

**Anders Tegnell**, överläkare

**Marianne Hellers**, mikrobiolog; båda Kunskapscentrum för mikrobiologisk beredskap

**Ralfh Wollin**, chefsmikrobiolog, bakteriologiska avdelningen; samtliga Smittskyddsinstitutet, Solna

**Ulla Eriksson**, forskningsingenjör

**Mats Forsman**, laborator; båda Totalförsvarets forskningsinstitut, Umeå

**Lars Engstrand**, laborator, bakteriologiska avdelningen, Smittskyddsinstitutet, Solna

**Fredrik Elgh**, överläkare, Kunskapscentrum för mikrobiologisk beredskap, Smittskyddsinstitutet, Solna/Totalförsvarets forskningsinstitut, Umeå ([fredrik.elgh@foi.se](mailto:fredrik.elgh@foi.se))

## Antrax – det svenska perspektivet

■ Bioterrorism har under en längre tid oroat men inte drabbat världen i någon större omfattning. Ryska avhoppare har beskrivit det gigantiska biovapenprogram som byggts upp under decennier i det forna Sovjetunionen. FN engagerade sig djupt i utredande och förstörande av möjligheterna för det irakiska biovapenprogrammet i Gulfkrigets efterförlopp.

Den 11 september i år skedde så den överraskande terroraktionen mot World Trade Center i New York samt mot Pentagon i Washington DC, handlingar som världen knappast trodde var möjliga. En månad efter detta fick vi rapporter om att en man, anställd vid ett mediaföretag i Florida, drabbats av allvarlig *Bacillus anthracis*-infektion, möjligen inhalationsantrax. Först letade man efter smittkällan bland mannens fritidsaktiviteter. I mitten av oktober upptäcktes dock att fler människor vid samma företag smittats samt att *B anthracis* kunde isoleras från miljöprov tagna inomhus på mannens arbetsplats. I och med detta misstänktes fallen vara orsakade av ett medvetet spridande av antraxsporer, en kriminell handling. Under de närmast följande dagarna upptäcktes försändelser med antraxsporer vid mediaföretag i New York samt i den amerikanska senaten. Ett flertal människor har till dags dato (12 november 2001) kommit i kontakt med antrax, och en del har insjuknat. Fyra personer har avlidit i USA (Tabell I). Det är nu mycket tydligt att antraxsmittan spridits medvetet via brev, och den stam som isolerats är densamma i alla kända försändelser (totalt fyra) [1, 2].

I samband med att man i Europa förstod att det handlade om kriminella handlingar, möjligen terrorism, uppstod stor oro och vi i Sverige fick – liksom i andra länder – ett stort problem med misstänkt *B anthracis*-smittade försändelser. Det handlade om försändelser som människor oroade sig för på grund av oklar eller inte angiven avsändare, att brevet var avsänt i ett arabiskt land m m. Vidare handlade det om många försändelser där någon, antingen som ett practical joke eller för att skrämmas, hade lagt någon form av pulver i en försändelse och ofta försett densamma med ett hotfullt brev, gärna med muslimsk anstrykning. Vi som undersökt dessa brev har till dags dato inte funnit några som helst tecken på förekomst av *B anthracis* eller något annat smittsamt i dessa försändel-

### SAMMANFATTAT

USA drabbades under hösten 2001 av avsiktlig spridning av antraxsporer i pulverform i brev. Denna händelse har hittills orsakat ett flertal dödsfall, sjukdomsfall och många infekterade personer i USA.

I vårt land har människor oroats, och pulverinnehållande kuvert har skickats för att skrämmas. Dock hittills utan att någon smitta kunnat påvisas i försändelserna.

*Bacillus anthracis* orsakar sjukdomen mjältbrand som kan uppträda i tre huvudformer: kutan antrax som kan botas med antibiotika samt gastrointestinal och pulmonell antrax som båda är mycket svårbotade när väl symtom på vävnadsdestruktion och sepsis uppträtt.

*B anthracis* är känslig för en lång rad antibiotika. Rekommenderade preparat är ciprofloxacin och doxycyklin. Sverige har stora lager antibiotika som beredskap mot spridning av denna typ av bakterier.

Diagnostisk kompetens finns vid Totalförsvarets forskningsinstitut i Umeå, Smittskyddsinstitutet i Solna samt Statens veterinärmedicinska anstalt, Uppsala.

ser. Däremot har vi anat att innehållet har varit av skiftande karaktär (tvättmedel, vetemjöl, mannagryn etc).

Måndagen den 15 oktober dök de första misstänkta försändelserna upp i Sverige. Totalförsvarets forskningsinstitut (FOI) hämtade med polisens hjälp de första fyra försändelserna för analys vid laboratorerna i Umeå. Dagen efter kunde man med stor säkerhet fastställa att breven inte innehöll några spår av *B anthracis*. Det har nu inkommit cirka 350 så kallade misstänkta försändelser till polismyndigheter runt om i landet. Flertalet har varit helt utan pulverinnehåll. Ett relativt stort antal har dock innehållit pulver, och undersökts för

**Tabell I.** Sammanfattning av antal insjuknade och döda till och med den 12 november 2001 som resultat av den medvetna *Bacillus anthracis*-spridning som skett i östra USA efter det att minst fyra försändelser med bakteriesporer skickats under september–oktober 2001. Modifierad efter [2].

Antrax	Antal	Antal döda av de insjuknade
<b>Pulmonell form</b>		
Konfirmerade	10	4
Misstänkta	0	0
<b>Totalt</b>	<b>10</b>	<b>4</b>
<b>Kutan form</b>		
Konfirmerade	7	0
Misstänkta	5	0
<b>Totalt</b>	<b>12</b>	<b>0</b>

Måndagen den 15 oktober kom de första antraxlarmen i Sverige. Här gör polisen en uttryckning till en firma i Sollentuna efter larm om ett misstänkt antraxbrev. Detta, samt ytterligare tre försändelser, skickades den dagen till Totalförsvarets forskningsinstitut i Umeå för analys.

förekomst av antraxsporer, antingen vid FOI i Umeå eller vid Smittskyddsinstitutet i Solna. Inga av de analyserade försändelserna har befunnits innehålla mjältbrandsbakterier.

### Sjukdomen antrax

*B anthracis* är en avlång, grampositiv stav som växer relativt snabbt och bildar sporer mycket lätt. *Bacillus*-gruppen är stor och innehåller många medlemmar som finns i vår normala miljö. Detta försvårar diagnostiken, men utgör egentligen inte något problem. Bakterien finns naturligt på många håll i världen. Antrax är en zoonos som företrädesvis smittar gräsätande djur som kor, hästar och får. Djuren smittas via sporer i marken från djur som infekterats tidigare. Smittade djur och djurprodukter, som skinn och ull, kan sedan smitta människor. Smitta mellan människor finns inte beskriven även om *B anthracis*-infekterade sår är en potentiell källa till bakterier. I Sverige har vi på ett framgångsrikt sätt utrotat sjukdomen, som senast sågs bland djur 1981 och människor 1964, då med dödlig utgång i form av pulmonell antrax. Det senaste humanfallet var en man som hade inhalerat antraxsporer som funnits i importerad ull som han arbetat med.

I USA har man årligen smärre utbrott av sjukdomen bland djurbesättningar. Humana fall är sällsynta och hade endast två gånger under åren 1993–2000 fram till fallen på östkusten i oktober i år. Det senaste fallet av inhalationsantrax sågs 1976. Globalt beräknar man att det förekommer 1 700 kliniska infektioner bland människor årligen, varav 95 procent är hudinfektioner.

Historiskt är *B anthracis* och dess sjukdomar väl kända och fruktade sedan tusentals år. Robert Koch identifierade och beskrev bakterien 1876. Redan på 1880-talet började man immunisera boskap för att minska bakteriens skadeverkningar. På grund av bakteriens virulens och dess starka överlevnadsförmåga i sporform startade många länder, däribland USA, Sovjetunionen, Storbritannien och Japan, antraxbaserade vapenprogram under 1930- och 40-talen [3]. Idag vet vi att Sovjetunionen/Ryssland har haft/har ett biovapen baserat på antrax och att så även är fallet med Irak. Ett flertal andra länder misstänks också ha liknande verksamhet trots att detta förbjöds i den så kallade Biologiska och toxinvapenkonventionen som trädde i kraft 1975 och som skrivits på av en stor majoritet av jordens länder.

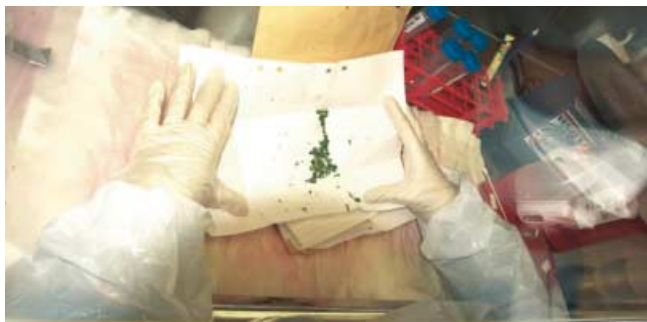
Bakterien tar sig in i kroppen via antingen hudlesioner eller slemhinnor [4]. Om huden angrips, vilket är det vanliga, får man sår, vanligen perifert på händer eller underarmar, vilka har en svart del i mitten samt en vallartad begränsning med blåsor, och inte sällan ger upphov till ödembildning. Särfor-

men är den vanligaste och ses i mer än 95 procent av naturliga antraxfall. Kroppen har en relativt god förmåga att begränsa denna typ av antraxinfektion, men man ser upp till 20 procents mortalitet bland dessa fall om patienterna inte behandlas med antibiotika. Vid inhalation av sporer tas dessa upp av lokala makrofager i de nedre luftvägarna, vilka transporterar sporer vidare till lokala lymfkörtelstationer, framför allt i mediastinum. Här vaknar bakterien till liv och tillväxer snabbt. Bakterien utsöndrar toxiner som destruerar vävnader. Vidare producerar den en antifagocytär kapsel som gör den mycket svår för immunsystemet att oskadliggöra. Sjukdomen börjar med ospecifika, influensaliknande symtom, men övergår snabbt i ett septiskt förlopp som kan övergå i död redan efter ett till två dygn. Man finner ett vidgat mediastinum vid lungröntgen samt uttalad hemorragisk mediastinit. Inhalationsformen av antrax har historiskt nästan uteslutande setts i samband med arbete med kontaminerad ull eller läder. Ett undantag var det stora utbrott som skedde i Sverdlovsk (nuvarande Jekaterinburg) i dåvarande Sovjetunionen 1979, där ett stort antal människor utvecklade pulmonell antrax som resultat av ett utsläpp av antraxsporer från en biologisk vapenfabrik [5]. Nästan lika allvarlig är den gastrointestinala formen som man ådrar sig genom intag av *B anthracis*-kontaminerat vatten eller kontaminerad föda, vanligen dåligt tillagat smittat kött. Sårinfektionen är botbar med antibiotika medan pulmonell antrax och den gastrointestinala formen har hög mortalitet [4].

### Mikrobiologi och diagnostik

Den virulenta formen av *B anthracis* bär två plasmider (pXO1 och pXO2) [6, 7]. Dessa kodar för en rad virulensgener som alla behövs för att bakterien skall ge de ovan nämnda sjukdomsbilderna. Den ena plasmiden bär gener kodande för proteinerna »oedema factor«, »protective antigen« och »lethal factor«, den andra för kapselantigener. De förstnämnda är direkt ansvariga för ödem, som ses i samband med infektionen, men även för den septiskt förloppande sjukdomen då de orsakar frisättning av potenta inflammatoriska proteiner, till exempel TNF $\alpha$  och interleukin 1 $\beta$ , samt har en direkt toxisk effekt på vävnad och då framför allt på kapillärväggens endotelceller.

Tidig behandling av sjukdomen är av yttersta vikt för utgången. Därmed blir en snabb och säker diagnostik mycket viktig. För diagnostik av *B anthracis* finns direktmikroskopi, immunfluorescensdetektion, odling samt metoder för att påvisa DNA att tillgå [4, 6, 7]. I Sverige diagnostiseras *B anthracis*-infektion med hjälp av odling på selektiva medier, vilket tar ett till två dygn för en säker diagnos och för att man skall



Arbete i säkerhetsbänk i P3-laboratorium (skyddsnivå 3). Undersökningar av svensk post misstänkt för att vara kontaminerad med *Bacillus anthracis*.

vara säker på att bakterier inte finns närvarande [8]. Vid misstanke om *B anthracis* konfirmeras diagnosen med polymeras-kedjereaktion, PCR, med vilken man amplifierar selekterade delar av bakteriens kromosomala och plasmidinneåll av DNA [9, 10]. När det är viktigt med en snabb identifiering kan PCR användas direkt på miljöprov. Närmare analys av amplifierat DNA görs sedan med hjälp av gensekvensering. Dessa metoder finns uppsatta vid FOI och Smittskyddsinstitutet. Båda dessa institut har varit mycket aktiva i diagnostiken kring de antraxmisstänkta försändelserna i Sverige och har bidragit med kunskapsöverföring till flera av våra grannländer under den krisperiod som förevarit. I samarbete med Uppsala universitet pågår arbete med att utveckla gensekvenseringsbiten genom användande av så kallad »pyrosequencing-teknik«. Vidare anpassas PCR-metoden till realtids-PCR, vilket gör det möjligt att mycket snabbare än hittills se om specifika bakterier föreligger i prov. Specifika antikroppar riktade mot *B anthracis* har tagits fram i samarbete mellan FOI och SMI. Dessa kommer att användas för att ta fram snabba och specifika immunfluorescensmetoder. Detaljerad typning av *B anthracis*-isolat kan idag göras vid FOI med teknik baserad på igenkänning av hypervariabla delar av bakteriens genom [11, 12].

## Profylax och behandling

Naturligt förekommande antrax är känslig för många typer av antibiotika, men resistens mot tredje generationens cefalosporiner finns beskrivet och penicillinaser verkar också vara naturligt förekommande. Dessutom finns oro för att man i biovapensammanhang kan ha framställt bakterier med mer omfattande resistens [13]. I äldre litteratur anges penicillin som förstahandsmedel både mot kutan och djupare antrax. I rekommendationer som publiceras idag är det vanligast förekommande medlet ciprofloxacin, men doxycyklin förefaller vara ett fullgott alternativ [1, 3, 4, 7]. Vid allvarligare former rekommenderas ett tillägg med aminoglykosid. Dokumentationen, framför allt vad gäller behandling av pulmonell antrax, är naturligt nog inte speciellt omfattande [14].

I rekommendationerna för handläggandet av avsiktlig spridning av antrax i olika former spelar profylax med antibiotika en framträdande roll. Samma doser och medel som vid behandling rekommenderas oftast. Således är det återigen ciprofloxacin som ofta blir ett förstahandsval [1, 3, 4, 7]. Även som profylax är doxycyklin ett bra alternativ som man nu börjat använda även i USA med tanke på risken för resistensutveckling mot kinoloner. För att vara effektivt måste profylax sättas in snabbt, helst omedelbart efter exponeringen. I spridningsmodeller har man visat att effekten sjunker snabbt efter 48 timmar [15]. I praktiken innebär det idag att man ger antibiotika i väntan på analys av misstänkt exponering. Om analysen inte visar antrax avbryts profylaxen, annars fortsätter man i 60 dagar. Den långa behandlingstiden beror bland an-

nat på att man vid utbrottet i Sverdlovsk 1979 såg insjuknande upp till mer än 40 dagar efter exponering. För den mycket begränsade profylax som hittills använts i Sverige har antibiotika tagits från apotek, men skulle vi behöva använda större mängder finns det beredskapslager.

Vaccin för djur har funnits i mer än 100 år och har varit ett effektivt medel för att utrota antrax bland boskap i många länder. Humana vacciner har också funnits sedan 1950-talet. De har använts för riskgrupper, till exempel arbetare i ullindustrin, innan man utrotat antrax bland djur. De vaccin som finns tillgängliga idag kräver dock ett stort antal doser som grundvaccination och sedan frekventa påfyllnadsdosor för att skyddet ska upprätthållas [16]. Vaccin finns inte registrerat i Västeuropa eller USA, utan har på senare år endast använts i militära sammanhang. Vaccinet är inte praktiskt användbart vid den typ av bioterror vi ser idag, men skulle kunna ha en roll vid en omfattande biovapenattack genom att förkorta tiden för antibiotikapofylax och på så sätt minska antibiotikaanvändningen.

## Lärdomar för framtiden

Händelserna de senaste veckorna har lärt oss att det arbete som lagts ner på förberedelser för bioterror har varit väl använd tid, men också att arbetet måste fortsätta. Det finns ett antal svagheter i vår förmåga att snabbt svara på ett biovapenhot som vi måste arbeta vidare med. Den centrala fält-epidemiologiska grupp som planeras skulle lösa en del problem, men det behövs också mer utbildning och information till många delar av samhället (sjukvården, räddningstjänsten, polisen, sociala myndigheter med flera) som i de flesta fall kommer att vara de som ser de första tecknen på en attack. Det gäller då att de uppmärksammar dessa tecken och vet vilka åtgärder som ska vidtas. De senaste veckorna har också visat att länens smittskyddsläkare är en central resurs som fungerat väldigt bra. Det är dock en ganska sårbar resurs som behöver förstärkning, speciellt vid långvariga kriser.

## Referenser

1. CDC Update. Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:910-9.
2. CDC Update. Investigation of bioterrorism-related anthrax and adverse events from antimicrobial prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:973-6.
3. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM, et al. Anthrax as a biological weapon. *JAMA* 1999;281:1735-45.
4. Public Health Laboratory Service, United Kingdom 2001. Anthrax, Interim PHLS guidelines for action in the event of a deliberate release. Available from: URL: <http://www.phls.org.uk/facts/deliberate-releases.htm>.
5. Meselson MJ, Guillemin J, Hugh-Jones ME, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, Yampolskaya O. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994;266:1202-8.
6. World Health Organization 2001. Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals. Available from: URL: <http://www.who.int/emc>
7. Swartz MN. Recognition and management of anthrax – an update. *N Engl J Med* 2001. Available from: URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/NEJMra012892v1>
8. Knisely RF. Selective medium for *Bacillus anthracis*. *J Bacteriol* 1966;92:784-6.
9. Ramišse V, Patra G, Garrigue H, Guesdon JL, Mock M. Identification and characterization of *Bacillus anthracis* by multiplex PCR analysis of sequences on plasmids pXO1 and pXO2 and chromosomal DNA. *FEMS Microbiol Lett* 1996;145:9-16.
10. Patra G, Sylvestre P, Ramišse V, Therasse J, Guesdon JL. Isolation of a specific chromosomal DNA sequence of *Bacillus anthracis* and its possible use in diagnosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 15:223-31.
11. Keim P, Price LB, Klevytska AM, Smith KL, Schupp JM, Okinaka

- R, et al. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within *Bacillus anthracis*. *J Bacteriol* 2000;182:2928-36.
12. Le Flèche P, Hauck Y, Onteniente L, Prieur A, Denoeud F, Ramisse V, et al. A tandem repeats database for bacterial genomes: application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. *BMC Microbiology* 2001;1:2.
  13. Stepanov AV, Marinin LI, Pomerantsev AP, Staritsin NA. Development of novel vaccines against anthrax in man. *J Biotechnol* 1996;44:155-60.
  14. Shafazand S, Doyle R, Ruoss S, Weinacker A, Raffin TA. Inhalational anthrax: epidemiology, diagnosis and management. *Chest* 1999; 116:1369-76.
  15. Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP. The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and postattack intervention programs justifiable? *Emerg Infect Dis* 1997;3:83-94.
  16. Turnbull PC. Anthrax vaccines: past, present and future. *Vaccine* 1991;9:533-9.

## SUMMARY

### Anthrax – the Swedish perspective

**Anders Tegnell, Marianne Hellers, Ralf Wollin, Ulla Eriksson, Mats Forsman, Lars Engstrand, Fredrik Elgh**

*Läkartidningen* 2001;98:5742-5

The recent occurrence in the USA of deliberate release of virulent *Bacillus anthracis* in letters sent to three media corporations and to the American senate has led to a great anxiety in Sweden and elsewhere in Europe. Numerous letters have been suspected to contain *B. anthracis* spores and several have contained powder of different types. In none of the tested letters collected by the Swedish police have we been able to detect anthrax bacilli. Powder containing letters have been tested with either bacterial isolation and/or *B. anthracis* specific PCR. Anthrax is a disease found naturally in herbivores and is occasionally spread to humans. It is caused by the gram-positive rod *B. anthracis* that was discovered by Robert Koch in 1876. Beginning in the 1930s many states have developed *B. anthracis* for use as a weapon. A few releases of the bacteria have been reported before October 2001. *B. anthracis* causes three forms of disease, cutaneous, pulmonary and gastro-intestinal. The pulmonary form is the most dangerous and may lead to death merely one to two days after onset of severe symptoms. This is due to the rapid growth and release of several potent toxins that engage the immune system and promote tissue destruction. *B. anthracis* infection can be treated with several antibiotics, among which quinolones and tetracyklins have been recommended. Diagnosis can readily be achieved by microscopy, bacterial isolation and PCR at the Swedish Institute for Infectious Disease Control and the Swedish Defence Research Agency. Antibiotics relevant for treatment of *B. anthracis* infections are already stockpiled in our country. Further actions to strengthen our capability to deal with bioterrorism are ongoing.

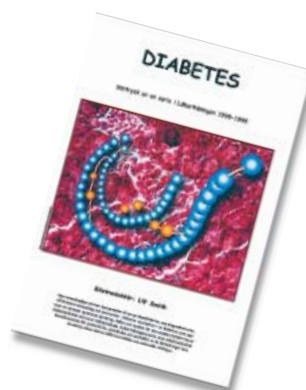
*Correspondence: Fredrik Elgh, Centre for Microbiological Preparedness, Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden.*

# Särtryck

## Läkartidningen

**N**ya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



## Diabetes

Beställer härmed.....ex  
av "Diabetes"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

**Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm**

**Faxnummer: 08-20 74 35**

**www.lakartidningen.se**  
under särtryck, böcker