RIG, både humant och framställt på häst, är globalt en bristvara. I oktober 2018 lanserades en monoklonal antikropp mot rabies (Rabishield) i Indien. Det är en efterfrågad produkt som har visats vara säker och ha god skyddseffekt i kliniska studier (20). Rabishield ges i doser om 33,3

IU/kg kroppsvikt. Produkten är än så länge tillgänglig bara i Indien.

Vaccin

De rabiesvacciner som är godkända i Sverige är samtliga cellkulturbaserade och uppfyller WHO:s rekommendationer (21,22). Det betyder att vaccinet håller en styrka på $\geq 2,5$ IU/per dos för intramuskulär injektion (IM). Mängden vaccin varierar mellan 0,5 ml och 1,0 ml/dos, beroende på typ av vaccin. Samtliga vacciner som är godkända för humant bruk är inaktiverade.

Samtliga vacciner som WHO har godkänt ger vid rekommenderade vaccinationsscheman upphov till ett robust och adekvat svar av virusneutraliserande antikroppar. En adekvat antikropps nivå efter vaccination är specificerad till $\geq 0,5$ IU/ml, enligt WHO (23).

Ett flertal rapporter har verifierat att de cellkulturbaserade vacciner som uppfyller WHO:s rekommendationer kan användas för såväl intramuskulär (IM) som intradermal (ID) injektion för både PrEP och PEP (24, 25).

Vid ID-administration ges 0,1 ml vaccin/dos, oavsett vilket av de godkända vaccinerna som används. Även om mängden virusantigen som administreras ID är mindre, bidrar koncentrationen av antigenpresenterade celler i dermis till ett starkt immunologiskt svar (24). Jämfört med IM-administration ses generellt en något lägre nivå VNA efter PrEP med ID-administration, men skillnaden i antikroppssvar är inte associerad med någon klinisk betydelse.

Enligt produktresumén för rabiesvaccin rekommenderas 4–5 doser IM vid PEP och 3 doser IM vid PrEP. Nyligen presenterade data indikerar dock att antalet doser vid PrEP och PEP kan minskas, utan att någon avgörande skillnad i mängden VNA kan ses vid jämförelse med de tidigare rekommenderade vaccinationsschemana (26, 27). Detta ligger till grund för de nya rekommendationerna.

De rabiesvacciner WHO har godkänt är kompatibla och utbytbara om hela serien inte kan ges med samma vaccin (28).

Samtidig administration av andra vacciner och läkemedel

Rabiesvaccin kan ges samtidigt med andra inaktiverade eller levande försvagade vacciner.

Det har rapporterats ett något försämrat antikroppssvar vid intradermal vaccination hos personer med pågående malariaprofylax med klorokin och möjligen också med kombinationen pyrimetamin/sulfadoxin. Behandlingen med dessa preparat är dock aldrig en kontraindikation för PEP. Vid PrEP rekommenderas att vaccinationen, om möjligt, genomförs innan man påbörjar behandling med klorokin eller pyrimetamin/sulfadoxin. Det finns inga rapporterade fall av rabies hos personer som fått PEP (med eller utan PrEP) under pågående behandling med klorokin eller hydroxyklorokin.

Vaccinbiverkningar

Generellt sett är cellkulturbaserade rabiesvacciner säkra och ger få allvarliga biverkningar. Det är vanligt (35–45 procent av de vaccinerade) med mindre och övergående lokala reaktioner vid injektionsstället. Milda systemreaktioner, såsom övergående feber, huvudvärk, yrsel och

gastrointestinala symtom, förekommer hos 5–15 procent. Allvarliga reaktioner av allergisk eller neurologisk karaktär är ovanliga. För specifik information om ett visst vaccin, se produktresumén.

Referenser

1. Rabies Vaccines; WHO position paper: Weekly Epidemiological Record (WER) – April 2018. Hämtad från: https://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/
2. 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.
3. Ren J, Yao L, Sun J, Gong Z. Zagreb regimen, an abbreviated intramuscular schedules for rabies vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Jan;22(1):1-5.
4. Tepsumethanon V, Lumlertdacha B, Mitmoonpitak C, Sitprija V, Meslin FX, Wilde H. Survival of naturally infected rabid dogs and cats. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):278-80.
5. McElhinney LM, Marston DA, Leech S, Freuling CM, van der Poel WH, Echevarria J, et al. Molecular epidemiology of bat lyssaviruses in Europe. *Zoonoses Public Health*. 2013;60:35-45.
6. Hammarin AL, Treiberg Berndtsson L, Falk K, Nedinge M, Olsson G, Lundkvist A. Lyssavirus-reactive antibodies in Swedish bats. *Infect Ecol and Epidemiol*. 2016;6:31262.
7. Nokireki T, Tammiranta N, Kokkonen UM, Kantala T, Gatt T. Tentative novel lyssavirus in a bat in Finland. *Transbound Emerg Dis*. 2018;65:593-6.
8. Moldal T, Vikøren T, Cliquet F, Marston DA, van der Kooij J, Madslien K, et al. First detection of European bat lyssavirus type 2 (EBLV-2) in Norway. *BMC Vet Res*. 2017;13:216.
9. Arechiga Ceballos N, Karunaratna D, Aguilar Setien A. Control of canine rabies in developing countries: key features and animal welfare implications. *Rev Sci Tech*. 2014 Apr;33(1):311-21.
10. Johnson N, Freuling C, Horton D, Muller T, Fooks AR. Imported rabies, European Union and Switzerland, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011 Apr;17(4):753-4.
11. Singer A, Kauhala K, Holmala K, Smith GC. Rabies in northeastern Europe--the threat from invasive raccoon dogs. *J Wildl Dis*. 2009 Oct;45(4):1121-37.
12. Fekadu M, Shaddock JH, Baer GM. Excretion of rabies virus in the saliva of dogs. *J Infect Dis*. 1982;145(5):715-9.
13. Johnson N, Phillpotts R, Fooks AR. Airborne transmission of lyssaviruses. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 6):785-90.
14. Gode GR, Bhide NK. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. *Lancet*. 1988;2(8614):791.
15. Maier T, Schwarting A, Mauer D, Ross RS, Martens A, Kliem V, et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1112-9.
16. 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.
17. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2002;1(2):101-9.
18. Jackson AC. Therapy of human rabies. In: Jackson AC, editor. *Rabies: scientific basis of the disease and its management*, Third Edition. Oxford, UK: Elsevier Academic Press; 2013. p. 573-87.
19. Zeiler FA, Jackson AC. Critical Appraisal of the Milwaukee Protocol for Rabies This Failed Approach Should Be Abandoned. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:44-51.
20. Gogtay NJ, Munshi R, Ashwath Narayana DH, Mahendra BJ, Kshirsagar V, Gunale B, et al. Comparison of a Novel Human Rabies Monoclonal Antibody to Human Rabies Immunoglobulin for Postexposure Prophylaxis: A Phase 2/3, Randomized, Single-Blind, Noninferiority, Controlled Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 18;66(3):387-95.
21. Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs, Annex 2. WHO Technical report series 941, Geneva, 2007. Hämtad från: <https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/Annex%20%20inactivate%20rabies%20vaccine.pdf?ua=1>
22. WHO. International standard: 7th International Standard For Rabies vaccine, NIBSC code 16/204. Hämtad från: <https://www.nibsc.org/documents/ifu/16-204.pdf>
23. WHO. Rabies Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Hämtad från: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/October/1_Background_paper_WG_RABIE_S_final.pdf?ua=1
24. Denis M, Knezevic I, Wilde H, Hemachudha T, Briggs D, Knopf L. An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route. *Vaccine*. 2018 Dec 11. pii: S0264-410X(18)31635-9

25. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ, Narayana DH, Giri MS, Muhamuda K, et al. Boosting effect of purified chick embryo cell rabies vaccine using the intradermal route in persons previously immunized by the intramuscular route or vice versa. *Natl Med J India*. 2006 Jul-Aug;19(4):192-4.
26. Soentjens P, Andries P, Aerssens A, Tsoumanis A, Ravinetto R, Heuninckx W, 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 Feb 1;68(4):607-14.
27. WHO. Evidence to recommendation Table 4: time and dose sparing PeEP. Hämtad från: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/rabies_time_dose_sparing_prep.pdf?ua=1
28. Ravish H, Sudarshan MK, Madhusudana SN, Annadani RR, Narayanna DH, Belludi AY, et al. Assessing safety and immunogenicity of post-exposure prophylaxis following interchangeability of rabies vaccines in humans. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(5):1354-8.