

Biologisk terror og krig – realiteter og konsekvenser

Elisabeth Waage, MK-13 UiT Norges Arktiske Universitet

Veileder: Ørjan Olsvik, Institutt for medisinsk biologi
Masteroppgave i medisin (Med-3950), august 2018



Forord

Høsten 2016 tok jeg kontakt med Ørjan Olsvik, professor ved institutt for medisinsk biologi, med spørsmål om han ville være min veileder. Jeg ville skrive en oppgave som omhandlet spørsmål om biologi, beredskap og internasjonale forpliktelser. Vi kom sammen frem til en problemstilling som omhandlet nettopp dette.

Arbeidet med oppgaven startet høsten 2016 med utforming av prosjektbeskrivelse. Det var planlagt besøk på Forsvarets sanitet, Sessvoldmoen og Forsvarets Forskningsinstitutt i løpet av høst og vår 2017/2018. Dette lot seg dessverre ikke gjøre. Jeg fikk imidlertid invitasjon til helseberedskapssymposium arrangert av Forsvarets sanitet, og deltok der 18. april 2018.

I perioden juni til august 2018 ble oppgaven revidert. En ny problemstilling ble utformet og den reviderte utgaven har tatt hensyn til merknader og kommentarer fra sensorer som bedømte den opprinnelige innleveringen.

Jeg vil gjerne benytte anledningen til å takke min veileder, Ørjan Olsvik, for god hjelp og veiledning gjennom hele perioden.



Elisabeth Waage

Gjettum, 20.08.2018

Innholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Forord | I |
| Sammendrag | IV |
| Begrepsavklaringer og forkortelser | V |
| 1 Innledning | 1 |
| 1.1 Historisk oversikt | 1 |
| 1.2 Det hvite pulveret | 4 |
| 1.3 Agensene | 4 |
| 1.4 Uenighet rundt trusselbildet | 5 |
| 1.5 Teknologisk utvikling | 5 |
| 1.6 Vanskelig å oppdage | 5 |
| 1.7 Formål og problemstilling | 6 |
| 1.8 Avgrensing | 6 |
| 2 Materiale og metode | 7 |
| 3 Resultater | 8 |
| 3.1 Terrorgrupper med biologiske våpen | 8 |
| 3.2 Motiver for bruk | 8 |
| 3.3 Anskaffelse av agens | 9 |
| 3.3.1 Syntetisk biologi og teknologiske fremskritt | 10 |
| 3.4 Metoder for spredning | 10 |
| 3.4.1 Vannkontaminering | 11 |
| 3.4.2 Matkontaminering | 11 |
| 3.4.3 Aerosoler | 11 |
| 3.4.4 Insektsvektorer | 12 |
| 3.5 Kategorier av trusselstoffer | 12 |
| 3.5.1 Kategori A | 12 |
| 3.5.2 Kategori B | 12 |
| 3.5.3 Kategori C | 13 |
| 3.6 Agens som potensielle trusselstoffer | 13 |
| 3.6.1 Bacillus anthracis | 13 |
| 3.6.2 Variola major | 15 |
| 3.6.3 Yersinia pestis | 15 |
| 4 Diskusjon | 17 |
| 4.1 Trusselbildet | 17 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.1.1 | Statlige aktører..... | 17 |
| 4.1.2 | Ikke-statlige aktører og terrorisme | 17 |
| 4.2 | Hvordan oppdage at et utbrudd er intensjonelt og ikke naturlig? | 19 |
| 4.3 | Trusselstoffer | 20 |
| 4.3.1 | Antraks som trusselstoff..... | 20 |
| 4.3.2 | Variola major som trusselstoff | 20 |
| 4.3.3 | Yersinia pestis som trusselstoff..... | 21 |
| 4.4 | Internasjonale forpliktelser og kontrollmekanismer | 21 |
| 4.4.1 | Genève-protokollen og Biologivåpenkonvensjonen | 22 |
| 4.4.2 | Australiagruppen | 22 |
| 4.5 | Biologiske hendelser i Norge – beredskap og håndtering | 22 |
| 4.5.1 | Virkemidler for å forebygge hendelser..... | 23 |
| 4.5.2 | Beredskap og håndtering av hendelser | 24 |
| 4.5.3 | Første tiden etter en hendelse | 25 |
| 4.5.4 | Lengre perspektiv | 25 |
| 4.5.5 | Oppsummert beredskap og håndtering..... | 25 |
| 4.6 | Utbrudd og øvelser å ta lærdom av | 25 |
| 4.6.1 | Jugoslavia 1972 | 25 |
| 4.6.2 | Amerikansk øvelse | 26 |
| 4.6.3 | Miltbrannbrevene 2001..... | 28 |
| 4.7 | Sterke sider ved oppgaven | 28 |
| 4.8 | Svake sider ved oppgaven..... | 28 |
| 4.9 | Mulige implikasjoner av funnene | 29 |
| 5 | Konklusjon | 29 |
| 6 | Referanseliste | 31 |
| 7 | Tabeller..... | 36 |
| | Grade..... | 39 |

Sammendrag

Bakgrunn: Gjennom historien er sykdomsfremkallende mikroorganismer blitt brukt i krigføring. Panikken og frykten de kan skape i en befolkning gjør det naturlig å tenke at noen kunne tenke seg å lage våpen av dem. Formålet med oppgaven er å belyse kjente former for biologisk angrep, hvordan disse kan tenkes utført samt konsekvensene av dem, og å drøfte hvordan myndigheter, nasjonalt så vel som internasjonalt, kan tilnærme seg dette i en forebyggende og beredskapsmessig sammenheng.

Metode: Oppgaven er en litteraturstudie. Omfattende søk er utført i PubMed, UpToDate og Forsvarets forskningsinstitutt (FFI), relevante engelske og norske publikasjoner er inkludert. Bøker som omhandler biologisk krigføring og bioterrorisme er også inkludert. Rapporter fra FFI, Politiets sikkerhetstjeneste og regjeringen ligger til grunn for vurdering av dagens beredskap i Norge.

Resultat: Biologiske angrep kan skje i form av kontaminering av vann- eller matforsyninger, via aerosoler eller insektsvektorer. En rekke forskjellige agens kan brukes i slike angrep, for eksempel *Bacillus anthracis*, *Variola major* og *Yersinia pestis*. Syntetisk biologi og moderne teknologi har gjort det enklere for ikke-statlige aktører å gjenskape skadelige agens. Utøvere av angrep kan være statlige eller ikke-statlige aktører. Motiver for bruk kan være en politisk erklæring, massedrap eller agroterror.

Konklusjon: Biologiske angrep kan foregå på en rekke måter og arenaer. Biologiske hendelser forårsaket av intensjonell spredning av skadelige agens kan medføre voldsomme konsekvenser i en stat med store økonomiske utgifter, masseskade og –død og omveltninger i samfunnet som følge av dette. Velfungerende folkehelseinstitutter må sikres for å overvåke den epidemiologiske situasjonen i landet, og i verden for øvrig, og sørge for at preventive tiltak er på plass. Ressurser som behøves ved utbrudd må være tilgjengelig og man må ha tilstrekkelig med forsyninger av materiell og utstyr som behøves for å påvise sykdommer, i behandling av pasientene og for å innlosjere dem.

Begrepsavklaringer og forkortelser

- Biologiske angrep:* Med biologiske angrep forstås bioterrorisme, statsstøttet eller ikke, og bruk av agens i statlig krigføring.
- Biologisk krigføring:* krigføring med bruk av levende organismer eller deres toksiner med den hensikt å forårsake skade, sykdom eller død. Skader begrenser seg ikke nødvendigvis bare til å ramme mennesker direkte, men kan også affisere dyr, materiell, vann- og matforsyninger (1).
- Biologisk terror/bioterrorisme:* terror med biologiske midler som dreier seg om å intensjonelt spre eller true med å spre sykdomsfremkallende smittestoffer eller biologisk fremstilt giftstoffer, for å skape sykdom og død hos mennesker, dyr eller planter. Grupper eller individer som faller inn under denne termen er motiverte av politiske, religiøse, økologiske eller andre ideologiske tankesett (2, s3, 3).
- Biologiske våpen:* består av biologisk agens som kan forårsake sykdom, skade eller død hos mennesker, planter, dyr eller materiell, samt et leveringsmiddel (3). Leveringsmiddelet kan være en bombe, stridshode på missil, spraytank, avansert aerosolgenerator eller liknende. Biologiske våpen havner inn under fellesbetegnelsen masseødeleggelsesvåpen. Masseødeleggelsesvåpen er i stand til å forårsake massiv ødeleggelse i stor skala. De katastrofale skadene de kan medføre og langtidseffektene de kan ha gjør dem uønsket i det internasjonale samfunnet, og er årsaken til at det finnes en rekke lovverk og konvensjoner som er laget for å forhindre bruken av dem.
- Biologivåpenkonvensjonen:* Konvensjon om forbud mot utvikling, fremstilling og lagring av bakteriologiske (biologiske) våpen og toksinvåpen, samt om tilintetgjørelse av slike våpen
- CBRNE:* en fellesbetegnelse på hendelser som omfatter kjemiske stoffer (C), biologiske agens (B), Radioaktive stoffer (R), nukleært materiale (N) og eksplosiver (E) med høyt farepotensiale (4).
- Terrorisme:* det finnes mange definisjoner av terrorisme. North Atlantic Treaty Organization (NATO) har definert det som ulovlig bruk og trussel om bruk av makt eller vold mot individer eller eiendom i et forsøk på å

tvinge frem eller skremme myndigheter eller samfunn for å oppnå politiske, religiøse eller ideologiske mål (3).

| | |
|-----------------|--|
| <i>B.</i> | Bacillus |
| <i>CDC</i> | Center for Disease Control and Prevention |
| <i>D.C.</i> | District of Columbia |
| <i>EU</i> | Europeiske Union |
| <i>FBI</i> | Federal Bureau of Investigations |
| <i>FHI</i> | Folkehelseinstituttet |
| <i>FFI</i> | Forsvarets Forskningsinstitutt |
| <i>FN</i> | Forente Nasjoner |
| <i>HIV</i> | Humant immunsviktvirus |
| <i>IHR</i> | Internasjonale helsereglement |
| <i>MSIS</i> | Meldesystem for smittsomme sykdommer i Norge |
| <i>NATO</i> | North Atlantic Treaty Organization |
| <i>OIE</i> | Verdens dyrehelseorganisasjon |
| <i>PCR</i> | Polymerase Chain Reaction |
| <i>PST</i> | Politiets Sikkerhetstjeneste |
| <i>UiT</i> | Universitetet i Tromsø |
| <i>USAMRIID</i> | United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases |
| <i>WHO</i> | Verdens helseorganisasjon |
| <i>Y.</i> | Yersinia |

1 Innledning

Gjennom historien er sykdomsfremkallende mikroorganismer blitt brukt i krigføring. Usynlige biologiske organismer som kan forårsake store sykdomsutbrudd og dødsfall i hopetall er et fryktinngytende scenario. Panikken og frykten de kan skape i en befolkning gjør det naturlig å tenke at noen kunne tenke seg å lage våpen av dem.

1.1 Historisk oversikt

Bruk av biologiske agens for å angripe eller svekke en fiende er blitt benyttet i lange tider, blant annet helt tilbake til antikke samfunn som Romerriket og i Persia (5, s. 244). Der ble kadavre lempet i vannreservoarer og brønner for å forurense fiendenes drikkevann. Videre følger en kort oppsummert tidslinje over slike tilfeller og noen viktige internasjonale avtaler for bekjempelse av biologisk krigføring gjennom historien:

1346: Ofre for svartedødepidemien ble ved hjelp av katapulter kastet over bymurene i Kaffa ved Svartehavet av Tatarene for å forårsake en epidemi hos innbyggerne (5, s. 244, 6).

1763: Kommandør for britiske styrker i Nord-Amerika sendte tepper infisert med koppevirus til stammer av urbefolkningen for å ramme dem i den pågående konflikten de hadde (5 s. 244, 6).

1914-1918: Under første verdenskrig brukte sentralmaktene biologiske agens for å svekke ententemaktene ved å infisere hester og muldyr på østfronten (5, s.244, 6).

1925: Genève-protokollen av 1925 vedtok forbud mot bruk av kjemiske og biologiske våpen i krig. Protokollen sa ingenting om utvikling eller oppbevaring av slike våpen, og produksjonen fortsatte (7).

1932-1945: Den japanske militærlegen Shiro Ishii forsket på potensialet til en rekke biologiske agens som *Yersinia pestis*, *Variola major*, *Francisella tularensis* og *Vibrio cholerae* samt metoder for å spre disse (5, s.244-5, 8). Han administrerte Unit 731, det japanske

kjemiske og biologiske krigføringsforskningscenteret under den andre kinesisk-japanske krig og andre verdenskrig, kjent for dødelige eksperimenter på mennesker. Unit 731 dyrket 300 kilo med pestbakterier i måneden og hadde millioner av lopper som skulle spre pesten. Eksperimentene ble utført på fanger ved avdelinger rundt om i det japanske imperiet, hovedsakelig kinesiske fanger, men ved flere anledninger ble også agens sluppet over byer med sivile i Kina (5, s.245). Etter andre verdenskrig ble Shiro Ishii og andre ledere av det japanske biovåpenprogrammet gitt immunitet mot at de delte forskningsresultatene sine, og slapp slik rettslig forfølgelse etter krigen (5, s.245, 8).

1937-1945: USA, Storbritannia og Canada utviklet et biologisk våpenprogram i 1941 etter mistanke om at Nazi-Tyskland hadde utviklet det samme. De utviklet våpen med antrakssporer, botulinum toxin og Brucella suis. I tillegg forsket de på vaksiner og andre posteksponeringstiltak (5, s.246, 6). Forskning i Storbritannia under andre verdenskrig etterlot Gruinard Island i Skottland kontaminert med Bacillus anthracis i 48 år etterpå (6).

1949-1969: Det amerikanske militæret utførte omtrent 239 testskytinger av våpen med ”harmløse” agens over bosatte områder. De ville vite hvordan vind fraktet forskjellige agens og hvordan de ble brutt ned i naturen. I 1950 førte en slik oppskytning over San Fransisco med bakterien Serratia marcescens til 11 tilfeller av urinveisinfeksjoner hos sivile. En døde av infeksjonen (5, s.247).

1969: President Nixon ga ordre om å legge ned det amerikanske biologiske våpenprogrammet. Våpen ble destruert og fasiliteter lagt ned eller omgjort til annen bruk (5, s.248).

1942-1991: Sovjetunionen utviklet biologisk våpenprogram som fortsatte frem til oppløsningen av unionen (6).

1972: Konvensjon om forbud mot utvikling, fremstilling og lagring av bakteriologiske (biologiske) våpen og toksinvåpen, samt om tilintetgjørelse av slike våpen, også kalt Biologivåpenkonvensjonen, ble åpnet for undertegning og trådte i kraft i 1975 etter at 22 land hadde ratifisert den (9).

1979: Et antraksutbrudd blant mennesker i byen Sverdlovsk i Sovjetunionen fant sted. Utbruddet kom av et utilsiktet utslipp fra et biologisk våpen-forskningscenter og resulterte i 66 døde (5, s.251, 6).

1984: Rajneesh-kulten spredte Salmonella typharium-bakterier i salatbarer i delstaten Oregon i USA som forårsaket et salmonellautbrudd hos 751 mennesker (2, s.50-58, 5, s.258, 6).

1985: Irak påbegynte sitt biologiske våpenprogram. Programmet inkluderte blant annet Bacillus anthracis, aflatoxin, ricin og botulinum toxin (5, s.252, 6).

1995: Medlemmer av sekten Aum Shinrikyo slapp ut saringass på undergrunnsbanen i Tokyo, 13 døde og flere tusen ble skadet (6). Sekten hadde flere høyt utdannede medlemmer som blant annet besto av dyktige forskere og teknikere innen mikrobiologi. De hadde velutviklede laboratorier der de forsket på biologiske så vel som kjemiske midler. I etterforskningen som fulgte ble det oppdaget at gruppen hadde forsøkt å spre skadelige agens ved ti anledninger uten å lykkes før de gikk over til å bruke nervegiftgassen sarin (5, s.257). Etterforskningen fikk også frem at gruppen hadde hatt et vellykket angrep med sarin tidligere, i Matsumoto i 1994, der 7 ble drept og 144 skadet (5, s.257). Videre fant man at gruppen hadde dratt til daværende Zaire i 1992 for å få tak i ebolaviruset under påskudd av humanitært arbeid etter et utbrudd der (2, s.48, 5, s.258, 10).

1996: I Dallas, USA, ble 12 laboratorieansatte ved St Paul's Medical Centre syke etter å ha spist muffins og donuts på arbeidsplassen. En forsmådd kollega hadde infisert bakevarene med Shigella dysenteria type 2 (2, s. 43-45, 6).

2001: I kjølvannet av angrepene 11. september ble brev med hvitt pulver sendt via post til blant annet senatorer i USA. 22 tilfeller av miltbrann ble registrert, hvorav 11 var pulmonal antraks og 11 kutan antraks. Fem døde (11). Federal Bureau of Investigation (FBI) konkluderte med at mikrobiologen Bruce Edwards Ivins som hadde jobbet ved Fort Dietrick (United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases - USAMRIID) sto bak (12).

2011: Menn fra Nord-Georgia ble arrestert siktet for blant annet å ha planlagt å fremstille biologiske toksiner som skulle brukes til å angripe amerikanske borgere og myndighetspersonell (6).

1.2 Det hvite pulveret

Spredning av infeksjonssykdommer vil kunne svekke en fiende, men det vil også kunne skape frykt i en befolkning, som ved naturlig forekommende infeksjonsutbrudd. Derfor er usynlige våpen som bakterier, parasitter og virus et virkemiddel som kan benyttes i terrorsammenheng. Etter miltbrannbrevene i USA i 2001, ble antraks, eller *Bacillus anthracis*, kjent for allmennheten. Antrakssporene var blandet med hvitt pulver og sendt i brev til forskjellige mål. Fem personer døde og 22 ble syke som følge av hendelsen (11). Hendelsene med bruk av antraks for å påføre intensjonell skade og død illustrerte det flere lenge hadde advart mot, nemlig at de som er tilbøyelig til å bruke biologiske agens for intensjonell spredning vil se dem som ypperlige instrumenter for å skade og ødelegge.

Selv etter 17 år sitter frykten for ”det hvite pulveret” igjen hos folk over hele verden også her i Norge, noe som kom tydelig frem i juni 2017 da 44 personer ansatt ved postterminalen i Stokke ble sendt på sykehus etter at det lekket ut hvitt pulver fra en konvolutt (13). De ansatte som var i nærheten av pulveret opplevde symptomer som sviende hals, rød hud og kløe. Prøver av stoffet ble sendt til Forsvarets forskningsinstitutt (FFI) på Kjeller for analyse, og det hvite stoffet viste seg å være hvetemel.

1.3 Agensene

Antrakssporer er bare ett av mange agens som kan brukes i forbindelse med krigføring eller terrorisme. Koppeviruset og *Yersinia pestis*, et agens i familien enterobakterie som forårsaker lunge- og byllepest, kan også nevnes som fryktede agens med potensiale for voldsom skade. Listen over potensielle agens er lang, og med utgangspunkt i deres egenskaper med hensyn på blant annet dødelighet og smitterate er disse klassifisert i kategorier A-C av amerikanske Center for Disease Control and Prevention (CDC) (14).

1.4 Uenighet rundt trusselbildet

Biologisk krigføring har forekommet i lange tider gjennom historien, men har ikke blitt en del av den konvensjonelle krigføringen. I omtalen om trusselen som biologiske våpen fører med seg, kan presentasjonen arte seg apokalyptisk der det hevdes det bare er spørsmål om tid før terrorister benytter seg av biologiske våpen for å forårsake massedød. Andre argumenterer med at empirien ikke gir grunnlag for bekymring, og avfeier i det store og det hele trusselen (2, s3). Verken den ene eller andre av disse tilnærmingene er hjelpsomme. Dersom fokuset rettes mot trusler av enorme dimensjoner, vil dette lede til umulige tiltak. Å fornekte den potensielle faren helt og dermed unngå iverksetting av noen som helst former for mottiltak, vil kunne gjøre en sårbar for angrep.

1.5 Teknologisk utvikling

Utvikling av biologiske våpen er svært ressurskrevende, det forutsetter avansert teknologi drevet av folk med svært høy kompetanse på området. Dessuten er det vanskelig å sikre at våpenet overlever masseproduksjon, lagring og frakt. På den andre siden er teknologisk utvikling i rekordfart blitt svært avansert og i stor grad gjort tilgjengelig for kommersielle salg. Det er gjennomført gensekvensering av en rekke agens som er tilgjengelig for allmennheten, og det er ikke lenger en ekstrem utfordring å gjenskape disse via syntetisk biologi (5, 15). Arbeid med å monitorere teknologisk utvikling og å oppdage nyutvikling av biologiske trusselstoffer er derfor svært viktig. I Norge forsker FFI på tiltak som kan iverksettes for å forhindre intensjonelle utslipp av bakteriologiske agens og hvordan detektere dem raskest mulig. I tillegg driver de forskning på å forstå trusselen Norge står overfor med tanke på nye prosesser for utvikling av stoffer rundt om i verden og hvilke grupper som kan utføre intensjonelle utslipp.

1.6 Vanskelig å oppdage

Biologiske våpen skiller seg fra andre masseødeleggelsesvåpen, som for eksempel kjemiske og nukleære våpen, da de kan formere seg selv og har evne til tilpasning. De kan spre seg over kontinenter og forårsake massive tap, ødeleggelser og skader. Når konvensjonelle eller kjemiske våpen tas i bruk, er man umiddelbart klar over skadested og medisinsk hjelp kan komme raskt til. Ved anslag med biologiske våpen vil det være vanskelig å oppdage detonasjon eller spredning før det er for sent. Agensene har ulik inkubasjonstid, og de første

tegn på en uønsket tilsiktet hendelse kan komme timer, dager eller så sent som uker etterpå når syke begynner å oppsøke helsehjelp. Innen den tid vil viktige spor ofte være hvasket ut, og myndighetene vil ha vanskeligheter med å avgjøre om den påfølgende epidemien var en ulykksalig tilfeldighet eller et intensjonelt angrep.

1.7 Formål og problemstilling

Formålet med oppgaven har vært å ta rede på hvilke former for biologiske angrep som er kjent, hvordan disse kan tenkes utført og konsekvensene av dem. Oppgavens formål har også vært å drøfte hvordan samfunnet nasjonalt så vel som internasjonalt kan forsøke å tilnærme seg dette i en forebyggende og beredskapsmessig sammenheng. Problemstillingen for oppgaven er: ”Hvilke former for biologiske angrep er kjent og hvordan kan disse tenkes å anvendes i en større sammenheng i dag?”.

1.8 Avgrensning

Artikkelmateriale er avgrenset til artikler med relevans for biologisk krigføring og bioterror gjennom historien og egenskaper ved agens som benyttes i disse. Agensene som er inkludert i oppgaven er begrenset til *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* og *Variola major* etter som de er klassifisert som noen av de farligste biologiske trusselstoffer og er av de mest fryktede benyttet i terrorsammenheng. Det er skrevet mer utfyllende om *Bacillus anthracis* enn andre agens fordi den har vært så mye brukt og forsket på opp igjennom historien.

Terror skaper frykt, og en storstilt epidemi forårsaket av intensjonell smitte med biologiske agens vil ha en stor psykologisk innvirkning i en befolkning. Det psykologiske aspektet ved biologisk krigføring og terror vurderes ikke inngående i denne oppgaven.

2 Materiale og metode

Oppgaven er en litteraturstudie. Informasjon i oppgaven er i hovedsak hentet fra bøker og vitenskapelige artikler som omhandler biologisk krigføring og bioterrorisme. Bøker som er benyttet er "Secret Agents – The Menace of Emerging Infections" kapittel 7 "Bioterror" skrevet av Madeline Drexler og "Bioterrorism and Biocrimes – the Illicit Use of Biological Agents Since 1900" skrevet av W. Seth Carus. Videre er det gjort omfattende søk etter relevant litteratur på PubMed, UpToDate og FFI. Informasjon er også hentet fra nettsider tilhørende Forente nasjoner (FN), Verdens helseorganisasjon (WHO), North Atlantic Treaty Organization (NATO) og CDC. Søkene er gjort hovedsakelig i perioden september 2016 til mai 2017. Søkeord som er brukt er blant annet "bioterrorism", "biological warfare", "bioterrorism and biological warfare", "biological agents", "biological agents categories", "biological agents terrorism", "synthetic biology", "anthrax", "bacillus anthracis", "anthrax toxins", "anthrax letters", "yersinia pestis", "plague", "variola major", "H1N1", "ebola virus", "unit 731", "FFI", "FFI biologiske våpen".

Alle artikler som ikke er på engelsk eller norsk er ekskludert fra oppgaven. Det samme er artikler som er unntatt offentligheten.

Antibiotikaveilederen, Folkehelseinstituttet og Legehåndboken er benyttet for å kartlegge sykdomsforløp, behandling og rutiner ved de forskjellige infeksjøs sykdomsutbruddene i Norge. I tillegg er det søkt på og hentet informasjon fra Folkehelseinstituttets (FHI) og Meldingsystem for smittsomme sykdommer (MSISs) databaser for statistikk for infeksjonssykdommer de siste ti år.

Rapporter fra FFI, Politiets Sikkerhetstjeneste (PST) og Justis- og beredskapsdepartementet, Forsvarsdepartementet og Helse- og omsorgsdepartementet er brukt i oppgaven for å belyse dagens beredskap og håndtering av biologiske hendelser, samt de neste års planer for disse.

Relevante lovverk og internasjonale avtaler er funnet på lovdata.no.

3 Resultater

3.1 Terrorgrupper med biologiske våpen

Ettersom biologiske våpen skiller seg i så stor grad fra andre våpen som er tilgjengelig for terrorister, er det viktig å redegjøre for hvordan de kan anskaffes og formidles. En begynnelse for å se på utfordringene som bioterrorisme vil kunne medføre, er å undersøke i hvor stor grad terrorister har tatt i bruk eller har planlagt å ta i bruk slike våpen tidligere. I en utgivelse fra 2002 (2) har W. Seth Carus tatt for seg alle saker med intensjonell smitte av mennesker med biologiske agens fra årene 1900 til 2000. Utgivelsen gir en empirisk basis i arbeidet med bioterrorisme. Han peker på at det kun er åtte tilfeller der terrorgrupper faktisk har klart å få tak i biologiske agens, og videre at det er fem grupper som har brukt eller forsøkt å bruke biologiske våpen. Av disse er det kun én som har ført til skade på mennesker, nemlig Rajneesh-sekten i 1984 som forgiftet salatbarer med *Salmonella typhimurium* i byen The Dalles i Oregon USA. 751 mennesker ble syke og 45 ble innlagt på sykehus. Ingen døde (2, s.7). Aum Shinrikyo produserte biologiske våpen og forsøkte å spre *Botulinum toxin* og *Bacillus anthracis* (2, s.8). Dark Harvest var en gruppe som protesterte mot at myndighetene lot være å rydde opp etter antraksforurensingen de hadde etterlatt seg på Gruinaird Island fra tiden de forsket og prøvde ut biologiske våpen (2, s.8). Gruppen sanket antrakskontaminert jord fra øyen og dumpet det på eiendommen til Port Down, Storbritannias biologiske og kjemiske forskningssenter. Antraksen var av en lite virulent art, og ingen tok skade av den forurensede jorden. Mau Mau, som var en afrikansk frigjøringsbevegelse, skal ha vært ansvarlige for å benytte toksiner for å forgifte buskap i dagens Kenya (2, s.8). Rapporter tyder også på at polsk motstandsbevegelse brukte biologiske agens mot tyske styrker under andre verdenskrig. Polske offiserer ytret etter krigen at 200 tyske soldater ble drept på denne måten, men tilfellene er aldri blitt bekreftet (2, s.8).

3.2 Motiver for bruk

Motiver for bruk varierer. Carus lister opp seks motiver blant de gjennomgåtte casene på 1900-tallet.

- 1) *Massedrap*. Aum Shinrikyo ønsket å drepe flest mulig som del av deres plan om å ta kontroll over Japan. Gruppen havner i en kategori av terrorister med apokalyptiske visjoner. For slike grupper kan massedrap i seg selv være hovedmål for bruk av

biologiske våpen, men de kan også være motivert av hevn mot spesifikke politiske eller etniske grupper (2, s.9).

2) *Mord*. Biologiske våpen kan benyttes for å drepe spesifikke individer. Metoden kan tenkes brukt i de tilfeller der terroristen ønsker at det skal se ut som offeret døde av naturlige årsaker (2, s.9).

3) *Inkapsitering*. Rajneesh-sekten ønsket å sette et stort antall mennesker ut av drift, uten nødvendigvis å drepe dem da de forgiftet salatbarer i The Dalles. Hendelsen var egentlig en øvelse før målet - valgdagen, da de ville sørge for at så få som mulig som ikke var fra deres sekt møtte opp på valgdagen slik at de kunne vinne valget (2, s.9). Hendelsen viser hvordan et stort antall mennesker kan settes ut av spill ved denne typen angrep.

4) *Politisk erklæring*. Dark Harvest var ikke interessert i å skade mennesker, men brukte biologiske agens for å sende et politisk budskap (2, s.9).

5) *Agroterror*. Agroterrorisme betyr intensjonell kontaminering av husdyr, planter, mat og avlinger (5, s.243). Det er et svært effektivt angrepsmål dersom en ønsker å forringe et lands selvforsyning som ledd i svekkelse av en stat en ønsker å angripe. Et angrep på agrikultur kan få store konsekvenser både økonomisk og folkehelsemessig, og en trussel mot matforsyninger kan således skape stor frykt i en befolkning. Mat er tilgjengelig for forurensing hele veien fra gård til gaffel, og sentralisering av store gårdsbruk og utviding til enorme anlegg gjør dem til enklere mål for agroterroristen. Eksempler på agens brukt i kontaminering kan være munn-og klovsyke, rustsopp, Newcastle sykdom. Mau Mau havner innenfor denne gruppen (5, s.243).

6) *Kriminelle hensikter*. Utpressing, ofte med næringsmiddel- eller butikkonsern som mål, kan være en form for kriminelt motiv. Hevn kan være et annet. Dr. Mitsuru Suzuki forgiftet kolleger og pasienter med Shigella og Salmonella i Japan på 1980-tallet (2, s.10,61-63). Årsaken var å hevne seg på systemet som han bebreidet for å ikke ha gitt ham den anerkjennelsen han mente han fortjente. Flere har også hevdet at han forsøkte å skape flere kliniske caser til sin forskning på Salmonella typhi (2, s.61-63).

3.3 Anskaffelse av agens

Det har opp igjennom tiden vært relativt enkelt å få tak i agens. Tidligere kunne man kjøpe kulturer med agens lovlig direkte fra produsent, og biologisk materiale kunne bevege seg fritt

mellom universiteter og forskningsinstitusjoner (5, s.255). Rendyrkede kulturer er å foretrekke så man slipper krysskontaminering og dessuten enklere enn å forsøke å finne dem selv i naturlige miljøer (6). I dag er det strenge forskrifter og internasjonale avtaler som skal forhindre dette som nevnt i kapittel om internasjonale forpliktelser og kontrollmekanismer. Men selv om det finnes både lovverk og organisasjoner som er satt for å forhindre at uvedkommende får tak i potensielt skadelige agens, er det muligheter for målbevisste terrorister å få tak i det om de ønsker, de kan for eksempel stjele det fra laboratorier, syntetisere det ved hjelp av gensekvensering eller finne det i naturlige miljøer og dyrke de videre på laboratorier.

3.3.1 Syntetisk biologi og teknologiske fremskritt

Arbeid med syntetisk biologi er utviklet for å arbeide med og løse problemstillinger som kommer menneskeheten til gode. Det er imidlertid en frykt for at kunnskapen de utvikler kan misbrukes. De novo-produksjon av bakterier og virus er i dag en realitet. Gensekvensering er gjort av flere agens som for eksempel ebolaviruset, H1N1, Variola major og SARS-coronaviruset (6), og teknologien har gjort voldsomme fremskritt i løpet av få år. Når ”oppskriften” for agensene er publisert og teknologi for å drive med genetisk ingeniørarbeid tilgjengelig på det kommersielle markedet, er det ikke lenger en ekstrem utfordring å gjenskape skadelig agens i et laboratorium. Polioviruset ble syntetisert i 2002, H1N1 i 2005, SARS-coronaviruset i 2008 og Vest-Nil-viruset i 2010 (6). I dag er det mulig å kjøpe syntetiske nukleotidsekvenser i forskermiljøer. Disse kan bestilles og brukes for å gjenskape kjente, fryktede agens, eller mutere dem og skape nye. Det er derfor viktig at selgere av slike produkter og teknologi har oversikt over hvilke sekvenser som også finnes hos patogene organismer for å hindre at de kan gjenskapes av terrorister eller i destruktivt øyemed.

3.4 Metoder for spredning

Spredningsmetoden behøver ikke være sofistikert. Dersom agenset er smittomt nok og kanskje også behandlingsresistent, vil det kunne være nok å smitte ett individ med direkte påføring for å starte en epidemi. Agens som ikke er av særlig smittsom art, slik som ved noen patogener og alle toksiner, behøves en mekanisme for å spre agenset mot tilsiktet mål. Slike

mekanismer vil også sørge for at flere kan utsettes for smitten. Metoder som kan benyttes er aerosoler, vannkontaminering, matkontaminering eller insektsvektorer (2, s16-18).

3.4.1 Vannkontaminering

Mange patogener er vannbårne, slik som for eksempel *Vibrio cholerae* og *Salmonella typhi*. Sammen med parasitter og toksiner kan slike agens brukes for å forurense drikkevann. Vannsystemene er utstyrt med filtre som skal filtrere bort partikler. De er også utstyrt med vannbehandlingskjemikalier som skal drepe de organismene som ikke filtreres vekk (2, s18).

3.4.2 Matkontaminering

En lang rekke bakterier, toksiner, virus og parasitter kan forårsake sykdom som smitter gjennom mat (16). Felles for det fleste av disse er at varmebehandling i tilberedning av mat vil ødelegge disse agensene. Det innebærer at maten som kontamineres intensjonelt av for eksempel en bioterrorist må være en vare som spiser rå eller så kan kontamineringen skje etter varmebehandling (2, s18).

3.4.3 Aerosoler

Aerosoler er en svært fryktet anvendelsesform for spredning av skadelige agens, både fordi sykdommene i luftveiene ofte medfører flest dødsfall, men også fordi det har potensialet til å nå ut til svært mange ofre ved at det kan nå ut over store landområder. Office of Technology Assessment regnet ut at 100 kg antraks spredt over Washington D.C. ved riktige værforhold ville kunne drepe 1-3 millioner mennesker. Til sammenlikning ville en atombombe på et megatonn ta livet av 750 000-1 300 000 (17).

Spredning av agens via aerosoler innebærer komplisert teknologi og stiller høye krav både til laboratoriekjennskap og tekniske ferdigheter. Det er mange hensyn som spiller inn på spredningsevnen, blant annet vær, vind og agensets størrelse. Det kreves også en god del teknisk kompetanse for å beherske miljøfaktorer som vil svekke organismen. De fleste biologiske agens dør eller taper virulens når de slippes ut i atmosfæren. Det er kun få organismer slik som antrakssporer som forvitrer ekstremt langsomt i miljøet (2, s17).

Aum Shinrikyo forsøkte aerosolspredning ved flere anledninger, både med botulinum toxin og med antraks, uten at noen kom til skade (10).

3.4.4 Insektsvektorer

Mange sykdommer overføres til mennesker fra dyr. Pest smitter for eksempel via lopper, gulfeber og malaria via mygg og tyfus via lus, lopper eller midd. Insektsvektorer er vanskelig å kontrollere og bruk av disse medfører en risiko for at de skaper sykdomsreservoarer i områdene der de slippes ut (2, s19).

3.5 Kategorier av trusselstoffer

CDC er USAs folkehelseinstitutt. De har identifisert 30 organismer som kan brukes som våpen og gruppert disse i tre kategorier på grunnlag av agensets evne til å spres, hvor smittsomt det er, grad av dødelighet og morbiditet den kan lede til, panikkpotensialet den har og omfanget som kreves av folkehelsen i håndteringen av dem (14).

3.5.1 Kategori A

Agens som vurderes å innebære høyest risiko mot rikets sikkerhet hører inn under kategori A. Mye av forskning på biologiske våpen og forsvaret mot dem rettes derfor mot agens i denne kategorien. Kategori A inkluderer agens som lett kan smitte eller spres, har høy morbiditet og/eller letalitet, som vil skape panikk i befolkningen og som vil kreve enorme ressurser av folkehelseberedskapen i landet. Agens som hører inn under denne kategorien presenteres i tabell 1. I tabell 2 er det laget en oversikt til denne oppgaven over antall tilfeller av kategori A-agens i Norge de siste 10 årene. Tallene er hentet fra MSIS (18).

3.5.2 Kategori B

Nest høyeste risikogruppe. Denne kategorien inkluderer sykdommer forårsaket av patogener som har moderat morbiditet og lav dødelighet og som ikke spres eller smittes like lett som i kategori A. Agensene inkludert på listen stiller økte krav til et folkehelseinstitutts diagnostiske kapasitet samt økt sykdoms- og smitteovervåking av myndighetene. Eksempler på agens presenteres i tabell 3.

3.5.3 Kategori C

Den siste kategorien består av nyere patogener som kan designes for massespredning grunnet deres tilgjengelighet, at de enkelt kan produseres og spres, samt potensialet de har for å skape sykdom, død og omfattende påvirkning av folkehelsen. Agens i denne gruppen inkluderer influensavirus, Humant immunsviktvirus (HIV), Hantavirus og SARS.

3.6 Agens som potensielle trusselstoffer

Hvilke agens som brukes ved biologisk angrep kan blant annet avhenge av stoffets tilgjengelighet, men også hvilke egenskaper agenset har. Virulens og stabilitet vil være viktig dersom en bioterrorist har som mål å bruke det som biologisk våpen. I krigføring vil det være viktig at agens besitter egenskaper som sikrer egne tropper eller medlemmer ved at de kun utmanøvrerer tilsiktede ofre, og ikke sprer seg mellom personer eller blir værende i miljø der de kan utøve skade i lengre tid (19). Under den kalde krigen utviklet stormaktene USA og Sovjetunionen omfattende biologiske våpenprogrammer der valgene av trusselstoffer var svært like. Felles var antrakssporer (*Bacillus anthracis*), harepestbakterier (*Francisella tularensis*) og botulinum toxin fra *Clostridium botulinum*. Sovjetunionen hadde i tillegg bla annet koppevirus (*Variola major*), pest (*Yersinia pestis*) og ricin utviklet fra *Ricinus communis*, mens USA hadde Q-feber (*Coxiella burnetii*), brucellose (*Brucella suis*) og Stafylokokk enterotoksin B (20). Selv om en rekke andre stoffer ble forsket på og utviklet, var antrakssporer, pestbakterier og koppevirus av de som ble vurdert som mest egnede og fryktede. Dette gjenspeiles også i dag der de alle tre er plassert i kategori A av CDC (14).

3.6.1 *Bacillus anthracis*

B. anthracis er en Gram-positiv sporedannende stavbakterie som kan forårsake alvorlig sykdom først og fremst hos dyr, men også hos mennesker (21). Bacillusen blir til sporer når den ikke får næring eller vann, eller ved kjemisk sjokk. Den morfer tilbake til en hurtig formerende form når forholdene forbedrer seg, for eksempel i næringsrikt blod eller i lungevev (5, s.234-5). Sykdommen den fremkaller kalles antraks, eller miltbrann på folkemunne, og ses hyppigst hos større planteetere som sau, geit, svin, hest og kveg (22). En sjelden gang kan bakterien smittes til mennesker. 95% av infeksjoner hos mennesket med *B.*

anthracis er kutane infeksjoner. Det er også mulig å få infeksjonen i gastrointestintestinalsystemet og den mest fryktede utgaven av infeksjonen er når den kommer i luftveiene. Antraks var ikke uvanlig tidligere, i dag er sykdommen svært sjelden i Norge (21). Siste kjente tilfelle i Norge var i 2000 da en rusavhengig døde etter antagelig å ha injisert infisert stoff (23). Bakterien er fortsatt utbredt hos dyr i mange land, særlig i Asia og Afrika (22).

Inkubasjonstid er vanligvis to til fem dager ved kutan og pulmonal antraks. Dersom man igangsetter antibiotikabehandling, vil inkubasjonstiden bli betraktelig lenger. Dette fordi antibiotika ikke fungerer på de dormante sporene (22). Symptomene ved pulmonal antraks er ukarakteristiske i begynnelsen med feber, slapphet, hoste, hemoptyse eller brystmerter. Tilstanden kan så forverres dramatisk i løpet av timer og lede til sepsis og død (11, 21, 22).

Diagnosen stilles gjennom å påvise bakterien. Dette kan gjøres ved direkte mikroskopi og ved dyrkning. Prøver kan være fra blod, spytt, hudlesjon, puss, spinalvæske eller jordsmonnet man mistenker det kan komme fra (22).

Kutan antraks har relativt fredelig forløp som starter med en lett kløende papel som etter hvert utvikler seg til en smertefri vesikkel og til slutt en karakteristisk svart nekrotisk skorpe kalt eschar. De øvrige formene for antraks forløper raskt med generelle influensaliknende symptomer og hurtig utvikling av tegn på sepsis, koagulasjonsforstyrrelser, sjokk og multiorgansvikt, eventuelt hemorrhagisk meningitt (11, 21, 22). Etersom symptomene er så uspesifikke og initialt ligner influensaliknende sykdom, er det vanskelig å påvise raskt hva som er årsaken til pasientens plager. Ved svar på dyrkningsprøver vil ofte Gram-positive bakterier tolkes som forurensing, og vil derfor kunne overses hos laboranter eller behandlende lege. Det er først når den dramatiske forverringen av tilstand inntreffer og behandling synes fånyttes, at man kan mistenke *B. anthracis* for å stå bak. Mistanken kan også vekkes dersom mange i samme område presenterer liknende symptomer eller liknende tilfeller dukker opp på flere steder i landet samtidig (11).

3.6.1.1 Behandling

Ved manifest sykdom er benzylpenicillin førstevalg, med behandlingstid 10 dager. Ciprofloxacin og doxycyclin kan brukes ved penicillinallergi (21, 24). Antibiotika bør gis profylaktisk etter eksponering. Dødeligheten er høy selv ved adekvat behandling ved

pulmonal antraks med en dødelighetsrate på 95% (21). I Norge er antitoksinbehandling og posteksponeringsprofylakser tilgjengelig (22). Studier har vist at disse kan ha god effekt i behandling av pulmonal antraks i de tilfeller der antimikrobiellbehandling ikke har effekt eller ikke har tilstrekkelig effekt (25-28).

3.6.2 Variola major

Kopper var tidligere en svært fryktet sykdom og det er anslått at den tok livet av så mange som 500 millioner mennesker det siste århundret den eksisterte (29). Vaksinasjonskampanjer ble startet opp i 1967 og i 1980 ble viruset erklært utryddet. Dødelighet av viruset var anslått til 30% ved ubehandlet infeksjon. I populasjoner der kopper aldri hadde eksistert, som for eksempel urbefolkningen på det amerikanske kontinentet på 1500-1600-tallet, ble dødeligheten anslått å være hele 50% (5, s.239).

3.6.2.1 Behandling

De viktigste elementene i behandling av kopper har vært støttebehandling i form av opprettholdelse av væske- og elektrolyttbalanse samt observasjon med tanke på komplikasjoner av sykdommen (30). Vaksinasjon innen fire dager etter eksponering gir også noe beskyttelse mot infeksjon og hindrer vanligvis dødsfall (31). Et nytt antiviralt legemiddel til bruk ved koppesmitte ble godkjent i USA i juli 2018, studier har vist at denne kan ha god effekt i behandling av kopper (32).

3.6.3 Yersinia pestis

Y. pestis er en stavformet bakterie. Vektor for human smitte er oftest lopper (33). *Y. pestis* forårsaker byllepest eller lungepest avhengig av smittemåte. Byllepesten kan komme av bitt av infiserte lopper og har en inkubasjonstid på én til syv dager. Pasienten utvikler høy feber og nedsatt allmenntilstand før generelle hudmanifestasjoner som etter hvert blir nekrotiske. Uten behandling risikerer man gradvis utvikling til septisk sjokk. Ubehandlet byllepest leder til død i 50-60% av tilfellene (34).

Lungepest pådras dersom smitte skjer via aerosol fra infiserte dyr, mennesker eller eksponering på et laboratorium. Denne formen kan smitte direkte mellom mennesker. Inkubasjonstid kan variere fra noen timer til tre dager. Lungepest debuterer med tegn på

pneumoni med hurtig innsettende høy feber, pleurittisk brystsmerte, kortpustethet og eventuelt sepsis (5, s.241, 27). Lungepesten er svært smittsom, og letaliteten er nærmere 100% dersom ubehandlet (33). Lungepest har en inkubasjonstid på én til fire dager, alvorlig sykdom inntreffer 10-15 timer etter feberutvikling.

Mellom 2010 og 2015 ble 3248 tilfeller registrert på verdensbasis med 584 (18%) døde (34). Et utbrudd på Madagaskar i 2017 der over 2000 ble smittet etterlot 202 (9%) døde. Av tilfellene på Madagaskar var det unormalt høy andel som pådro seg lungepest (76%) (35), utbruddet ble stoppet etter behandling med antibiotika, da *Y. pestis*-stammen ikke hadde antibiotikaresistens.

3.6.3.1 Behandling

Y. pestis-infeksjon behandles med antibiotika. Valg av type antibiotika avhenger av resistensmønster. Gentamicin er førstevalg, med tetrasykliner og doksisyklin som akseptable alternativer (33). Oppstart av antibiotikabehandling før det er gått 15 timer bedrer prognosen. Forskning på vaksiner mot pest har vist å kunne ha god effekt i endemiske områder (36). Agens påvises ved dyrking av *Y. pestis* fra sårsekret, luftveisekret, blodkultur eller Polymerase Chain Reaction (PCR).

4 Diskusjon

4.1 Trusselbildet

4.1.1 Statlige aktører

Storstilte utslipp av agens i biologisk terrorøyemed stiller svært høye krav til produksjon, oppbevaring og gjennomføring. Stater har ressursene og midlene til å gjennomføre slike, og statlige eller statsstøttede angrep vil derfor være av de mest fryktinngytende. En stat har mulighet til å bevilge penger til forskning og utvikling av agens. De har også økonomisk kapasitet til å anskaffe seg agens, enten i form av kjøp av leverandør eller ved de novo-produksjon. Videre har de mulighet til å ruste opp laboratorier, uten frykt for å bli slått ned på av interne styresmakter og politi. Statlige myndigheter kan legge beslag på forskere og andre som kan utgjøre en ressurs i arbeidet med å utvikle våpenprogram. 180 stater har signert Biologivåpenkonvensjonen (9), men man vet lite om statene som ikke er en del av avtalen. For øvrig har man ingen garantier for at en statsmakt velger å gå i mot avtaler og konvensjoner de har signert, all den tid de i stor grad er basert på tillit.

PSTs årlig trusselvurderingsrapport fra 2018 (37) peker på at andre stater kan ha til hensikt å anskaffe seg materiell, teknologi eller etterretning knyttet til anskaffelse eller utvikling av masseødeleggelsesvåpen, herunder biologiske våpen. Pakistan, Nord-Korea og Iran nevnes som stater som PST ber virksomheter utvise spesiell årvåkenhet overfor.

PST skriver at de forventer at enkelte stater vil kunne etterspørre kunnskap om teknologi som kan benyttes i utvikling av for eksempel biologiske våpen. De peker på at land som er i en opprustningsfase har langsiktige perspektiver i sine strategier for å skaffe seg slike våpen, og at det medfører en risiko for at de plasserer eller rekrutterer studenter eller forskere på norske utdannings- og forskningsinstitusjoner for å senere inngå i de enkelte staters våpenprogram (37). Det synes i alt lite sannsynlig at et statlig angrep er nært forestående, i alle fall for Norges del.

4.1.2 Ikke-statlige aktører og terrorisme

Det finnes mange definisjoner av terrorisme, NATO har definert det som ulovlig bruk av og trussel om bruk av makt eller vold mot individer eller eiendom i et forsøk på å tvinge frem eller skremme myndigheter eller samfunn for å oppnå politiske, religiøse eller ideologiske

mål (3). Dette inkluderer ikke de gruppene som har apokalyptiske visjoner, uten noe interesse for å påvirke styresmakter. Disse er isteden ute etter å forårsake masseskader. Slike grupper ser massedrap i seg selv som det ønskede sluttmålet. Dette er heldigvis ikke særlig utbredt, men sekten Aum Shinrikyo er et eksempel på at de eksisterer (5, s.257-8, 6, 10).

Grupper som søker biologiske våpen er ikke nødvendigvis interessert i den psykologiske effekten bruken av dem kan ha, altså massepanikk ved å kringkaste at de er i besittelse av biologiske våpen og vil bruke dem. Dersom målet til en gruppe eller et individ er massedød og størst mulig antall rammede, vil suksessen i å oppnå dette være avhengig av at det ikke blir kjent at de er i besittelse av slike våpen. Dette fordi suksessfull bruk av biologisk agens i terrorøymed er avhengig av at myndigheter og helsevesen ikke gjenkjenner et sykdomsutbrudd som tilsiktet.

Produksjon og utvikling av biologiske våpen, og oppbevaring og dyrkning av agens som kan brukes til dette, krever inngående teknologisk, medisinsk og mikrobiologisk kjennskap. Dette vanskeliggjør muligheten for ikke-statlige aktører å utøve angrep. Angrep i storstilt skala vil kreve enorme ressurser, som kun stater har mulighet for å bringe til veie. Man har likevel i løpet av historien sett flere eksempler på nettopp ikke-statlige aktører som har klart å bruke patogener for å skade, slik som Rajneesh-sekten. Med de teknologiske fremskritt som er gjort de senere årene med hensyn på bioteknologi, er det i dag mindre krav til ferdighetsnivå for eventuelle terrororganisasjoner eller "ensomme ulver". Ny teknologi og internasjonal handel har gjort det enklere de siste årene å skaffe kunnskap om og ressurser til å fremstille biologiske midler til våpen eller terror (6).

I PSTs årlige trusselvurderingsrapport rapporterer de at angrep som er direkte styrt fra terrororganisasjoner eller angrep utført av mange gjerningspersoner anses som lite sannsynlig (37). Videre beskrives det at trusselen fra radikale islamistiske grupper eller personer kan medføre angrep inneværende år, men at et terrorangrep eller angrepsforsøk vil være lite komplekst. PST beskriver at de ikke anser sannsynligheten for at høyreekstreme organisasjoner skal gjennomføre angrep, men at de er bekymret for at høyreekstremister kan agere på egenhånd. PST anser trusselen fra andre miljøer som antistatlige bevegelser eller venstreekstreme som lav, men peker på at fremvekst av høyreekstreme miljøer kan bidra til å mobilisere venstreekstreme den kommende tiden (37).

4.2 Hvordan oppdage at et utbrudd er intensjonelt og ikke naturlig?

For å oppdage utbrudd, er det viktig med et fungerende folkehelseinstitutt som kan fange opp tendenser og utvikling i smittsomme sykdommer. MSIS er et sentralt helseregister drevet av Folkehelseinstituttet, og overvåker smittsomme sykdommer hos mennesker i Norge. Leger og laboratorier er pliktig å melde til MSIS dersom det oppdages tilfeller av meldepliktige sykdommer (6). Blant infeksjonssykdommene som er listet som meldepliktige, er alle trusselstoffene som er inndelt i CDCs kategorier A-C.

Med mindre gjerningspersoner kringkaster at de har spredt skadelige agens intensjonelt, vil det ikke være spesifikke indikatorer den første tiden etter anslaget før pasientene oppsøker legehjelp. I Norge der de nevnte agensene har en svært lav insidens og prevalens, vil utbrudd av disse vekke oppsikt. Flere dødsfall ved samme mottak, og uvanlige tendenser i analyse materialet som avdekkes ved laboratorier eller Folkehelseinstituttet, kan peke på intensjonelle utslipp av agens. Plutselig, nyoppståtte utbrudd i et geografisk avgrenset område vil derfor kunne vekke mistanke. I naturlige utbrudd, for eksempel av antraks, vil det som regel være en tydelig kilde blant dyr og husdyr (11). Dette vil ikke være tilfelle ved et intensjonelt smitteutbrudd.

Intensjonell spredning av patogener som er resistente mot antibiotikabehandling kan bli en alvorlig byrde for helsevesenet og samfunnet. Genetisk modifiserte agens som er tilføyd virulensgener og/eller antibiotikaresistens er derfor sterkt fryktet. DNA-sekvensering av agenset kan gi informasjon om art, subtyper, virulens og antibiotikaresistens. Internasjonale DNA-databaser kan gi svar på agensets opphav, hvor den har eksistert og hvor den er modifisert (19). Dersom agenset avviker fra den type som vanligvis finnes i området for utbruddet, kan dette være en indikator på intensjonell spredning. Det samme er tilfelle ved utbrudd med overdødelighet til tross for adekvat behandling, ved utbrudd som ikke er sett på svært lang tid eller der et agens er høyvirulent med egenskaper som kun er sett på laboratorier tidligere.

4.3 Trusselstoffer

4.3.1 Antraks som trusselstoff

Antrakssporer var, som hos USA og Sovjetunionen, det viktigste trusselstoffet i det tyske biologiske våpenprogrammet under første verdenskrig og i de senere japanske, britiske og kanadiske programmene (5, s 246, 6). På 1980-tallet forsøkte også Irak å utvikle programmer med antraks som biologisk våpen (5, s.252, 6). En av årsakene til at antraks sto sentralt i de nevnte våpenprogrammene er egenskapene stoffet har. Toksinene dreper offeret hurtig uten annen forvarsel enn influensaliknende symptomer dersom den spres via aerosoler. *B. anthracis* danner dessuten svært hardføre sporer som tåler ytre påvirkning som UV-stråling og tørke godt (5, s.234-5, 11). Bakterien har imidlertid stor variasjon i virulens og det er følgelig stor forskjell mellom de forskjellige bakteriestammenes evne til å fremkalle sykdom og død etter smitte (11). Bioterrorister kan tenkes å velge antraks som agens ved biologiske angrep på grunn av dens hardførhet og dødelighet, men også fordi den er relativt tilgjengelig da den finnes naturlig i jordsmonn, hos buskap og ville dyr. *B. anthracis* har en inkubasjonstid på to til fem dager. Det vil si at anslaget ikke tilkjennegis før noen dager når infiserte søker helsehjelp med uspesifikke symptomer. Dette kan ses som en fordel fra en bioterrorists ståsted, fordi det vanskeliggjør helsepersonells mulighet til å stille med beredskap i riktig tid. Etter miltbrannbrevene i 2001, ble antraks kjent for en hel verden som nå var redd for "det hvite pulveret". Det kan også tenkes at en bioterrorist velger *B. anthracis* fordi det er kjent og fryktet blant så mange.

4.3.2 Variola major som trusselstoff

I dag finnes Variola major kun ved forskningslaboratorier i USA og i Russland, men det fryktes at det kan finnes illegalt andre steder og dermed kunne brukes til bioterrorisme (5, s.238). Graden av beskyttelse i dag hos personer som ble vaksinert før 1980 er usikker. Alle født etter 1976 regnes som uvaksinerte, og befolkninger er derfor svært mottakelig for alvorlig sykdom dersom den vender tilbake. Variola major anses dermed som et meget effektivt virus ved biologisk krigføring. Dødelighetsraten er høy, og det eksisterer ingen utbredt effektiv behandling. Ved siden av dette, er agenset svært smittomt, og det er anslått at ett infisert individ kan smitte 10-15 andre (5, s.239). Spesielle smittevernstiltak må iverksettes dersom kopper skulle bryte ut, både i behandlingen av pasienter på sykehus, utdeling av vaksiner og i håndteringen av biologisk prøvemateriale og analysen av denne. Et

koppeutbrudd vil kunne lede til store logistiske, økonomiske og ressurskrevende utfordringer i helsevesenet og andre instanser som må trå til i bekjempelsen av den.

4.3.3 Yersinia pestis som trusselstoff

Pest er en av de mest virulente og smittsomme infeksjonssykdommene vi kjenner til med høye dødelighetsrater. Dette gjør *Y. pestis* til et svært fryktet biologiske agens til bruk i krigføring eller terror. Adekvat behandling med antibiotika og støttebehandling reduserer risiko for død til under 5% (33). Det er derfor viktig å få påvist riktig agens så raskt som mulig slik at man kan få ut posteksponeringprofylakser til de som kan være utsatt for smitte. Antibiotika er eneste behandlingsmiddel for pest. Et skrekkelig scenario vil derfor være utbrudd av med en type *Y. pestis* som har utviklet antibiotikaresistens.

4.4 Internasjonale forpliktelser og kontrollmekanismer

Internasjonalt samarbeid er i høy grad basert på gjensidig mellomstatlig tillit og tillit mellom stater og organisasjoner. De er med på å styrke norsk og internasjonalt beredskap mot biologiske angrep. Internasjonale samarbeidspartnere er Forente Nasjoner (FN), NATO, Europeiske Union (EU) og andre multilaterale fora. Bestemmelser om import og eksport for kompetanse, teknologi og varer skal til enhver tid være kjent og etterlevd hos relevante aktører, og følges opp med tilsyn. For Norge er nordisk samarbeid er også viktig, særlig viktig er evne til gjensidig bistand over landegrensene ved alvorlig hendelser. Ved beredskapssituasjoner må det legges til rette for hurtig grensepassering og tollklarering ved behov for bistand. Det kan være nødvendig med avstenging av grenser for å hindre videre smitte til andre nasjoner.

Norge har signert en rekke avtaler sammen med andre stater og organisasjoner som har til hensikt å beskytte mot utvikling, salg og bruk av biologiske våpen og kontrollere disse. Disse inkluderer Genève-protokollen av 1925, Biologivåpenkonvensjonen, Australia-gruppen, Proliferation Security Initiative, Wassenaar-avtalen, Verdens helseorganisasjons (WHO) internasjonale helsereglement (IHR), Verdens dyrehelseorganisasjon (OIE) med flere (38).

4.4.1 Genève-protokollen og Biologivåpenkonvensjonen

Genève-protokollen av 1925 ble opprettet etter første verdenskrig der nær 1 million mennesker døde etter bruk av biologiske og kjemiske våpen (7). Protokollen forbød bruk av kjemiske og biologiske våpen i krig, men sa ingenting om produksjon eller oppbevaring av slike våpen. Utvikling av biologiske våpen og storstilt produksjon av disse fortsatte derfor gjennom andre verdenskrig og videre i den kalde krigen. I 1972 tegnet 22 stater, blant annet USA, Storbritannia og Sovjetunionen, under Biologivåpenkonvensjonen våpen (9). I dag har 180 stater ratifisert avtalen. Konvensjonen var en videreføring av Genève-protokollen av 1925 og forbød undertegnende stater å utvikle, produsere og oppbevare biologiske våpen. Konvensjonen er fortsatt gyldig, og for å styrke den er det blitt holdt flere oppfølgingskonferanser, den siste i 2016 (39). I disse er det blant annet bestemt å innføre tillitsvekkende tiltak for å hindre eller redusere tvetydighet, tvil og mistanke for å forbedre internasjonalt samarbeid om fredelig biologisk virksomhet (39). Det er ikke rapportert om brudd på konvensjonen, men ettersom det ikke er etablert et kontrollregime som partene kan enes om, er det ikke mulig å overvåke om de følger traktatforpliktelsene gjennom inspeksjoner, hvilket anses som en svakhet ved konvensjonen (40).

4.4.2 Australiagruppen

Australiagruppen er en sammenslutning og et uformelt forum for samarbeid om eksportkontroll for å sikre at statenes eksport ikke bidrar til utvikling av biologiske (eller kjemiske) våpen (41). Denne inkluderer 43 medlemsstater med Mexico og India som nyeste medlemmer (innlemmet henholdsvis i 2013 og 2018) (42). Eksportkontrollen er et viktig tiltak for å hindre at uvedkommende får tak i farlige agens. I kjølvannet av antraksbrevene i 2001, oppdaget man at prøver fra antrakssprorer i årevis fritt beveget seg mellom universiteter og forskere uten dokumentasjon (5, s.255). I dag er heldigvis dette umulig, og trusselstoffene må enten anskaffes i naturlige miljø eller stjeles fra laboratorier.

4.5 Biologiske hendelser i Norge – beredskap og håndtering

Justis- og beredskapsdepartementet, Helse- og omsorgsdepartementet og Forsvarsdepartementet har i samarbeid utarbeidet en strategi for beredskap på CBRNE-feltet i Norge i perioden 2016-2020 (43). Hensikten med strategien er å videreutvikle Norges evne til å forebygge og håndtere store CBRNE-hendelser. I et vedlegg til denne strategien beskrives

hovedelementene i dagens system og ressurser i samfunnssikkerhet og beredskap mot CBRNE-hendelser (39). Nedenfor følger beskrivelser fra strategien med hensyn på biologiske hendelser.

Evaluering av svineinfluensapandemien i 2009-2010 (44) samt av håndteringen av ebolautbruddet i Vest-Afrika i 2014-2015 (45) har pekt i retning av at man må arbeide for å være mer forberedt på biologiske hendelser, for eksempel ved å ha faste formelle fora for samhandling om forebygging, beredskap og håndtering innenfor og mellom sektorer. Dette har vært med på å fremme viktigheten av behovet for strategi fra sentralt myndighetsnivå

Strategien retter seg mot sentralt myndighetsnivå, men har også betydning for regionalt og lokalt nivå. Helse- og omsorgsdepartementet er ansvarlig for samordning av beredskap når det gjelder biologiske hendelser, mens Forsvarsdepartementet er ansvarlig for forsvarssektoren (43). Et av hovedprinsippene i beredskapsarbeidet er at kriser håndteres på lavest mulig forvaltningsnivå, men ved tilsiktede uønskede hendelser og flere sammenfallende hendelser, vil det kreve overordnet koordinering fra sentralt nivå. Samarbeid mellom sivil side og forsvarssektoren er en nødvendighet for å sikre best mulig utnyttelse av ressurser og kompetanse, som ved store hendelser kan være begrensede. Forsvarets ressurser for å takle biologiske hendelser er dimensjonert for å dekke forsvarets behov, så omfanget og geografiske plassering begrenser muligheten for å støtte det sivile samfunn.

4.5.1 Virkemidler for å forebygge hendelser

Forebygging omfatter å forhindre hendelser, men også å forberede håndtering av dem. Det er viktig for myndighetene å ha oversikt over og forståelse av trussel og risiko for biologiske angrep og epidemier samt sårbarheten for slike og konsekvensene av dem. For å hindre slike hendelser, må det jobbes med å redusere risikoen og sårbarheten. Det er viktig å begrense samt kontrollere bruken av trusselstoffer, teknologi som kan benyttes i denne sammenheng og informasjon som kan benyttes av potensielle gjerningspersoner.

Internasjonale avtaler og kontrollmekanismer, som Biologivåpenkonvensjonen og IHR, forplikter staten til å sikre at disse overholdes. Avtalene skal beskytte mot utvikling, salg og bruk av biologiske materiale og utstyr som kan omgjøre dem til våpen, og for øvrig føre kontroll og overvåking av disse. Nasjonale regelverk gir også helsemyndigheter fullmakt til å

iverksette tiltak for å forebygge og hindre smittespredning, dette forankret i smittevernloven (46). Den samme loven fastsetter også myndighet og ansvar for kommuner, Regionalt Helseforetak, fylkesmann, Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet. I tillegg til smittevernloven, er Norge også forpliktet av lover som folkehelseloven, matloven og helseberedskapsloven. De som er ansvarlige for å føre tilsyn med at regelverk overholdes er blant annet Statens helsetilsyn og Mattilsynet. En rekke nasjonale, regionale og lokale ressurser benyttes i arbeidet med å forebygge hendelser, blant annet tilsynene nevnt ovenfor, Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet, Legemiddelverket, Politidirektoratet, Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap, Forsvaret, Forsvarets forskningsinstitutt, fylkesmenn, CBRNE-senteret ved Oslo Universitetssykehus og nødetatene (43).

4.5.2 Beredskap og håndtering av hendelser

Beredskap innebærer forberedelser som gjøres før en uønsket hendelse inntreffer, for eksempel tilgjengeliggjøring av ressurser og kompetanse på området, utarbeidelse av kriseplaner og rutiner og gjennomføring av øvelser (43). Håndtering omhandler krisehåndtering og konsekvensreducerende tiltak. Resurser som benyttes for å sikre beredskap og håndteringen av utbrudd vil være PST, fylkesmenn, Hovedredningsentralen, lokal redningsentral, nødetater, apotek og Sivilforsvaret (39).

Beredskapen skal sørge for at hendelser som er, eller kan være, av betydning blir oppdaget, varslet og rapportert om. Agens må kunne påvises og beredskapen må sørge for håndtering av konsekvenser ved en eventuell spredning av agensene. I tillegg skal de stå for ivaretagelse av beskyttelsestiltak. Rask varsling til alle som kan bli berørt er avgjørende for å begrense skadeomfanget. Avgjørende er også en raskest mulig avklaring av hvilke agens de berørte eventuelt miljøet er rammet av, slik at man kan sikre dekontaminering og mest mulig optimal håndtering av utbruddet. Det vil si at de skal stanse eller begrense utbrudd, sikre fysisk beskyttelse for befolkningen eventuelt dyr eller avlinger, gi medisinsk behandling og stå for folkehelserettede tiltak. Sistnevnte kan være smitteoppsporing, massevaksinasjoner, sikker transport og isolering av smittede (43).

4.5.3 Første tiden etter en hendelse

Etter en hendelse er det viktig å arbeide for å gjenopprette tilstanden som rådet før den inntraff. Dette kan ta lang tid, og langtidsoppfølging (i form av monitorering av sykdomsutvikling, isolering av smittede osv.) vil være nødvendig. Dersom det ikke er mulig å gjenopprette tilstanden og i tilfeller der det tar lang tid å gjøre nettopp det, vil et forsøk på normalisering være viktig. Normalisering omfatter langtidshåndtering og tiltak for å gjenopprette normaltilstand eller en ny normaltilstand (43).

4.5.4 Lengre perspektiv

Når en hendelse er spilt ut og man har oppnådd en gjenoppretting av normaltilstand, er det nødvendig å evaluere elementene av hendelsen. Alt fra hvordan det kunne skje, selve hendelsesforløpet, utfallet og håndteringen av den. Dette må gjøres på nasjonalt så vel som regionalt og lokalt plan hos alle tilsyn, etater, foretak osv. som har vært delaktig. Basert på dette må man rette opp i svakheter eller mangler som man avdekker. Til slutt er det viktig å øve på eventuelle nye hendelser (43).

4.5.5 Oppsummert beredskap og håndtering

Beredskap mot store, alvorlige hendelser bygger på god forebygging og en fungerende hverdagsberedskap for å håndtere mindre hendelser. Den bør bygges på en grunnberedskap som er tilpasset lokal grunnberedskap som kan støttes av regional og nasjonal kapasitet ved behov. Dersom større hendelser skulle inntreffe, vil det også kunne bli behov for internasjonal bistand (43).

4.6 Utbrudd og øvelser å ta lærdom av

4.6.1 Jugoslavia 1972

I februar 1972 returnerte en jugoslavisk mann etter å ha vært på pilegrimsreise til Mekka. I løpet av reisen i Midt-Østen hadde han blitt smittet med koppeviruset og opplevde de første symptomene med feber og fatigue dagen etter hjemreisen (5, s.239, 47). Mannen var innlagt på flere forskjellige sykehus og det tok hele fire uker før riktig diagnose ble satt. Få leger var kjent med koppepasienter etter som Jugoslavia ikke hadde hatt koppeutbrudd siden 1930. Mannen var dessuten vaksinert rett før pilegrimsreisen, så det tok lang tid å stille riktig

diagnose. I alt ble 175 smittet i løpet av utbruddet og 35 døde (5, s.239, 47). Selv om det tok lang tid å få diagnosen på plass, var jugoslaviske myndigheter effektive i sitt arbeid med å begrense utbruddet. De mobiliserte raskt og i løpet av ti dager var 20 millioner innbyggere vaksinert, grenser til naboland stengt og så mange som 10 000 i karantene med militær overvåking (5, s.239-40). For å få til en så storstilt håndtering av utbrudd var det viktig å også informere befolkningen godt underveis. Jugoslaviske myndigheter sørget for å få ut informasjon til befolkningen kontinuerlig, blant annet gjennom media (47), og unngikk således massiv panikk.

Håndteringen i Jugoslavia viste at det er viktig å tidligst mulig stille rett diagnose. Dette tok hele fire uker, men da diagnosen først var på plass, ble tiltak iverksatt raskt. Laboratorier var aktive 24 timer i døgnet og hadde oppdatert utstyr og godt trent team (47). Jugoslavia hadde i tillegg storstilt lager av vaksiner rundt om i landet, da man fortsatt drev med koppevaksinering i perioden, hvilket muliggjorde massevaksinasjoner. Myndighetene var forberedt på eventuelle hendelser slik at de hadde planen klar for isolering og sikring av karantene, samt stenging av steder der mange ferdes for eksempel busstasjoner og flyplasser. Det viste seg å være essensielt å ha fasiliteter tilgjengelig for behandling og isolering av pasienter i stor skala. Ensartede medisinske prosedyrer viste seg å være et effektivt virkemiddel for å håndtere smitteutbruddet. Håndteringen av koppeutbruddet i Jugoslavia viser at det er viktig å ha et godt fungerende nasjonalt folkehelseinstitutt som kan trene mobile team for å jobbe i felten. Et godt organisert helsevesenet, støtte fra militæret og støtte fra WHO anses som viktige elementer for å håndtere utbrudd best mulig. Det er i tillegg viktig å kontinuerlig oppdatere befolkningen om situasjonen for å sikre samarbeid og unngå paniske tilstander (47).

4.6.2 Amerikansk øvelse

En storstilt øvelse på biologisk angrep ble gjennomført i USA i 2000. Den ble kalt TOPOFF fordi den inkluderte top officers fra føderale myndigheter (5, s.262, 48). Øvelsen simulerte hva som ville skje dersom pest ble spredd i luften sentralt i millionbyen Denver.

Tjenestemenn i folkehelsen, sykehusansatte og politiske ledere ble på sine arbeidsplasser slik de ville vært ved en reell hendelse. Manuskriptet for øvelsen var ikke kjent for de fleste av deltakerne. Øvelsen begynte med ti ”pasienter”, spilt av friske skuespillere, som møtte opp på forskjellige sykehus med symptomer som feber og hoste. I følge manuskriptet var 783

mennesker smittet med lungepest og 123 døde etter første dag. Etter dag fire var 3700 infiserte og 950 døde, og smittede begynte å dukke opp i andre stater samt i England og Japan (5, s.263, 48). Allerede etter første dag opplevde de mangel på antibiotika og ventilatorer, og ansatte på sykehus ble syke. Forsyninger med medisiner og utstyr kom flybåren til Denver, men myndighetene hadde ikke sikret nok mannskap til å lesse av flyet. Helsemyndighetene klarte ikke å komme til enighet om hva som ble definert som ”nærme nok” for å bli kategorisert som eksponert for pesten og altså hvor mange som måtte settes i karantene og behandles profylaktisk. Likhusene ble fylt til randen. Etter hvert som den fiktive epidemien bredde seg sendte myndighetene ut tenkte ordre for befolkningen om å holde seg innendørs, stenge flyplasser, tog- og busstasjoner. De simulerte også stengte grenser til nabostater, hvilket førte til at tenkte matforsyninger gikk tomme (48).

Øvelsen viste at utbrudd er svært krevende med hensyn på logistikk, lederskap, ressurser og beredskap. Både helsevesen, politi og andre myndighetsansatte var dårlig forberedt på utbrudd av dette omfanget. I rapporten som ble skrevet etter øvelsen pekes det på flere momenter som er viktig at er på plass for å håndtere store intensjonelle sykdomsutbrudd (48). For det første er det viktig at riktig diagnose settes raskest mulig. Etter hvert som flere tilfeller av en uvanlig diagnose som pest blir kjent, ville det sørge for at leger raskere komme frem til riktig diagnose. Videre er det viktig at helsevesenet kan stille med tilstrekkelig personell. Rapporten peker også på viktigheten av lederskap. Under øvelsen rådet det uklarhet rundt hvem som var ansvarlig for å fatte beslutninger, hvilket førte til forsinkelser i håndteringen av utbruddet (48). Øvelsen viser også at det er nødvendig at helsevesenet evner å stille med tilstrekkelig leger, sykepleiere og annet helsepersonell. Apoteker må rapportere uventet og avvikende salg for eksempel økning i visse reseptbelagte midler som kan peke på epidemi. Laboratorier må være tilstrekkelig oppdaterte slik at de raskt kan analysere prøver og påvise agens. Et stort utbrudd medfører behov for ekstra sykesenger og materiell, og et bredt spekter av antibiotika må være tilgjengelig i store nok kvanta. Offentlige tjenesteansatte må ha klare retningslinjer for blant annet vaksiner, karantener og reiserestriksjoner ved krisesituasjoner.

TOPOFF-øvelsen viste også at deltakerne i den skrek etter informasjon, særlig informasjon som kunne vært gitt fra et godt fungerende folkehelseinstitutt. Systemet må ikke bare eksistere i kriser og ved sjeldne hendelser, men den må implementeres i daglig drift av helsevesenet (48).

4.6.3 Miltbrannbrevene 2001

4. oktober 2001 ble det første miltbrannbrevet sendt i USA. I løpet av to uker mottok FBI 2500 rapporter om mulige miltbrannangrep, som i de fleste tilfeller viste seg å være grunnløse (5, s.260). Helsevesenet var lite forberedt på belastningen brevene og massefrykten som spredde seg skulle medføre. Sykehusene ble til tider oversvømt av pasienter som fryktet de hadde vært borti hvitt pulver og apotek gikk tom for antibiotika. Etter at det første antrakstilfellet ble kjent, viste det seg at de diagnostiske refleksene til leger bedret seg dramatisk og diagnoser ble satt raskere når pasientene presenterte suspekter symptomer (5, s.261-2).

4.7 Sterke sider ved oppgaven

Oppgaven er en litteraturstudie basert på omfattende søk på PubMed og UpToDate, supplert av litterære kilder som er sentrale innenfor emnet. Temaet omhandler medisinske kompetanseområder som man må ha kunnskap om for å kunne forebygge biologiske hendelser.

4.8 Svake sider ved oppgaven

Opp i gjennom årene er det gjort mye forskning på biologiske agens og hvordan de kan benyttes i anslag. Denne forskningen har imidlertid i all hovedsak vært utført i staters militære forskningsanlegg, og har derfor vært graderte. Ugraderte skildringer kom først på 1990-tallet, men fortsatt er en del forskning unntatt offentligheten og hemmeliggjort, slik at ikke uvedkommende skal få tak i informasjon de kan misbruke. Dette gjør at forskningsgrunnlaget for oppgaven er noe mangelfullt. Videre kunne flere søkemotorer vært brukt i innsamling av data, slik at flere relevante artikler kunne vært inkludert. Oppgaven inkluderer i liten grad psykologiske aspekter ved biologiske angrep og bioterrorisme. Dette er en svakhet ved oppgaven idet slike angrep også i stor grad vil omfatte psykologiske konsekvenser. En del informasjon blir delt muntlig mellom eksperter på området for at informasjonen ikke skal ligge tilgjengelig i skriftlig format. I de tilfeller der dette ligger til grunn for referanse i oppgaven, er de merket som personlig meddelelse fra Ørjan Olsvik, professor i medisinsk

mikrobiologi ved UiT Norges Arktiske Universitet og seniorrådgiver og oberst i Forsvarets Sanitet.

4.9 Mulige implikasjoner av funnene

Oppgaven kan være med på å skape en bevisstgjøring av trusselen som biologiske våpen utgjør. Den peker på viktighet av å ha beredskap for å være forberedt ved intensjonelle utbrudd, så vel som naturlige. Nye studier kan ta sikte på å estimere konsekvensene av store utbrudd, og evaluere beredskapen i Norge for eksempel gjennom øvelser slik som TOPOFF. Videre forskning kan inkludere de psykologiske aspektene ved biologiske angrep.

5 Konklusjon

Biologiske angrep kan foregå på en rekke måter og arenaer. Angrepene kan skje i form av kontaminering av vann- eller matforsyninger, via aerosoler eller insektsvektorer. En rekke forskjellige agens kan brukes i slike angrep, for eksempel *B. anthracis*, *Variola major* og *Y. pestis*. Utøvere av angrep kan være statlige eller ikke-statlige aktører. Biologiske hendelser forårsaket av intensjonell spredning av skadelige agens kan medføre voldsomme konsekvenser i en stat med store økonomiske utgifter, masseskade og –død og omveltninger i samfunnet som følge av dette.

Ny teknologi og internasjonal handel gjør det stadig enklere å skaffe kunnskap og ressurser til å fremstille biologiske midler til våpen eller terror. Tilstrekkelig myndighetsutøvelse kombinert med god forebygging og etterlevelse av krav til sikkerhet og sikring er derfor viktig. Arbeidet med biologisk beredskap er også i stor grad forankret i internasjonale konvensjoner og avtaler som Norge forplikter seg til å følge både når det gjelder forebygging og håndtering. Internasjonal aktivitet og utvikling på det biologiske området kan gi verdifull innsikt og bidra til å øke kompetansen i norske fagmiljøer. Eksport- og importkontroll og ulike ikke-spredningstiltak bidrar til å forhindre at uvedkommende får tak i biologisk materiale eller utstyr som kan brukes til å omgjøre dem til våpen. Sammen med internasjonalt etterretningssamarbeid er dette viktige bidrag for å redusere sannsynligheten for tilsiktede uønskede hendelser.

Denne oppgaven viser at det er viktig å styrke bevisstheten rundt farene som et biologisk angrep kan føre med seg. Det må følges nøye med på den epidemiologiske situasjonen i landet, og i verden for øvrig, og sørge for at preventive tiltak er på plass. Svært viktig er det også at ressurser som behøves ved et utbrudd er tilgjengelig, både i form av personell i helsevesen og andre institusjoner, og at man har tilstrekkelig med forsyninger av materiell og utstyr som behøves for å påvise sykdommer, i behandling av pasientene og for å innlosjere dem. Det er viktig å ta lærdom av tidligere utbrudd, være seg intensjonelle eller naturlige, og øvelser som er gjort på feltet. Samtidig må man sikre et velfungerende folkehelseinstitutt som kan oppdage uvanlige tendenser i infeksjonsbildet, og sørge for adekvat informasjonsflyt i befolkningen for å unngå panikk og sikre samarbeid.

6 Referanseliste

1. The Sunshine Project. An introduction to biological weapons, their prohibition, and the relationship to biosafety. Malaysia: Third World Network; 2002.
2. Carus WS. Bioterrorism and biocrimes : The illicit use of biological agents since 1900. Washington D.C.: National Defence University Press; 2002.
3. NATO Glossary of Terms and Definitions (English and French) [Internett]. AAP-06 Edition 2014. Brussel: NATO; 2014. Biological weapon; [sitert 18. mai 2018]; s. 2-B-4. Tilgjengelig fra:
http://wcnjk.wp.mil.pl/plik/file/N_20130808_AAP6EN.pdf
4. Helsedirektoratet. CBRNE-hendelser med personskaade [Internett]. Helsedirektoratet; 24.04.2017 [sitert 19.05.2018]. Tilgjengelig fra:
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-handtering-av-cbrne-hendelser-med-personskade>.
5. Drexler M. Segret agents : The menace of emerging infections. Washington D.C.: Joseph Henry Press; 2002.
6. Blatny JM, Lausund PL. The threat of bioterrorism: Identifying the unknown. FFI Focus. 2012;02:2-7.
7. Protokoll om forbud mot bruk i krig av kvelende, giftige eller lignende gasser, samt av bakteriologiske midler. Geneve:1925.
8. Hickey D et al. Unit 731 and moral repair. J Med Ethics. 2017;43(4):270-276.
9. Konvensjon om forbud mot utvikling, fremstilling og lagring av bakteriologiske (biologiske) våpen og toksinvåpen, samt tilintetgjørelse av slike våpen. London, Moskva, Washington D.C.: 1972.
10. Olson KB. Aum Shinrikyo: once and future threat? Emerg Infect Dis. 1999;5(4):513-6.
11. D'Amelio E, et al. Historical evolution of human anthrax from occupational disease to potentially global threat as bioweapon. Environ Int. 2015;85:133-46.
12. Bhattacharjee Y. Anthrax investigation. Science in Ivins case not ironclad, NRC says. Science. 2011;331(6019):835.

13. Hagen A et al. 44 på sykehus etter at mistenkelig pulver falt ut. [Internett]. NRK; 03.06.2016 [sitert 18.05.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.nrk.no/norge/44-pa-sykehus-etter-at-mistenkelig-pulver-falt-ut-1.12980508>.
14. CDC. Bioterrorism Agents/Diseases [Internett]. CDC; 17.08.2017 [oppdatert 17.08.2017; sitert 19.05.2018]. Tilgjengelig fra: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>.
15. Cameron DE et al. A brief history of synthetic biology. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(5):381-90.
16. Folkehelseinstituttet. Mat- og vannbårne infeksjoner [Internett]. FHI; 30.06.2014. [oppdatert 10.01.2018; sitert 19.07.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/mat--og-vannbarne-infeksjoner-matfo/>.
17. U.S. Congress, Office of Technology Assessment. Proliferation of weapons of massdestruction: Assessing the risks [Internett]. August 1993 [sitert 23.05.2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.au.af.mil/au/awc/awcgate/ota/9341.pdf>.
18. MSIS-Statistikk Lands-, kommune- og bydelsoversikt [Internett]. Folkehelseinstituttet; 31.12.2017 [oppdatert 20.05.2018, sitert 20.05.2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.msis.no/>.
19. Personlig meddelelse Ørjan Olsvik 02.06.2018.
20. Lausund PL. Bioterrorismens epidemiologi og indikatorer [masteroppgave]. Fredrikstad; Universitetet i Tromsø; 2008. *Merknad: Sensurert oppgave brukt*.
21. Norsk elektronisk legehåndbok [Internett]. Trondheim: Norsk Helseinformatikk; 2016. Antraks: [sitert 02.06.2018]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/bakteriesykdommer/antraks/>.
22. Folkehelseinstituttet. Miltbrann (anthrax) – veileder for helsepersonell [Internett]. FHI; 02.03.2010. [oppdatert 23.11.2015; sitert 19.07.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/miltbrann-anthrax---veileder-for-he/>.
23. Ringertz SH et al. Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet*. 2000;1356:1574-1575.
24. Helsedirektoratet. Norsk faglig retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus. Mikroorganismer. [Internett]. [sitert 19.07.2018]. Tilgjengelig fra:

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/seksjon?Tittel=mikroorganismer-10632>.

25. Huang E et al. Health Secur. Antitoxin treatment of inhalation anthrax: A systematic review. 2015; 13(6): 365-77.
26. Bernstein DI et al. Immunogenicity and safety of four different dosing regimens of anthrax vaccine adsorbed for post-exposure prophylaxis for anthrax in adults. Vaccine. 2014; 32(47): 6284-93.
27. Leffel EK et al. Recombinant protective antigen anthrax vaccine improves survival when administered as a postexposure prophylaxis countermeasure with antibiotic in the New Zealand white rabbit model of inhalation anthrax. Clin Vaccine Immunol. 2012 19(8): 1158-64.
28. Ionin B et al. Evaluation of immunogenicity and efficacy of anthrax vaccine adsorbed for postexposure prophylaxis. Clin Vaccine Immunol. 2013; 20(7): 1016-26.
29. Smith KA. Smallpox: can we still learn from the journey to eradication? Indian J Med Res. 2013; 137(5):895-9.
30. UpToDate. Friedman H M et al. Variola virus (smallpox). [Internett]. [oppdatert 14.08.18, sitert 19.07.2018]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/variola-virus-smallpox?search=variola%20major&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1%23H1039013964#H27725591.
31. Folkehelseinstituttet. Kopper og andre poxviridae-infeksjoner – veileder for helsepersonell [Internett]. FHI; 25.02.2010. [oppdatert 07.07.2014; sitert 19.07.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/kopper-og-andre-poxviridae-infeksjo/#om-kukopper>.
32. Grosenbach DW et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. NEJM. 2018; 379(1): 44-53.
33. Norsk elektronisk legehåndbok [Internett]. Trondheim: Norsk Helseinformatikk; 2017. Pest: [sitert 02.06.2018]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/tropiske-sykdommer/pest/>.

34. WHO. Plague [Internett]. WHO 31.10.2017 [sitert 20.05.2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/plague>.
35. Folkehelseinstituttet. Utbruddet av pest på Madagaskar er over [Internett]. Folkehelseinstituttet 01.12.2017 [sitert 20.05.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2017/utbruddet-av-pest-pa-madagaskar-er-over/>.
36. Demeure CE et al. Oral vaccination against plague using Yersinia pseudotuberculosis. Chem Biol Interact. 2017; 267: 89-95.
37. PST. Trusselvurdering 2018 [Internett]. 30.01.2018 [sitert 22.05.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.pst.no/trusselvurdering-2018/>.
38. Nasjonal strategi for CBRNE-beredskap (2016-2020). Vedlegg: Dagens system og ressurser i samfunnssikkerhet og beredskap mot CBRNE-hendelser – hovedelementer. Oslo: Statsministerens kontor; 2016.
39. UNODA. Biological Weapons The Biological Weapons Convention [Internett]. UNODA [sitert 21.05.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.un.org/disarmament/wmd/bio/>.
40. Lundbo S. Store norske leksikon [Internett]. Store norske leksikon; 2018. Biologivåpenkonvensjonen; [sitert 21.05.2018]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/Biologiv%C3%A5penkonvensjonen>.
41. The Australia Group. The Australia Group : An Introduction [Internett]. The Australia Group; 2017 [sitert 21.05.2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.australiagroup.net/en/introduction.html>.
42. The Australia Group. Australia Group Participants [Internett]. The Australia Group; 2017 [sitert 21.05.2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.australiagroup.net/en/participants.html>.
43. Nasjonal strategi for CBRNE-beredskap (2016-2020). Oslo: Justis- og beredskapsdepartementet, Helse- og omsorgsdepartementet, Forsvarsdepartementet; 2016.
44. Kalra S et al. The emergence of ebola as a global health security threat: from 'lessons learned' to coordinated multilateral containment efforts. J Glob Infect Dis. 2014; 6(4):164-177.
45. Cheng VCC et al. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: What have we learned? Clin Microbiol Rev. 2012; 25(2): 223-263.

46. Lov om vern mot smittsomme sykdommer [smittevernloven]. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 1994.
47. Ristanovic E et al. Smallpox as an actual biothreat: lessons learned from its outbreak in ex-Yugoslavia in 1972. *Ann Ist Super Sanita*. 2016; 52(4): 587-597.
48. Inglesby TV et al. A plague on your city: observations from TOPOFF. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(3): 436-45.

7 Tabeller

Tabell 1: Agens i CDC-kategori A

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Bacillus anthracis (antraks) - Botulinum toxin (botulisme) - Variola major (kopper) - Francisella tularensis (tularemi/harepest) - Yersinia pestis (pest) - Virale hemorragiske febvirus slik som <ul style="list-style-type: none"> • Arenaviridae (Lassa) • Filoviridae (ebola, marburg) |
| Sykdommene hver agens forårsaker er skrevet i parentes |

Tabell 2. Forekomst i Norge siste ti år av sykdom i CDC-Kategori A

| Sykdom | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Antraks | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kopper | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pest | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Botulisme | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 8 | 4 | 13 | 1 | 2 |
| Tularemi | 49 | 66 | 13 | 33 | 180 | 50 | 28 | 46 | 42 | 40 | 92 |
| Hem feb* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

*Hemorragisk feber

Tabell 2: Agens i CDC-kategori B

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ricin (fra Ricinus communis) - Virale encefalitter (VEE, EEE, WEE) - Coxiella burnetii (<i>Q-feber</i>) - Burkholderia mallei (<i>snive</i>) - Bakterier som kan true matsikkerhet <ul style="list-style-type: none"> • E.coli-typer • salmonella |
|--|

- shigella
- Vannforsyningstrusselstoffer
 - *Vibrio cholerae* (*kolera*)
 - *Cryptosporidium parvum* (*Kryptosporidiose*)

Sykdommene hver agens forårsaker er skrevet i parentes. VEE = Venezualean equine encephalitis virus, EEE = Eastern equine encephalitis virus, WEE = Western equine encephalitis virus

Grade

| Referanse: Huang E et al. Antitoxin treatment of inhalation anthrax: a systematic review . <i>Health Secur.</i> 2015;13(6): 365-377 | | Design: Kasekontroll | |
|--|---|---|--|
| | | Dokumentasjonsnivå | I b |
| | | Grade: | B |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| Samle evidens for å danne grunnlag for anbefalinger for antitoksinbruk ved storskala utbrudd av antraks, der behovet for antitoksiner vil overskride lagerbeholdningen | <p>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) er basis for metodebruken.</p> <p>11 databaser brukt i datasøk.</p> <p>Inklusjonskriterier: artikler med studier som inkluderte inhalasjonsantraks, informasjon om type antitoksin brukt, dose administrert, tid for administrasjon og /eller kliniske triggere for adm., overlevelse. Dyrestudier som inkluderte primater og kaniner</p> <p>Eksklusjonskriterier: dyrestudier der antitoksin ble brukt som antraksprofylakse, dyrestudier på andre arter enn primater og kaniner, bruk av antitoksiner som ikke er godkjent for bruk i USA og artikler som ikke er skrevet på engelsk</p> | <p>Etter søk ble 6178 abstrakter ble gjennomgått. 77 referanser som ble gjennomgått i sin helhet der 3 caser med humane tilfeller og 28 dyrestudier møtte inklusjonskriteriene.</p> <p>Antitoksinmonoterapi ved, eller rett etter symptomdebut viste økt overlevelse sammenliknet med ingen behandling hos dyr.</p> <p>Ved tidlig behandling var det ingen forskjell mellom antimikrobiell monoterapi og antimikrobiell-antitoksin terapi hos dyr.</p> <p>Ved forsinket oppstart av behandling økte antitoksin-antimikrobiell terapi overlevelse hos kaniner.</p> <p>Hos mennesker var kombinasjonsbehandling assosiert med overlevelse i 2 av de tre tilfellene.</p> <p>Tross få humane caser, antyder dyredata at tilleggsbehandling med antitoksin kan bedre overlevelsen.</p> <p>Ved forsinket oppstart av behandling anslås det økt overlevelse dersom antitoksiner gis i tillegg til antimikrobiell terapi.</p> <p>Ytterligere studier på patofysiologi behøves</p> | <p>Sjekkliste:</p> <p>Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja</p> <p>Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja/Nei</p> <p>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja</p> <p>Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Nei</p> <p>Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja</p> <p>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? Ja</p> <p>Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? Nei</p> <p>Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ja</p> <p>Styrke Få studier som gjøres på behandling av sjeldne og svært dødelige sykdommer som antraks. Gode inklusjons- og eksklusjonskriterier.</p> <p>Svakhet Liten studiepopulasjon, klinikk i dyrestudiene liten overførbarhet til mennesker, ikke sammenliknet de ulike antitoksinmidlene mot hverandre. Publication og reporting bias.</p> |
| Konklusjon | | | |
| Ved store antraks-utbrudd der antitoksinlageret er begrenset, kan det forsvarer å gi disse til pasienter som ikke svarer på antimikrobiell-terapi eller til de som er aller sykest | | | |
| Land | | | |
| USA | | | |
| Ar data innsamling | | | |
| | <p>Data benyttet fra dyrestudier var studiedesign, eksponering, tid for behandling, klinisk trigger for behandling, type behandling og overlevelse.</p> <p>Data benyttet i humane caser inkluderte alder, kjønn, eksponering, klinisk bilde, antimikrobiell type brukt og tid for administrering, antitoksintype og adm. for denne, støttebehandling og overlevelse</p> | | |

| Referanse: Bernstein DI et al. Immunogenicity and safety of four different dosing regimens of anthrax vaccine adsorbed for post-exposure prophylaxis for anthrax in adults. <i>Vaccine</i> . 2014; 32(47): 6284-93. | | | Design: RCT | |
|---|--|---|---|-----------|
| | | | Dokumentasjonsnivå | 1b |
| | | | Grade: | A |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer | |
| Strategier for å implementere post-eksponeringsprofylakse (PEP) ved bioterror med antraks behøves. For å øke antall tilgjengelige doser med vaksine, vil man evaluere om man kan redusere mengde vaksine gitt ved hver dosering. | Friske menn og ikke-gravide kvinner i alderen 18-65 år ble rekruttert og randomisert i fire forskjellige studie-grupper. Testpersoner ble ekskludert dersom de tidligere hadde fått antraksvaksine , var allergisk mot komponenter i vaksinen, hadde fått immunsuppressiv terapi, blod eller immunoglobulin siste tre måneder, historie med Gullian-Barré syndrom, maliginitet , insulinkrevende diabetes, alvorlig cardio vaskulær, pulmonal, renal, autoimmun , inflammatorisk, vaskulær, revmatisk, nevrologisk eller leversykdom. De med signifikant psykiatrisk sykdom eller tok mer enn ett antidepressivt medikament eller utvalgte psykiatriske medikamenter ble også ekskludert. | Nesten alle testpersoner utviklet lokale reaksjoner der 46-64% ble rapportert som moderat alvorlig og 3,3% alvorlig etter første injeksjon. Vaksinegruppene som fikk vaksinedose dag 14 målte fire ganger eller mer økning i antistoffer dag 21, 28 og 35 enn gruppene som ikke fikk vaksine dag 14. Gruppene som fikk full dose dag 28 fikk høyere toppnivåer av antistoffer som varte lenger. Det ble ikke målt like høye nivåer med antistoffer hos gruppen som fikk halv dose vaksine som de andre gruppene. | Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Ble deltakere/studiepersonell blindet mot gruppetilhørighet? Nei • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Nei • Hva er resultatene? Halvering av dose gir dårligere immuniseringseffekt sammenliknet med fulldose. Best immuniseringsresultat dersom PEP gis dag 0 og 28 eller dag 0, 14 og 28. • Kan resultatene overføres til praksis. Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Styrke Randomisert studie med mange testpersoner. Svakhet Ikke blindet | |
| Konklusjon | | | | |
| Avhengig av omfanget av utbruddet, kan effekten av antibiotika og tilgjengelig vaksine i full dose dag 0 og 28 eller dag 0, 14 og 28 ha god effekt. | | | | |
| Land | | | | |
| USA | | | | |
| År data innsamling | Testpersonene ble screenet for HIV, HBV overflateantigen og HCV -antistoff. | | | |
| Juli 2012-Juni 2013 | Gruppe A fikk 0,5mL vaksine s.c. dag 0 og 14, gruppe B ved dag 0 og 28, gruppe C ved dag 0, 14 og 28 og gruppe D fikk 0,25mL sc dag 0, 14 og 28. En boosterdose ble gitt på dag 180. Blodprøver ble tatt på dag 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 84, 100, 180 og 201 og både toxin neutralizing antistoff og anti-PA IgG antistoff ble målt. | | | |

| Referanse: Demeure CE et al. Oral vaccination against plague using <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> . Chem Biol Interact. 2017; 267: 89-95. | | | Design: (R)CT |
|---|--|---|--|
| | | | Dokumentasjonsnivå Ila |
| | | | Grade: B |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| <p>Antibiotikaresistent pest er fryktet. Vaksinasjon mot pest kan være fremtidens eneste løsning for å redusere mortalitet, men dette mangler. Studien skal se om vaksine mot pest har effekt</p> | <p>Vaksinestrategi med oral vaksinasjon med svekket type <i>Y. Pseudotuberculosis</i> som genetisk er nesten identisk med <i>Y. pestis</i>, men den har lavere patogenisitet og høyere genomisk stabilitet. Gradvis modifikasjon av <i>Y. pseudotuberculosis</i> ble utført, gener som koder for tre essensielle virulensfaktorer ble slettet fra bakteriestammen, mens gener som kodet for virulensfaktor F1 for mulig immunrespons på tvers av arter ble tilført.</p> <p>Forsøk med vaksinen ble utført på mus i laboratorium. Musene ble delt i tre grupper som fikk hver sin type vaksine; V674, V674pF1 og VTnF1. Immunresponsen ble deretter målt.</p> | <p>Den endelige versjonen av den levende vaksinen ble kalt VTnF1 og gir effektiv og langvarig beskyttelse mot bylle- og lungepest etter en enkelt dose med vaksine adm oralt. Beskyttelse mot <i>Y. Pestis</i> uten F1 også.</p> | <p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Nei • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Ble deltakere/studiepersonell blind mht gruppetilhørighet? Nei • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Nei • Hva er resultatene? VTnF1vaksine gir best immunrespons av de tre testede • Kan resultatene overføres til praksis Usikkert i hvilken grad det kan overføres til mennesker • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja, svært billig med oral adm av vaksiner, særlig i tropiske områder der pestepidemie oftest bryter ut. <p>Svakhet Mangelfull metodebeskrivelse, dyrestudium, lite diskutert overførbarheten på mennesker</p> |
| Konklusjon | | | |
| Egenskapene til VTnF1 gjør den til en av de mest effektive kandidatene for massevaksinasjon i tropiske endemiske områder eller i befolkninger eksponert for bioterrorisme effektiv og langvarig beskyttelse etter én dose. | | | |
| Land | | | |
| Frankrike | | | |
| Ar data innsamling | | | |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Referanse: Lefell EK et al. Recombinant protective antigen anthrax vaccine improves survival when administered as a postexposure prophylaxis countermeasure with antibiotic in the New Zealand white rabbit model of inhalation anthrax. Clin Vaccine Immunol. 2012; 19(8): 1158-64. | | Design: RCT. | |
| | | Dokumentasjonsnivå | Ib |
| | | Grade: | A |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| Bruke The New Zealand White rabbit (NZWR) som modell for å evaluere posteksponeringsprofilakse (PEP) med recombinant protective antigen (rPA)-vaksine i kombinasjon med oral levofloxacin. | NZWR-kaniner mellom 2,0,5 og 3 kg ble rekruttert. Levofloxacin med konsentrasjon 20mg/mL dosert til 50 mg/kg kroppsvekt. Kaninene ble randomisert til syv grupper. Gruppe 1-5 ble utsatt for aerosoleksponering med LD50-doser B. anthracissporer. Gruppe 6 og 7 kontrollgrupper uten eksponering. Vaksine gitt til alle gruppene i.m. dag 0 og 7 med doser på 10, 30 eller 100 µg rPA. | En robust immunrespons (IgG anti-rPA og toksinnøytraliserende antistoffer) ble observert i alle grupper på dag 10 og 12. Levofloxacin plus enten 30 eller 100 µg rPA-vaksine resulterte i 100% overlevelse (18 av 18 per gruppe). Vaksinedoser ned til 10 µg rPA resulterte i 89% overlevelse (16 av 18) når brukt i kombinasjon med levofloxacin. | Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprose-dyre? Ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Nei • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Dyrestudie, så blinding ikke mulig • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Nei • Hva er resultatene? PEP-vaksine i tillegg til behandling med antibiotika ga signifikant økt overlevelse sammenliknet med antibiotika monoterapi • Kan resultatene overføres til praksis. Usikkert • Ble alle utfallsmål vurdert? Nei • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja |
| Konklusjon | Levofloxacin ble administrert daglig med debut 6-12 timer etter eksponering, i 7 dager. Blodprøver tatt gjennom hele studien for å evaluere kliniske tegn på sykdom, feber, bakteremi, immunrespons og overlevelse samt antibiotikanivåer | <p>Overlevelse i gruppe 4 var lik den for menneskene som ble smittet under 2001-angrepene (miltbrannbrevene).</p> | |
| Land | | | |
| USA | | | |
| Ar data innsamling | | | |
| | | | Styrke Studiedesign Svakhet Ikke tatt høyde for variabler hos menneskelige individer som blir smittet med antraks. |

| Referanse: | | Design: RCT | |
|--|---|--|--|
| Jonin B et al. Evaluation of immunogenicity and efficacy of anthrax vaccine adsorbed for postexposure prophylaxis. Clin Vaccine Immunol. 2013; 20(7): 1016-1026. | | Dokumentasjonsnivå: Ib | |
| | | Grade: A | |
| Formål | Materiale og metode | Resultater | Diskusjon/kommentarer |
| Se om posteksponeringsprofylakse (PEP) med antraks vaksine kan bedre overlevelse ved inhalasjons antraks | Kaninene brukt i studiet av typen New Zealand white (NZWR). Vekt på testdyrene varierte mellom 2,1 og 2,7 kg. 210 friske dyr rekruttert totalt, 150 av disse inkludert i intent to treat (ITT)-gruppen. Randomisering i 8 forskjellige grupper, gruppering med lik fordeling av kjønn. | Signifikant økt overlevelsesrate observert blant vaksinerte dyr sammenliknet med de som fikk antibiotika monoterapi. PEP med AVA økte overlevelsen, overlevelsesraten var AVA-doseavhengig. Overlevelse gruppe 1 100%, gruppe 2 100%, gruppe 3 96%, gruppe 4 70%, med statistisk signifikans $p < 0,004$ sammenliknet med antimikrobiell monoterapi. Dyr som var i grupper der adjuvant og antibiotika ble gitt (gruppe 5) begynte å dø dag 10, 77% i denne testgruppen var døde ved studieslutt. Alle i ubehandlet kontrollgruppe (gruppe 6) døde innen dag 4. | Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprose-dyre? Ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Nei • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Vet ikke • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Nei • Hva er resultatene? Antraksvaksine i tillegg til antibiotikabehandling ser ut til å bedre overlevelsen når eksponert for dødelige doser antraks sporer via aerosol • Kan resultatene overføres til praksis. Vet ikke • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Styrke Studiedesign Svakhet Mangler fullstendig metodebeskrivelse, bl.a. blindethet , dyrestudie – overførbarhet til mennesker |
| Konklusjon | Dag 0 ble kaniner i gruppe 1-6 eksponert for antraks sporer med 200 ganger LD50. Gruppe 1-5 fikk levofloksasin p.o. dosert 50mg/kg kroppsvekt en gang daglig i 7 dager, gruppe 6 naive kontrollgruppe. Første dose adm. 6-12 timer etter eksponering for sporer. Gruppene som fikk antibiotika fikk også to i.m. injeksjoner med 0,5 mL AVA 6-12 timer etter eksponering og etter 7 dager. | <p>Antibiotic</p> <p>Percent Survival</p> <p>Days Post-Challenge</p> <p>Anthrax Challenge (200 LD₅₀)</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> AVA Undiluted + Levofloxacin (100%)* AVA 1:4 + Levofloxacin (100%)* AVA 1:16 + Levofloxacin (96%)* AVA 1:64 + Levofloxacin (70%)* Alhydrogel + Levofloxacin (23%) Water for Injection (0%) | |
| Land | USA | | |
| År data innsamling | | | |
| | Gruppe 1 ble immunisert med human dose av vaksinen, gruppe 2-4 ble vaksinert med hhv. 1:4, 1:16 og 1:64 fortyning av human dose. Gruppe 5 fikk adjuvant beh. alene. Gruppe 6 fikk ingen beh. Dyrene ble monitort 30 | | |