

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Varsling og informationsnetværk

Center for Biologisk Beredskab er kontaktpunkt for EU-Kommissionens varslingsnetværk under Health Security Committee vedr. biologiske og kemiske trusler. Herigennem modtages og afgives der besked om formodede og konfirmerede hændelser i forbindelse med biologisk og kemisk terrorisme i medlemslandene. Centret deltager endvidere i koordinations-, forsknings-, og nonproliferationsfora som eksempelvis NATO, EU og Australiensgruppen samt indgår i en række bilaterale projekter med traditionelle allierede.

Perspektiver

Set i lyset af de seneste års terrorhændelser, der omfattede både konventionelle våben og CBRN-våben, og den tiltagende aktivisering af internationale terrornetværk med atypisk strategi, midler og mål har man også i Danmark søgt at øge beredskabet. Dette er bl.a. udmøntet i en national sårbarhedsudredning, hvori man kortlægger samfundets sårbarhed og belyser, om beredskabet kan modsvare de aktuelle risici og trusler. Betinget af historiske og økonomiske årsager er CBRN-terrorberedskaberne meget forskelligt udviklet i Danmark. En optimering af resurser og kompetencer blandt ekspertberedskaberne og blandt civile og militære myndigheder er for tiden under overvejelse. Oprettelse af en operativ koordine-

rende organisation, der gør brug af generiske beredskabsselemler koblet med CBRN-fagspecifik laboratoriebestand vil være forenelig med rekvirenternes (politi og forsvar) ønsker og behov.

Korrespondance: Erik Deichmann Heegaard, Center for Biologisk Beredskab, Bygning 334, Statens Serum Institut, DK-2330 København S.
E-mail: erh@ssi.dk

Antaget: 20. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Roy I. Black Death. MSN Encarta. http://uk.encyclopedia.msn.com/encyclopedia_761572742/Black_Death.html /jan 2005.
2. The Biological and Toxin Weapons Convention (BTWC) website. <http://www.opbw.org/> /jan 2005.
3. The Australia Group. http://www.australiagroup.net/index_en.htm /jan 2005.
4. Miller J. Germs: biological weapons and America's secret war. New York: Simon & Schuster, 2001.
5. Alibek K. Biohazard. New York: Random House, 1999.
6. Bork K. Oregon – religiøs terror. <http://www.bioberedskab.dk/incidents/oregon/oregon.html> /jan 2005.
7. Bork K. Miltbrandsbreve i U.S.A. <http://www.bioberedskab.dk/incidents/ameritrax/ameritrax.html> /jan 2005.
8. UN: Al Qaeda has decided to use chemical and bio weapons. <http://www.duba.com/article.php?aid=675> /jan 2005.
9. MacVicar S. French tip-off led to ricin "lab". <http://edition.cnn.com/2003/WORLD/europe/01/08/uk.ricin/> /jan 2005.
10. An Al Qaeda "Chemist" and the quest for Ricin. Washington Post. http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A2159-2004May4_3.html /jan 2005.

Koppeberedskab i Danmark

Overlæge Erik Deichmann Heegaard & overlæge Anders Fomsgaard

Statens Serum Institut, Medicinsk Sektion, Center for Biologisk Beredskab, og Molekylærvirologisk Laboratorium, Virologisk Afdeling

Mennesket er den eneste naturlige vært for koppevirus (varicella). Koppesygdommen er smittefarlig og spredes ved dråber, som indåndes, samt i mindre grad ved kontakt med inficeret tøj og sengelinned. Der udvikles en alvorlig sygdom med ca. 30% dødelighed. Efter mange års intensiv vaccinationskampagne erklærede WHO i 1980 kopper for udryddet. Siden 1984 har koppevirus officielt alene været opbevaret ved to WHO Collaborating Centres: CDC i Atlanta og Vektor i Novosibirsk. Koppevirus er egnet som biologisk kampstof, da virus er meget stabilt i aerosolform, infektiøs dosis er lille, mortaliteten er høj, og størstedelen af befolkningen er enten ikke vaccineret eller har blot beskeden immunitet efter tidligere vaccination. Koppevirus er tidligere forsøgt våbengjort

[1]. Det er uvist, om andre laboratorier end de nævnte eller terrorgrupper er i besiddelse af koppevirus.

Den nuværende sandsynlighed for et angreb med koppevirus vurderes som værende lav. Set i lyset af de senere års terrorangreb bl.a. med brug af biologiske våben har Statens Serum Institut og Sundhedsstyrelsen dog fundet det formålstjenligt at udfærdige en operationel plan til imødegåelse af en eventuelt stigende trussel om eller forekomst af et regulært koppeangreb eller -udbrud i eller uden for Danmark [2].

Fremkomsten af svært, akut, respiratorisk syndrom (SARS) og fugleinfluenza har samtidig understreget behovet for et skalerbart biologisk beredskab, hvorfor planen også tjener som en generel skabelon for beredskab til imødegåelse af andre biologiske sundhedstrusler. Fra en række lande har man samstemmende beskrevet, at man i relation til SARS var godt hjulpet af de nylig etablerede koppeberedskabsplaner.

I relation til kopper beskrives i det følgende den internationale udvikling af beredskabsplaner og dele af de nye danske beredskabsmæssige initiativer herunder etablering af virologiske analyser og en centraliseret feltmæssig udredningsstøtte.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

International udvikling

Anvendelse af koppevirus som et biologisk våben har i tiltagende grad været diskuteret i de senere år. Angreb med våbengjort miltbrand i USA i 2001 og indikationer vedrørende Iraks biologiske våbenkapacitet afstedkom, at en lang række lande udarbejdede nationale koppeberedskabsplaner. I december 2002 lancerede præsident *Bush* således en national koppeberedskabsplan [3], som bl.a. har haft til hensigt at vaccinere op mod en halv million civile amerikanere og et tilsvarende antal personer i forsvaret [4]. Grundet fokus på et antal alvorlige bivirkninger synes den civile del af vaccinationskampagnen dog at være gået i stå. Health Security Committee under EU har koordineret et europæisk forum, hvorunder man har diskuteret planer for vaccineproduktion og immunisering.

I alle EU-medlemslande har man udarbejdet koppeberedskabsplaner, men i de fleste har man afstået fra at påbegynde vaccination af udvalgte grupper. I England har man dog dannet fem regionale koppeudrykningshold bestående af en infektionsmediciner, en embedslæge, en pædiater, en hygiejnesygeplejerske og en klinisk sygeplejerske, som sammen med udvalgt laboratorie- og sundhedspersonale alle er blevet koppevaccineret (ca. 350 personer i alt) [5].

Trusselovervågningen i Center for Biologisk Beredskab er sammenkædet med en risikovurdering, hvilket gør beredskabet fleksibelt og billigt. Vurderingen indbefatter i klassisk

epidemiologisk forstand sygdomsovervågning og hændelsesmonitorering. I denne sammenhæng giver det imidlertid ikke mening alene at forlade sig på en løbende sygdomsovervågning, da der ikke er rapporteret om naturlige tilfælde siden 1977. Risikovurderingen er derfor koblet til en løbende medicinsk efterretningsanalyse, hvori man søger at afdække midler (proliferationsrisiko af koppevirus, spredningsmetode), motiver (politisk, religiøse etc.), mål og modstand (f.eks. vaccination eller antiviral terapi [6]) som eksempler på væsentlige elementer, der indgår i den samlede vurdering. Betinget af en relativt lav trusselsvurdering (niveau 1 i **Figur 1**) har man således i Danmark afstået fra at påbegynde mere omfattende beredskabsmæssige tiltag såsom vaccination eller oplagring af cidofovir, der hæmmer kokoppevirus i dyreforsøg [7].

Præsentation af den danske koppeberedskabsplan

Den nationale koppeplan indeholder en række praktiske anvisninger til forbedring af diagnostik og overvågning af kopper. Det sker bl.a. i form af etablering af et diagnostisk udrykningshold til sikring af hurtig påvisning og inddæmning af sygdomsudbrud, deltagelse i internationale varslings- og overvågningsnetværk og udarbejdelse af epidemiologiske og mikrobiologiske redskaber. Vedrørende behandling er der planlagt en strategi for indlæggelse og isolation af mistænkte og konfirmerede tilfælde af kopper og taget højde for eventuel brug af kohorteisolation eller oprettelse af epidemihospitaler.

Figur 1. Indsats i relation til trussel om koppeudbrud.

Niveau 1: Ingen sandsynlig trussel – kopper udryddet, ingen troværdig aktuel trussel	
<i>Vaccinationsstrategi</i>	<i>Anbefalinger i øvrigt</i>
Ingen generel vaccination	Udarbejdelse af beredskabsplaner (centralt, regionalt og lokalt)
Udvalgte team ^a kan vaccineres	Etablere diagnostisk udrykningshold
	Identificere koppebehandlings- og vaccinationscentre og karantænefaciliteter
	Informationsmateriale
Niveau 2: Sandsynlig trussel	
<i>Vaccinationsstrategi</i>	<i>Anbefalinger i øvrigt</i>
Vaccination af (flere) udvalgte team ^a	Øge antallet af udrykningshold
Ingen vaccination af befolkning	Forberede koppebehandlings- og vaccinationscentre
	Informere alt sundhedspersonale
Niveau 3: Verificeret koppesygdhed uden for Danmark	
<i>Vaccinationsstrategi</i>	<i>Anbefalinger i øvrigt</i>
Overveje vaccination af større dele af sundhedspersonalet	Forberedelse af karantæne- og isolationsfaciliteter
Ingen vaccination af befolkningen	Informere befolkningen
Niveau 4: Verificeret koppeangreb eller koppesygdhed i Danmark	
<i>Vaccinationsstrategi</i>	<i>Anbefalinger i øvrigt</i>
Vaccination af potentielt eksponerede personer	Etablering af karantæne- og isolationsfaciliteter
Ringvaccination ^b	Aktivere diagnostisk udrykningshold og laboratorium på Statens Serum Institut
Vaccinere alt sundheds-, laboratorie- og beredskabspersonale	Sygdomsopsporing
Overveje vaccination af befolkningen ^c	Informationscentral for sundhedspersonale, beredskabspersonale, politi, befolkning m.fl.

a) Vaccination af *sampling and identification of biological agents* (SIBA)-hold, diagnostisk udrykningshold, udvalgte grupper på hospitaler, redningsberedskab, politi, ambulancetjeneste og andre indsats-elementer.

b) Vaccination af kontakter til koppepatient(er) og kontakter til kontakter.

c) Vaccination af befolkningen anbefales i et geografisk afgrænset område eller eventuelt vaccination af hele befolkningen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Et grundlæggende element i planen er indførelsen af indsatstrin (vaccination og andet beredskab), der er relateret til trusselsniveauet (Figur 1). Disse indsatstrin giver mulighed for et gradueret respons, som afstemmes med den formodede sandsynlighed for en hændelse. Dele af planen vil kunne adapteres til større bioterrorhændelser og/eller naturlige udbrud af infektionssygdomme (SARS, fugleinfluenza m.fl.). Disse dele omfatter skalering af beredskab og indsats i forhold til trussels- eller udbrudsniveau, alarmeringsveje, diagnostisk udrykningshold, epidemiologisk registrering, indkaldelse til massevaccination, behandling, isolations- og karantæneforanstaltninger samt uddannelse og kommunikation.

Koppevaccine

Beskyttelse mod kopper opnås ved vaccination med replikationskompetent vacciniavirus (koppevaccine). Vaccinen har traditionelt ydet en god beskyttelse under naturlige udbrud, men effekten synes at aftage efter ca. fem år [8]. Man ophørte med vaccination i Danmark i 1976. Erfaringer fra et friluftslægningsforsøg i 1971 i Sovjetunionen indikerer i øvrigt, at immuniteten over for udvalgte våbenjorte koppevirusisolater kan være usikker [1].

Beslutningen om iværksættelse af foranstaltninger til imødegåelse af koppeangreb eller -udbrud, herunder vaccination, træffes politisk efter faglig indstilling. Indstillingen er afhængig af flere forhold, herunder trusselsbilledet, eventuel fremkomst og tilgængelighed af nye antivirale midler samt vacciner med en mere gunstig bivirkningsprofil. Statens Serum Institut råder over lancetter og råmateriale (bulk af vacciniavirus) til fremstilling af koppevaccine (Figur 2) i en mængde, der kan tilgodese den samlede danske befolkning. Indledningsvis er der blevet klargjort et antal doser. På forlan-

Figur 2. Koppevaccine og lancet til inokulering (skarificering). Koppevaccine produceret og oplagret af Statens Serum Institut. Institutet råder over Copenhagen- og Ecuador-virus-isolaterne.



gende kan Statens Serum Institut inden for 48 timer klargøre vaccinedoser til resten af befolkningen.

Den danske vaccine er en førstegenerationsvaccine, der er baseret på skarificering af kalve og efterfølgende opsamling af lymfe og sårskorper. Aktuelt tilbydes der kommercielle andengenerationsvacciner, der er baseret på sterile cellekulturer, mens tredjegenerationsvacciner, der er baseret på DNA-teknologi er under udvikling. Replikationsinkompetent modificeret vacciniavirus Ankara (MVA)-vaccinen søges markedsført som et alternativ med en gunstigere bivirkningsprofil, men måske også med en mindre effekt på grund af manglende replikation. Det er dog i sagens natur kun førstegenerationsvacciner, som har været valideret.

Vacciniavaccination medfører risiko for udvikling af en række bivirkninger (subfebrilia, hævelse og ømhed), herunder en del meget alvorlige, men sjældne bivirkninger (lokaliseret eller systemisk disseminering og encefalitis) der dog overvejende ses hos prædisponerede individer (eksem, nedsat immunforsvar, graviditet m.m.). Der er derfor udarbejdet en række kontraindikationer, som er gældende ved et præ-event-scenarie. Ved udbrud af kopper sygdom vil disse anbefalinger blive genovervejet afhængig af den generelle risiko og graden af individuel eksponering. Sandsynligvis skal alle med sikker udsættelse for koppevirus vaccineres.

Virologiske analyser

Sikker identifikation af koppevirus fordrer påvisning af variola-DNA og initialt i udbruddet desuden dyrkning. Diagnostisk undersøgelse og håndtering af materiale, der er under mistanke for at indeholde koppevirus, nødvendiggør BSL-4-laboratoriefaciliteter, medmindre materialet er inaktiveret.

Til påvisning af koppevirus anvender Statens Serum Institut to forskellige hurtigmetoder på inaktiveret prøvemateriale: Elektronmikroskopi (EM) og polymerasekædereaktion (PCR) af alle Orthopoxvirus med efterfølgende sekventering til bestemmelse af type og stamme og til afsløring af evt. rekombinante virusstammer. Der anvendes PCR-amplifikation af tre forskellige genfragmenter, hvor flest referencesekvenser eksisterer og med primersæt afprøvet på variola. Metoden er testet i to internationale blindede paneler af inaktiverede titrerings af simulerede kliniske prøver og kontrolprøver, hvor der påvist vaccinia, MVA, cowpox, monkeypox, camelpox og ectromelia med 100% specificitet. I en nylig afholdt NATO-øvelse testedes miljøprøver (otte blade fra buske, der var inaktiveret ved koboltbestråling), hvor vacciniaisolatet Tian Tan blev påvist. Ved et initialt klinisk udbrud eller ved miljøprøver med ukendt indhold transporteres prøvemateriale til dyrkning på et udenlandsk BSL-4-sikkerhedslaboratorium.

Ved febrile eksantematøse sygdomme, der er under mistanke for orthopoxvirusætiologi, anvendes Statens Serum Instituts koppeprøvesæt, der omfatter tre prøverør med inaktiveringvæske og en tuberkulinsprøjte til opsamling af vesikelvæske. Koppeprøvesæt skal opbevares ved -20°C og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kan rekvireres fra Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut. På Virologisk Afdeling undersøges der samtidig for de hyppigste dirrefentialdiagnostiske virus (herpes zoster og herpes simplex virus type I og II).

Feltmæssig udredningsstøtte

Mistanke om udlægning (type 1-situation) af koppevirus eller andet biologisk kampstof som led i et terroranslag i Danmark eller ved en udsendt dansk militær enhed i udlandet medfører indsættelse af et udredningshold fra Center for Biologisk Beredskab. Prøvetagning fra udlægningsområdet og efterfølgende laboratorieanalyse samt spredningsvurdering lægges til grund for de relevante myndigheders beslutning om indsats.

Ved klinisk mistanke (type 2-situation) om koppesygdom hos en patient skal den behandlende læge kontakte den vagthavende embedslæge, som herefter konsulterer Center for Biologisk Beredskabs døgnvagt for yderligere tiltag som f.eks. indlæggelse på et sygehus. Herved kan der umiddelbart opnås rådgivning om trusselsbilledet, diagnosen og eventuel prøvetagning.

Med henblik på at sikre hurtig diagnostik og inddæmning af uafklarede kliniske og veterinære sygdomsudbrud med humanpatogen interesse af væsentligt omfang eller af alvorlig karakter er der foreslået etablering af en operativ ekspertise til afklaring af ætiologi, kilde og risiko [9].

Korrespondance: Erik Heegaard, Center for Biologisk Beredskab, Statens Serum Institut, DK-2330 København S. E-mail: erh@ssi.dk

Antaget: 21. februar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Tucker JB, Zilinskas RA. The 1971 Smallpox Epidemic in Aralsk, Kazakhstan, and the Soviet Biological Warfare Program. 2002. <http://cns.mii.edu/pubs/opapers/op9/index.htm> /feb. 2005.
2. Statens Serum Institut, Sundhedsstyrelsen. Operationel plan ved trussel om eller forekomst af koppeudbrud i eller uden for Danmark. 2004. http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Koppeplan_juni_2004_SST.pdf /feb. 2005.
3. Protecting Americans: Smallpox Vaccination Program. 2002. <http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/vaccination/vaccination-program-statement.asp> /feb. 2005.
4. Gibson WA. Mass smallpox immunization program in a deployed military setting. *Am J Emerg Med* 2004;22:267-9.
5. Health Protection Agency. Smallpox. 2004. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/smallpox/menu.htm /feb. 2005.
6. Harrison SC, Alberts B, Ehrenfeld E et al. Discovery of antivirals against smallpox. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11178-92.
7. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Res* 2002;55:1-13.
8. Lofquist JM, Weimert NA, Hayney MS. Smallpox: a review of clinical disease and vaccination. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:749-56.
9. Heegaard ED, Hansen JS. Den biologiske trussel og det biologiske beredskab i Danmark. *Ugeskr Læger* 2005;167:3381-4.

Botulinum- og ricintoksiner

Overlæge Niels Henrik H. Heegaard,
cand.scient. Natascha Helena Beyer,
laboratorietekniker Ewa Kogutowska,
laborant Julia T. Tanassi,
laboratoriefuldægtig Søren Munk Jensen,
cand.scient. Keld Andresen &
overlæge Jens Jørgen Christensen

Statens Serum Institut, Autoimmunafdelingen og
Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, og
Danmarks Fødevarerforskning, Veterinær Diagnostik og Forskning

Resume

De toksiner, der er mest aktuelle i forbindelse med biologisk terrorisme, er ricin og toksinerne fra *Clostridium botulinum*. Dette skyldes deres ekstreme, akutte giftighed, deres relativt lette tilgængelighed og de aktuelle og historiske eksempler på deres anvendelse.

Der gives her en oversigt over de to grupper af toksiner, deres forekomst, forgiftningernes symptomatologi og de diagnostiske muligheder med specielt fokus på miljøprøver. Illustration af anvendelsen af de forskellige diagnostiske metoder gives i forbindelse med to situationer, hvor der var mistanke om tilstedeværelse af toksin i henholdsvis fødevarer (gærede sælluffer) og en pulverprøve.

Ricin og toksinerne fra *Clostridium botulinum* er blandt verdens mest potente gifte [1]. Letal dosis (LD₅₀) ved parenteral indgift hos mus af botulinumtoksin er ca. 1 ng/kg [1], hvorfor 0,1 µg er en potentielt dødelig dosis for en voksen person. Ricin, toksinet fra *ricinus communis* (kristpalme), er ca. 1.000 gange mindre giftigt med en anslået LD₅₀ på 0,1-1,0 µg/kg afhængigt af administrationsmåden [2].