



UiT Norges arktiske universitet

Helsevitenskapelige fakultet

Koppevirus egnethet som biologisk våpen

Yrian Castillejo Johnsen

Masteroppgave medisin (MED-3950), September 2020

Veileder: Ørjan Olsvik

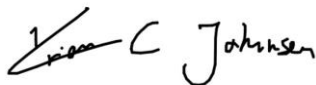
Forord

Biologiske våpen er per dags dato forbudt i henhold til FNs våpenkommisjon fra 1975(1). Til tross for dette er de en reell trussel nasjoner står ovenfor. Sammenlignet med konvensjonelle metoder for krigføring er de helt unike; biologiske våpen diskriminerer ikke når det kommer til sivile og militære. Samtidig kan de ha enorme forsinkede effekter på populasjoner de slippes ut i. Dette gjør at de potensielt kan føre til store dødstall og sykdom, men også skape en enorm frykt og panikk blant sivile. Biologiske våpen vil derfor kunne føre til sosial og økonomisk ustabilitet, i tillegg til å forsinke militære responser på globalt nivå (2). Hensikten med denne oppgaven er å se på koppevirusets (Variola) egnethet som biologisk våpen.

Oppgaven tar for seg en rekke kilder, hovedsakelig artikler, studier og rapporter om biologisk våpen og variola som agens. Oppgaven er ikke finansiert.

Jeg ønsker å takke min veileder Ørjan Olsvik for gode råd, veiledning, samtaler og tilbakemeldinger, samt for ideen bak denne spennende oppgaven.

Tromsø, 26.08.2020



Yrian Castillejo Johnsen

Innholdsfortegnelse

Forord	
Sammendrag	
Begrepsavklaringer og forkortelser	
1 Innledning.....	1
1.1 Kopper i en historisk kontekst.....	1
1.2 Mikrobiologi, patofysiologi, kliniske trekk og diagnostikk	2
1.2.1 Mikrobiologi.....	2
1.2.2 Patofysiologi	3
1.2.3 Kliniske trekk.....	4
1.2.4 Diagnostikk.....	5
1.3 Variola som biologisk våpen i en historisk kontekst.....	6
1.4 Biologiske våpen definert.....	7
2 Formål	8
3 Materiale og metode.....	8
3.1 Begrepsavklaringer.....	8
3.2 Oppsummert	9
3.3 PubMed.....	10
3.4 PubMed Central.....	10
3.5 Medline OvidSP	11
3.6 EMbase OvidSP.....	11
4 Resultater.....	11
4.1 Lagring av viruset.....	11
4.2 Utbruddet i Aralsk i 1971	13

4.3	Smittemetode og R_0	14
4.3.1	Smittemetode.....	14
4.3.2	Reproduksjonstall.....	16
4.4	Epidemiologiske modeller; ringvaksinasjon eller massevaksinasjon?	17
4.5	Medisinske mottiltak ved et angrep med koppevirus	18
4.5.1	Overordnet	18
4.5.2	Vaksiner.....	20
4.5.3	Antivirale medikamenter og immunglobuliner	22
4.6	Syntetisk koppevirus	24
4.7	Spredning ved et angrep	25
5	Diskusjon.....	26
5.1	Potensielle aktører	26
5.2	Syntetisk trusselbilde.....	27
5.3	Beredskap ved et koppeangrep.....	28
5.4	Medisinske mottiltak	29
5.5	Optimale mål for disseminasjon.....	31
5.6	Motiver for bruk av variola som agens.....	31
5.7	Mulige implikasjoner av funnene.....	32
5.8	Styrker og svakheter ved oppgaven	32
6	Konklusjon	33
7	Referanser.....	35
8	Grade skjemaer.....	39

Sammendrag

Bakgrunn

Variola ble offisielt erklært utryddet i 1980. Viruset finnes nå kun lagret offisielt i USA og Russland. Til tross for dette er det stor frykt for at viruset kan komme på avveie og brukes som agens i biologiske våpen. Formålet med denne oppgaven er å utforske koppevirusets egnethet som biologisk våpen, samt hvor reell en slik trussel faktisk er.

Materiale og metode

Det ble brukt fire databaser i denne litteraturstudien; PubMed Central, PubMed, Medline og Embase. Videre ble det inkludert en rekke artikler fra databasene hvor duplikater ble eliminert og en rekke inklusjons- og eksklusjonskriterier ble applisert. To håndbøker ble også benyttet, henholdsvis «Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare», hvor kapittelet «Chapter 27 – Smallpox» var det som ble benyttet og «USAMRIID'S Medical Management of Biological Casualties Handbook – 8th edition».

Resultater

Det finnes i all sannsynlighet hemmelige lagre med variola hos en rekke andre nasjoner. Viruset kan effektivt smitte via direkte luftsmitte, samtidig som det har et relativt høyt reproduksjonstall. Ved et effektivt angrep og påfølgende utbrudd, vil ringvaksinasjon være førstevalg. Ved et stort utbrudd og tap av epidemiologisk kontroll vil massevaksinasjon være mest optimale vaksinasjonsstrategi, en strategi som byr på en rekke utfordringer og etiske dilemmaer med tanke på bivirkninger. Vaksinasjon mot viruset har opphørt og immuniteten er avtakende. Det er også mulig å syntetisk konstruere variola for en relativt lav sum. Den siste tids teknologiske utvikling gjør det også mulig å syntetisk modifisere viruset for å øke virulens og sette inn resistensgener.

Konklusjon

Variola har høy dødelighet, smitter via luftsmitte og har en lang inkubasjonstid. Dette gjør disseminasjon av viruset i store folkemengder effektivt. Viruset er i all sannsynlighet tilgjengelig for statlige aktører, samt bioterrorister. Variola har også en høy fryktfaktor. Variola er altså velegnet som agens i biologiske våpen, og variola som våpen utgjør en reell trussel ovenfor verdenssamfunnet.

1 Innledning

1.1 Kopper i en historisk kontekst

Selve opprinnelsen til koppeviruset er ikke kjent. Det er gjort funn av utslett som ligner på de karakteristiske maklene ved kopper på mumier som daterer helt tilbake til det 3. århundre før Kristus. Det er også funnet skriftlige kilder med opphav i Kina som beskriver en koppelignende sykdom som daterer tilbake til det 4. århundre (3).

Koppeviruset ble introdusert til Europa en plass mellom det 5. og 7. århundre. Siden den tid var det jevnlig epidemier av kopper, spesielt i middelalderen. I det 18. århundre var det omtrent 400 000 årlige dødsfall av kopper, hvorav en tredjedel av de overlevende ble blinde. Følgene av kopper i denne tidsperioden var enorme; med en letalitet som varierte mellom 20% til 60% og opp mot 80% hos spedbarn, så er det tydelig at kopper var en enorm samfunnsbyrde (4). I tillegg til den høye letaliteten, så endte de fleste overlevende med dype og skjemmende arr, ofte i ansiktet.

Det ble praktisert en rekke behandlinger mot kopper, hvor den mest suksessfulle behandlingen var inokulasjon. Som oftest ble det brukt en lansett med fersk materie fra en moden pustel hos et individ som hadde sykdommen. Dette materialet ble da stukket inn subkutan i ekstremitetene på et friskt individ. Inokulasjon var dog ikke uten risiko. Den inokulerte kunne utvikle fulminant kopper, men risiko for overføring av andre sykdommer som syfilis var også tilstede (4).

I 1796 gjennomførte den engelske legen Edward Jenner et eksperiment hvor han tok pus fra en pustel fra en pasient med kukopper, og smurte det over sårene til en åtte år gammel gutt. Denne gutten hadde aldri hatt hverken kopper eller kukopper. To måneder senere repeterte Jenner det samme eksperimentet, men denne gangen med materie fra koppeviruset, variola. Gutten utviklet ikke kopper, og var dermed den første som var immun mot kopper uten å ha hatt sykdommen. Jenner hadde demonstrert at det var mulig å bruke kukopper som en potent vaksine mot kopper.

Ut i det 19. århundre var mortaliteten til kopper betraktelig redusert, men det var fortsatt stadige epidemier (4). Sykdommen var med andre ord ikke under fullstendig kontroll. I

Europa og Nord-Amerika ble kopper utryddet i henholdsvis 1952 og 1953. I 1959 la verdens helseorganisasjon (WHO) en plan om å utrydde verden for kopper. På grunn av manglende ressurser, vaksinedoser og forpliktelse fra nasjoner, var kopper fortsatt utbredt i Sør-Amerika, Asia og Afrika godt utover 1960-tallet. I 1967 ble det initiert et nytt og mer intensivt program for å utrydde kopper. Dette nye programmet var suksessfullt, og i 1980 var kopper erklært utryddet på verdensbasis (5).

1.2 Mikrobiologi, patofysiologi og kliniske trekk ved variola

1.2.1 Mikrobiologi

Koppeviruset, variola, er et double stranded DNA virus av typen orthopoxvirus som tilhører familien poxviridae. Det finnes en rekke andre orthopoxviruser som kan smitte mennesker og gi sykdom, hvor de mest kjente er cowpox, monkeypox og vaccinia. Morfologisk sett er det vanskelig å skille orthopoxvirusene fra hverandre; de er store, mursteinformede virus med komplekse strukturer og har en diameter på omtrent 200nm (6).

Replikasjonen til disse orthopoxvirusene, variola inkludert, tar plass i cytoplasma til vertscellen. Viruset entrer cellen via pinocytose (5). Transkripsjonen skjer via en DNA-avhengig RNA polymerase som tilhører viruset. Viruset vil i første omgang inhibere forsvarsmekanismer i vertscellen samt sørge for adekvate nivåer av DNA prekursorer for DNA syntese. Det er også postulert at det virale DNA også kan transkriberes og replikeres fra «virale cores», såkalte «deoxyribonucleoproteider», og ikke nødvendigvis bare av RNA polymerasen (5). Variola er hovedsakelig et nakent virus, men i enkelte tilfeller kan det ha en lipidkappe, som et såkalt enveloped virus: I cytoplasma kan viruset i enkelte tilfeller produsere en virusmembran som inneholder en rekke virus-spesifikke polypeptider, hvor hemagglutinin er et av de observerte polypeptidene. Deretter vil viruset frigjøres fra en intakt vertscelle som et enveloped virus. I de aller fleste tilfellene vil dog variola ikke danne virusmembran i cytoplasma og dermed kun være et nakent virus uten noen lipidkappe. Da vil virionet frigjøres via destruksjon av vertscellen (6).

Det finnes to varianter av koppeviruset; variola major og variola minor. Sistnevnte presenterer en klinisk mildere form med en letalitet på under en prosent. Viruset kan smitte via dråpesmitte, som oftest til mucosa i øvre luftveier. Viruset kan dog også smitte via direkte

luftbåren smitte (6). Man er smittsom helt fra de første lesjonene opptrer og til rurene ved utslettet har falt av. Smittsomheten er på sitt høyeste i den første uken med utslett; på denne tiden dannes det sår i munnen som frigjør store mengder virus i spytt og mucus. Det er ingen kjente dyrereservoar (7).

1.2.2 Patofysiologi

Viruset har en inkubasjonstid på 12-14 dager. Ved klassisk smitte i luftveier vil viruset vandre fra øvre eller nedre luftveier til regionale lymfeknuter hvor den primære virale replikasjonen tar plass. Deretter vil viruset spre seg systemisk til annet lymfoid vev, beinmarg, milten, lever og lunger hvor den sekundære virale replikasjonen tar plass (5).

Viruset migrerer til lymfatisk vev via makrofager fra infeksjonsfokuset. Under denne primære virale replikasjonen er man som regel asymptomatisk. Det er ikke før omtrent 8 dager etter infeksjon av viruset, at den sekundære viremien presenterer seg med påfølgende akutt feber: Ved dette tidspunktet sprer viruset seg systemisk og til huden via makrofagene til små kar og kapillærer. Makrofagene migrerer deretter til dermis og mucosa hvor de infiserer cellene i basalmembranen. Dette fører til nekrose og splittelse av dermis med påfølgende vesikler, som etter hvert blir pustuløse som følge av migrasjon av leukocytter til lumen av vesiklene (6):

Det første steget i utviklingen av utslettet er dilatasjon av kapillærene i papillære dermis. Etterfulgt av dette skjer det en hevelse i endotelet og infiltrasjon av lymfocytter og histiocytter i kapillærveggen. Deretter skjer det en rekke endringer i epidermis; det dannes vakuoler i epidermis, samt proliferasjon av cellene i stratum basale og stratum spinosum, noe som fører til en fortykkelse av hele epitellaget. Dette sprer seg til omkringliggende celler, etterfulgt av ødem og til slutt destruksjon av cellemembraner og påfølgende vesikkeldannelse (6).

Etter hvert blir disse vesiklene ved kopper pustuløse som følge av migrasjon av leukocytter fra dermis. Til slutt tørker pustelen inn. De karakteristiske arrene etter kopper skyldes destruksjon av talgkjertler og formasjon av granulasjonsvev (6).

1.2.3 Kliniske trekk

Typiske kliniske trekk ved kopper er høy feber, hodepine, nedsatt allmenntilstand, utmattelse, ryggmerter, oppkast og alvorlige abdominalsmerter. Omtrent 15% av pasientene utvikler delir og omtrent 10% av pasienter med lys hud utvikler et erytematøst utslett før det karakteristiske utslettet debuterer (5). Det første kliniske trekket er enanthem med små, smertefulle ulcerasjoner på tunge og i orofarynx. Deretter sprer utslettet seg til ansiktet, hender og underarmer. Innen en uke har utslettet spredt seg til trunkus. I starten kan utslettet best beskrives som små, erytematøse makler som etter hvert blir til 2-3mm store papuler over 2-3 dager. Etter 3-4 dager blir disse papulene til 2-5mm store vesikler. 4 til 7 dager etter debuten av utslettet blir utslettet papulopustuløst, med pustler på 4-6mm. Det er ofte ledsaget av en ny, akutt feberstigning (8).

Utslettet er mest prominent ved munnen, ansiktet og ekstremitetene, spesielt håndflaten og fotbladet. Dette «sentrifugale» mønsteret på utslettet er et viktig klinisk diagnostisk trekk. Smittsomheten til viruset er som sagt på sitt aller høyeste under den første uken med utslett. Når skorpen etter utslettet er separert fra huden, så er en ikke lenger smittsom (6). I de fatale tilfellene inntraff døden omtrent i den andre uken med symptomer. Det er ikke konsensus angående den eksakte dødsårsaken ved kopper, men toksemi og høye nivåer av sirkulerende immunkomplekser har vært sett på som en medvirkende årsak (8).

Klinikken presentert i det ovenstående avsnittet representerer den klassiske formen for kopper. Klassisk type hadde en letalitet på 3% hos vaksinerte og 30% hos uvaksinerte. Det finnes også tre andre kliniske former av kopper: (I) hemorrhagisk-type, ofte assosiert med petekkier, blødninger fra mucosa, toksemi og høy letalitet; døden inntraff som regel før det karakteristiske utslettet kom fram. Omtrent 2-3% av kasusene var av denne typen (8). (II) Flat-type er assosiert med alvorlig toksemi, langsom utvikling av utslett og en letalitet på 66% hos vaksinerte og 95% hos uvaksinerte. Omtrent 6% av kasusene var av denne typen, ofte sett hos barn (5, 8). (III) Modifisert-type, også kalt variola sine eurptione, er et resultat av bare delvis immunitet etter vaksinasjon. Dette er en mildere variant av kopper hvor utslettet progredierer raskt. Veldig få av disse kasusene døde. Det karakteristiske utslettet ved kopper er ofte sparsomt i modifisert-type og de få utslettene er som regel ikke pustuløse. I tillegg

progredierer utslettet raskt med tidlig dannelse av kruster, noen ganger så tidlig som den syvende dagen med symptomer (5).

Komplikasjoner ved kopper er ikke vanlig under normale sanitære forhold. Til tross for dette er det observert sekundære bakterielle infeksjoner, meningitt og encefalitt, dog sjeldent. Blindhet er en annen fryktet komplikasjon som er noe mer prevalent, ofte sammen med underernæring og samtidig bakteriell infeksjon (6).

1.2.4 Diagnostikk

En av de første utfordringene i diagnostikken av kopper er å klinisk skille det fra andre sykdommer som gir lignende utslett. Vannkopper, erythema multiforme med bullae og allergisk kontaktdermatitt vil alle kunne gi lignende eksantemer som kopper (8).

Det er flere diagnosemetoder når det kommer til kopper og variolaviruset. En måte er framstilling av virioner i elektornmikroskop av vesikulære avskrapninger. Under vanlig lysmikroskopi kan man også framstille samlinger av viruspartikler, også kalt Guarnierilegemer. Dog vil ingen av disse to testene kunne skille mellom Variola fra vaccinia, monkeypox eller kukopper. Derfor har det vært nødvendig å isolere viruset og karakterisere det ved å dyrke viruset på chorioallantoiske membraner. Nå til dags er PCR den raskeste og sikreste metoden. PCR er både kjapp og spesifikk, og kan skille mellom orthopoxvirusene uten å måtte dyrke viruset. PCR kan dog bare gjennomføres i visse kvalifiserte laboratorier (8).

Antistoffer mot Variola dannes under den første uken etter infeksjon og kan vare i mange år. Antistoffer mot hemagglutination-inhibisjon kan detekteres fra den 16. dagen etter infeksjon og antistoffer i relasjon med komplementaktivering kan detekteres fra den 18. dagen, hvor begge antistoffnivåene vil falle etter omtrent 1 år etter sykdom (8). Det er også en rekke andre relevante laboratoriefunn ved kopper. Ved ordinær kopper er neutropeni og lymfocytose vanlig ved erupsjonsstadiet. Nøytrofile kan øke senere i det pustuløse stadiet, ofte hvis det var en sekundær bakteriell infeksjon tilstede. Mild trombocytopeni var også vanlig. Ved hemorragisk type var trombocytopenien ofte progredierende, hvor trombocytopenien kunne bli svært alvorlig grunnet disseminert intravaskulær koagulasjon (8).

Det er en rekke ulike diagnostiske kriterier for kopper og poxvirus. Kliniske kriterier for kopper ifølge CDC (Centers for Disease Control and Prevention) sitt overvåkningssystem (National Notifiable Diseases Surveillance System) er som følger: Sykdom med akutt feber over 38.3°C etterfulgt av utslett med harde vesikler eller pustler uten annen åpenbar årsak. Denne kliniske beskrivelsen gjelder dog ikke for de ikke-klassiske typene av kopper; hemorragisk, flat-type og variola sine eruptione. Laboratoriekriterier for kopper er identifikasjon av variola-DNA med PCR fra en klinisk prøve eller isolasjon av variolavirus fra en klinisk prøve. Diagnostisk laboratorietesting for variola må gjøres i selektive, godkjente laboratorier (9).

Kliniske kriterier etter et potensielt utbrudd eller angrep, såkalt «post-event surveillance», vil være noe annerledes. Det kreves høyere sensitivitet og lavere spesifisitet enn kriteriene beskrevet i forrige avsnitt. Ifølge CDC sin responsplan ved bioterrorisme er kriteriene for en mistenkt kasus som følger: kun sykdom med feber og utslett, hvor feberen kom før utslettet mellom 1 til 4 dager (10).

1.3 Variola som biologisk våpen i en historisk kontekst

Variola har gjennom tidene vært prøvd brukt som biologisk våpen. Francisco Pizarro, under sin erobring av Inkarike, skal ha gitt inkaene tekstiler og klær forurenset med koppervirus (8).

Under den Fransk-Indiske krigen i 1763 delte britene ut tepper med kopper til amerikanske urfolk i et forsøk på å svekke urfolkstammer alliert med Frankrike. En kaptein ved navnet Simeon Ecuyer ga et lommeterkel og et pledd fra et koppersykehus til noen urfolk. Senere skrev han i sin dagbok: «(...) Jeg håper at det vil ha sin ønskede effekt.» (8). Resultatet var flere store utbrudd av kopper blant disse urfolksstammene. Det er dog også viktig å framheve at disse utbruddene også kan ha vært som følge av kontakt mellom kolonistene og urfolkene, og ikke nødvendigvis som følge av teppene som ble delt ut. Dermed er det viktig å framheve akkurat denne problemstillingen; det er vanskelig å avgjøre om slike historiske epidemier var som følge av suksessfull biologisk krigføring, eller som naturlige utbrudd av kopper.

I 1775 tapte de amerikanske revolusjonsstyrkene slaget om Quebec, hvor en viktig faktor for deres nederlag var et kopperutbrudd blant soldatene. På bakgrunn av dette og en frykt for bevisst spredning av kopper fra britene, beordret general George Washington i 1777 at deres soldater skulle inokuleres mot kopper (8). Det har også vært anklager at kopper ble brukt som biologisk våpen under den amerikanske borgerkrigen, det foreligger dog ikke tilstrekkelig bevis for dette (5).

I mellomkrigstiden og under andre verdenskrig forsket også Japan på biologiske våpen. Denne gangen var trusselen for biologisk våpen mye større enn hva den hadde vært før grunnet stor framgang i mikrobiologien. Variola var en av mange agens som ble benyttet av Japanerne mot sivile i Kina og krigssfanger. Dette gjorde de gjennom deres fryktede «skvadron 731» i Mongolia og Kina (5).

1.4 Biologiske våpen definert

Biologiske våpen er komplekse systemer som kan spre sykdom hvor organismer eller toksiner skader eller dreper mennesker, planter eller dyr. Biologiske våpen består ofte av to deler: Et stridshode hvor selve agenset befinner seg, og en annen del som står for spredning av agenset. Når det kommer til valg av agens ved biologiske våpen, så vil enhver organisme som kan føre til skade eller død være mulig å bruke. Dette inkluderer bakterier, virus, sopp, prioner og toksiner derivert fra dyr, planter eller bakterier. Det er også mulig å syntetisk modifisere biologiske agens slik at de er mer egnede for masseproduksjon, lagring og utslippelse (11).

Biologiske våpen har en rekke bruksområder. De kan først og fremst brukes mot militære og diverse strategiske mål, men også mer målrettet, som f.eks. konkrete politiske individer. I tillegg er det mulig å angripe jordbruk i et forsøk på å forårsake matmangel og miljøskader (11). Grunnet de store teknologiske framskrittene gjennom årene er det nå en økende frykt for at ikke-statlige aktører og diverse terroristorganisasjoner skal kunne få tak i, eller produsere egne biologiske våpen (11).

Amerikanske myndigheter har kategorisert en rekke biologiske agens som har potensiale til å utgjøre «(...)en alvorlig trussel mot folkehelse og sikkerhet» (12). Agensene kategoriseres fra A til C, hvor A er av høyeste prioritet og alvorlighetsgrad. Kopperviruset (variola major) er et

agens under kategori A (13). Det er en rekke kriterier for agenser under kategori A: (I) De må lett smitte mellom personer, (II) ha høy mortalitet eller potensiale for alvorlig påvirkninger i folkehelsen, (III) kunne føre til panikk eller sosial uro og (IV) krever målrettede tiltak fra helseinstitusjoner og samfunnet øvrig (13).

2 Formål

Formålet med oppgaven er å se på koppevirusets egnethet som biologisk våpen gjennom å utforske nåværende litteratur omkring variola som biologisk våpen. Oppgaven vil altså mer spesifikt utforske hvor egnet variola som agens er og hvor reell en slik trussel faktisk er.

3 Materiale og metode

3.1 Begrepsavklaringer

WHO: Verdens helseorganisasjon.

WHA: Verdens helseforsamling.

CIA: Central Intelligence Agency. Føderal etterretningsorganisasjon for Amerikas forente stater. Har som hovedansvar å samle etterretning relatert til nasjonens sikkerhet, både innenfor og utenfor Amerikas forente stater (14).

CDC: Centers for Disease Control. Del av departementet for helse og menneskelige tjenester i USA. Jobber for å beskytte Amerika fra helse- og sikkerhetstrusler, både innenfor USA, men også fra trusler utenfra. CDC jobber med å bekjempe enhver sykdom (15).

FDA: Food and Drug Administration. Byrå under departementet for helse og menneskelige tjenester i USA. Regulerer et bredt spekter av artikler; mat, medikamenter, vaksiner, medisinsk utstyr etc (16).

3.2 Oppsummert

Oppgaven er en litteraturstudie. Først ble det gjort en gjennomgang av artikler angående koppeviruset som biologisk våpen og dets bruk gjennom tidene. Deretter ble relevant

bakgrunns litteratur for koppevirusets egenskaper og virologi også gjennomgått. Litteratursøkene ble gjort i fire databaser, henholdsvis PubMed, PubMed Central, Medline OvidSP og Embase OvidSP. Søkene er gjort i tidsrommet mars 2020 til slutten av april 2020. Søkeordene som ble brukt var “biological weapon AND smallpox OR smallpox AND biological warfare” i PubMed, “biological weapon AND smallpox OR smallpox AND biological warfare NOT vaccinia” i PMC, “biological warfare AND smallpox OR smallpox AND bioterrorism” i Medline og “smallpox and biological warfare NOT vaccine” i Embase. Ved starten av oppgaven ble det tiltenkt å bruke identiske søkestrenger i de utvalgte databasene, men dette viste seg vanskelig da databasene har forskjellige tekniske løsninger når det kommer til raffinering av litteratursøkene. Det ble derfor i Medline OvidSP identifisert søkestrengen «bioterrorism» via «map term to subject heading» ved bruk av søkestrengene «smallpox», «biological warfare» og «biological weapon». Dette ble gjort for å ikke overse relevante artikler i databasen. I Embase OvidSP ble ikke «bioterrorism» identifisert på linje som i Medline, og ble derfor ikke benyttet.

Referanser som ikke var på norsk, svensk, dansk eller engelsk ble ekskludert. Referanser uten sammendrag ble ekskludert. Referanser hvor det ikke var mulig å få tilgang via UiT sine lisenser ble ekskludert. På bakgrunn av tittel ble referanser som var irrelevante i henhold til oppgaven også ekskludert. Deretter ble en rekke eksklusjons- og inklusjonskriterier angående referansene applisert ved gjennomgang av sammendrag og deretter ved gjennomgang av referansen i sin helhet. Disse er oppsummert i tabell 1. Alle referansene ble også samlet i EndNote X9 hvor totalt 28 duplikater ble identifisert på tvers av databasene og ekskludert. Ved gjennomgang av artikler ble det også identifisert 15 antall relevante referanser fra referanselister som ble inkludert i henhold til inklusjonskriterier.

Det ble også brukt bøkene «Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare», hvor kapittelet «Chapter 27 – Smallpox» var det som ble benyttet og «USAMRIID’S Medical Management of Biological Casualties Handbook – 8th edition» ble benyttet. Det er også hentet informasjon fra en rekke pålitelige nettsider tilhørende Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og Forente Nasjoner (FN).

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Case scenarioer som tar for seg koppevirus spesifikt	Manglende tilgang til fulltekst via databaser tilgjengelig fra UiT
Syntetisk utvikling og diskusjon av koppevirus	Artikler som ikke er på skandinavisk eller engelsk
Tidligere koppeutbrudd og smittemetoder	Farmakologiske perspektiver rundt profylakse mot kopper
Tidligere våpenprogram og utvikling av koppevirus	Omtale av vaksiner mot kopper uten fokus på bioterror/biologiske våpen

Tabell 1

3.3 PubMed

Første databasen som ble benyttet var PubMed. Her ble søkestrengene "biological weapon AND smallpox OR smallpox AND biological warfare" benyttet. Kun referanser med sammendrag ble valgt. Søket ga 249 resultater. 155 referanser ble ekskludert grunnet tydelig manglende relevans på bakgrunn av tittel. Av de resterende 94 referansene, ble samtlige sammendrag lest. 49 referanser ble ekskludert i henhold til eksklusjonskriterier. 8 referanser ble ekskludert grunnet manglende tilgang. 2 referanser ble ekskludert grunnet språk. 35 referanser ble gjennomgått i sin helhet. 7 referanser ble videre ekskludert på bakgrunn av eksklusjonskriterier. 7 duplikater ble identifisert og ekskludert. Totalt 21 referanser ble inkludert.

3.4 PubMed Central

Den andre databasen som ble benyttet var PubMed Central. Her ble søkestrengene «biological weapon AND smallpox OR smallpox AND biological warfare NOT vaccinia benyttet». Kun referanser med sammendrag ble valgt. Søket ga 455 resultater. 402 referanser ble ekskludert grunnet tydelig manglende relevans på bakgrunn av tittel. Av de resterende 53 referansene, ble samtlige sammendrag lest. 37 av disse referanser ble ekskludert i henhold til eksklusjonskriterier. Ingen referanser ble ekskludert på bakgrunn av språk eller manglende tilgang. 16 referanser ble gjennomgått i sin helhet. 6 referanser ble videre ekskludert på bakgrunn av eksklusjonskriterier. 1 duplikat identifisert og ekskludert. Totalt 9 referanser ble inkludert.

3.5 Medline OvidSP

Tredje database som ble benyttet var Medline OvidSP. Her ble søkestrengene «biological warfare AND smallpox OR smallpox AND bioterrorism» benyttet. Søkestrengen «bioterrorism» ble lagt til søket i denne databasen da den ble identifisert via «map term to subject heading» for å identifisere relevante artikler. Kun referanser med sammendrag ble valgt. Søket ga 289 resultater. 204 referanser ble ekskludert grunnet tydelig manglende relevans på bakgrunn av tittel. Av de resterende 85 referansene, ble samtlige sammendrag lest. 50 av disse referansene ble ekskludert i henhold til eksklusjonskriterier. 3 referanser ble ekskludert på bakgrunn av språk. 6 referanser ble ekskludert grunnet manglende tilgang. 26 referanser ble gjennomgått i sin helhet, hvorav 1 ble ekskludert grunnet manglende relevans. 6 duplikater ble identifisert og ekskludert. Totalt 19 referanser ble inkludert.

3.6 Embase OvidSP

Fjerde database som ble benyttet var Embase OvidSP. Her ble søkestrengene «smallpox and biological warfare NOT vaccine» benyttet. Det ble ikke identifisert andre relevante strenger ved «map term to subject heading». Kun referanser med sammendrag ble valgt. Søket ga 196 resultater. 143 referanser ble ekskludert grunnet manglende relevans på bakgrunn av tittel. Av de resterende 53 referansene, ble samtlige sammendrag lest. 25 av disse referansene ble ekskludert i henhold til eksklusjonskriterier. 5 referanser ble fjernet grunnet språk. 5 referanser ble ekskludert grunnet manglende tilgang. 18 referanser ble gjennomgått i sin helhet. 4 duplikater ble identifisert og ekskludert. Totalt 14 referanser ble inkludert.

4 Resultater

4.1 Lagring av viruset

Etter at WHO erklærte viruset for utryddet i 1980 (5) ba WHO alle nasjoner med lagre av variola om å destruere disse. Siden 1984 var det bare datidens Sovjetunion og USA som fikk beholde sine lagre for å kunne drive forskning på viruset (17). De to nasjonene oppbevarte viruset henholdsvis i CDC laboratoriet i Atlanta, Georgia, USA og ved Forskningsinstituttet for virale preparater i Moskva, Russland. I 1986 anbefalte WHO sin komite for ortopoksvirusinfeksjoner å destruere de resterende to lagrene med viruset innen 1993 (18). Denne destruksjonen ble ikke gjennomført.

Hovedårsaken til at de siste lagrene ikke ble destruert var mistanken om at variola kunne brukes som biologisk våpen (17). I 1992 rømte en av lederne for det sovjetiske biovåpenprogrammet, Dr. Ken Alibekov, til USA. Han hevder at Russland har over 20 tonn med variola spredt over en rekke militærbaser. Han hevder også at variola ville blitt brukt som stridshode på interkontinentale missiler. Disse missilene skal angivelig ha hatt flere store amerikanske byer som mål ved en potensiell tredje verdenskrig. Disse påstandene underbygges av amerikanske etterretningstjenester (17). Det sovjetiske biovåpenprogrammet var enormt. Omtrent 30 000 til 60 000 forskere var ansatt, og de hadde kapasitet til å produsere opp mot 100 metriske tonn med koppevirus, samt en rekke andre biologiske agens (19).

Per dags dato er det kun lageret hos CDC i Atlanta, Georgia, USA og Forskningsinstituttet for virale preparater i Moskva, Russland, som offisielt har variola lagret (19-22). Til tross for dette er konsensusen at det mest sannsynlig også finnes hemmelige lagre tilhørende andre nasjoner. Kina, Nord-Korea, Pakistan, Irak og Iran har i all sannsynlighet også lagre av variola (17). En av grunnene til at Irak er under mistanke, er det faktum at krigsfanger under Gulfkrigen ble vaksinert mot kopper. Forrige naturlige kopperutbrudd i Irak var i 1970. Ifølge en etterretningslekkasje frykter CIA at også Frankrike har skjulte lagre med variola (19). Samtidig er det også en mulighet for at ikke-statlige aktører kan ha fått tak i variola (7).

Etter Sovjetunionens fall i 1991, forlot mange av forskerne de forskjellige biovåpenprogrammene. Det er mulig at disse forskerne tok med seg variola fra de militære fasilitetene Sovjetunionen besatt (17). Et annet viktig moment er ekspertisen disse forskerne besatt; ettertraktet kunnskap som kan brukes til utvikling av variola som våpen. Muligheten for at disse forskerne har blitt rekruttert til terroristorganisasjoner er tilstede (23). Amerikanske embetsmenn frykter at forskere ved det sovjetiske biovåpenprogrammet kan ha blitt rekruttert til Libya og Iran (24). I 2014 ble det også funnet koppevirus ved det nasjonale helseinstituttet i USA i Bethesda, Maryland. Det aller meste tyder på at viruset hadde blitt glemt i mange år. CDC gjennomførte en etterforskning, og det viste seg at det var levedyktige virus tilstede i glass med koppevirus som var gjenglemt i en fryser (25).

4.2 Utbruddet i Aralsk i 1971

I 1971 var det en koppeepidemi i Aralsk i Kazhakstan, en havneby langs kysten til Aralsjøen. 10 ble infisert av variola, hvorav 3 av disse døde. Datidens Sovjetunion holdt utbruddet hemmelig. Det var ikke før i 2001 at denne informasjonen nådde vesten og ble offentliggjort. Ifølge den offentliggjorte rapporten skal det offisielt ha vært et naturlig utbrudd (26): Den første pasienten skal ha blitt infisert av viruset enten i byen Uyaly eller Komsomolsk. Pasienten var nemlig om bord en 2 måneder lang ekskursjon om bord et forskningsskip. Videre skal pasienten ha tatt med seg kopper til byen Aralsk.

Ved utbruddet var det 25 personer som allerede var vaksinerte mot kopper. Til tross for dette ble tre syke – en usedvanlig høy andel. I tillegg utviklet tre av de smittede hemorragisk kopper. Ekspertene er uenige når det kommer til opphavet av dette utbruddet. Donald Henderson, epidemiolog og tidligere leder for vaksinasjonsprogrammet mot kopper i regi av WHO, mener at det er lite sannsynlig at utbruddet skyldtes testing av biologisk våpen med variola. Han hevder at UV-eksponering ville drept viruset i aerosoler. Samtidig påpeker han også at flere av mannskapet om bord på båten også ville blitt smittet, og ikke kun denne ene kvinnen. Zelicoff, en annen ekspert på kopper, motstrider seg den offisielle versjonen som representeres i rapporten fra Sovjetunionen. Han hevder at utbruddet skyldes hemmelig våpentesting av variola som biologisk våpen på Vozrozjdenijaøya, som ligger noen hundre kilometer fra Aralsk (26). Vozrozjdenijaøya var kjent for testing av biologisk våpen under sovjetregimet, hvorav koppevirus var et av flere agens som ble brukt (27). Zelicoff påpeker at våpentesting måtte ha blitt gjennomført om natten når UV eksponeringen var minimal. Videre hevder han at grunnen til at det kun var denne ene kvinnen som ble smittet om bord på båten, var at hun tilbragte mer tid på dekk enn sine kolleger. Dr. Alibek støtter Zelicoff sin versjon av hendelsesforløpet: Alibek påstår at to kilder innenfor det sovjetiske biovåpenprogrammet hadde bekreftet ovenfor han at en hendelse tok plass på Vozrozjdenijaøya noen år før 1975 (26).

At et kopperutbrudd skulle oppstå naturlig i Aralsk i 1971 er ifølge artikkelforfatterne, Tucker et. al, usannsynlig (27). Sovjetunionen hadde erklært kopper for utryddet i regionen i 1936, og det siste registrerte tilfellet med importert kopper i Sovjetunionen var i 1961 (27).

4.3 Smittemetode og R_0

4.3.1 Smittemetode

Den primære smittemetoden til Variola er omdiskutert. Noen ledende autoriteter, blant annet Donald Henderson, oppgir at den primære smittemetoden til Variola er luftsmitte. Andre eksperter hevder at Variola bare i få tilfeller smitter via luftsmitte, og understreker viktigheten av nærkontakt for smitte (28). Det har heller ikke blitt dannet noen konsensus for smittsomheten av aerosoler med variola som er suspendert i luften over lengre tid. Det er gjort en omfattende gjennomgang av historisk data fra variolasjonstiden, data fra koppeinfeksjon fra de siste tiårene, målinger av aerosoler, dyremodeller, samt kaserapporter av kopper i lungene til helsearbeidere i et forsøk på å determinere hva den faktiske, primære smittemetoden for variola er (28). Denne gjennomgangen er utarbeidet av Donald K. Milton:

I Miltons gjennomgang gjennomgås det data fra eksperimentelle studier av luftbåren Variola. Her kommer det fram at poxvirus i aerosolform holdt seg infeksjøs over lengre tid. Aerosoler med vacciniavirus hadde en halveringstid på omtrent 6 timer ved 22°C og relativ humiditet på lik eller mindre 50%. Ved høyere temperatur og humiditet var vacciniaviruset ikke like levedyktig. Variola hadde en lignende halveringstid, men ble ikke like påvirket av temperatur og humiditet. Når det kommer til dyremodeller så konkluderes det at kunstige aerosoler med poxvirus kan føre til infeksjon i stor grad: Den infeksjøse dosen via luftbåren smitte var veldig lav, samt at inokulasjon av mukøse membraner i øvre luftveier (dråpesmitte) førte i mindre grad til generalisert kopperutslett enn eksponering i nedre luftveier (luftsmitt (28).

Det foreligger to kaserapporter hvor vaksinerte helsearbeidere ved koppersykehus utviklet pneumonitt og feber, uten andre tegn på kopper. Det ble konkludert at disse helsearbeiderne hadde utviklet en form for allergisk reaksjon mot inhalert variola. På bakgrunn av dette konkluderes det med at konsentrasjonen av inhalerbar variola er høy nok til å gi en allergisk reaksjon, noe som taler sterkt for at kopper kan smittes via ren luftsmitte (28).

Det gjennomgås også en rekke epidemiologiske data fra tiden før utryddelse av kopper i Miltons gjennomgang. I 85% av kasusene var smitteveien kjent. I de resterende 15% var det ingen nærkontakt, noe som tyder på at Variola kunne ha smittet via små aerosoler i luften. Et

eksempel som fremheves i artikkelen er et utbrudd i New York, hvor sekundære kasuser var syv etasjer unna primære kasuser. Det trekkes også fram eksempler i Storbritannia og Pakistan med lignende tilfeller (28). Dyremodeller tyder også på at Variola smitter svært effektivt ved aerosoler som luftsmitte, samt at den infeksiøse dosen for luftsmitte kan være veldig lav. I et eksperiment gjort av Kalter et. al. ble en sjimpanse infisert av Variola av to andre sjimpanser i samme rom, uten å ha hatt noen dermal inokulasjon eller direkte kontakt (28).

Milton oppsummerer at små aerosoler suspendert i luften var den vanligste smitteveien for kopper. Dette betyr dog ikke at det var den eneste smitteveien; man kunne utvikle fulminant kopper gjennom inokulasjon via huden, mucosa i øvre luftveier eller konjunktiva. På bakgrunn av dette kan man ikke klassifisere kopper som en «ren» luftbåren sykdom, som f.eks. tuberkulose, da kopper også vil smitte via kontakt med infisert vev via inokulasjon. Milton konkluderer dermed at den mest effektive og virulente smitteveien til kopper var små aerosoler suspendert i luften over lengre tid som inhaleres, og ikke dråpesmitte (28).

Det har også vært et utbrudd av kopper i Europa hvor det antas at utbruddet oppstod som følge av luftsmitte via aerosoler som var suspendert over lengre tid. Utbruddet var et sykehusutbrudd i Mashede, Tyskland, i 1970 (29). Flere epidemiologiske studier har konkludert med at 17 av kasusene i dette utbruddet ble infisert av viruspartikler som var suspendert i luften og som smittet over relativt store distanser innad i sykehuset (30).

4.3.2 Reproduksjonstall

En rekke publikasjoner med angrepsscenarioer med Variola har tatt utgangspunkt i et reproduksjonstall på opptil 12 (31). Disse hypotetiske scenarioene har da anslått at et potensielt angrep med Variola kan føre til enorme epidemier. En av de store utfordringene ved å komme fram til et nøyaktig reproduksjonstall, er at R_0 , ikke er en biologisk konstant, men heller en funksjon av kontaktraten mellom individer. Dette betyr at R_0 kan påvirkes av endringer i samfunn og miljø (28). Dermed har det vært vanskelig å få presise reproduksjonstall. Nylige estimer tar R_0 mellom 1.5 til over 20, og i mange av disse tilfellene har ikke sosioøkonomiske faktorer og herdimmunitet blitt tatt i betraktning (32).

Det er gjort forsøk på å utarbeide mer konsistente reproduksjonstall. Gani og Leach har kommet fram til et betraktelig lavere reproduksjonstall; her estimeres det R_0 mellom 3.5 og 6 basert på historisk data fra det 20. århundre (32). En rekke sporadiske utbrudd fra det 20. århundre i Europa ble analysert, og R_0 viste seg å være nokså uniform. Det ble tatt i betraktning at 50% av populasjonen var vaksinert. Det ble estimert en R_0 på omtrent 11. Dog, viste det seg at nesten 50% av kasusene i disse europeiske utbruddene var blitt smittet i sykehus før utbruddet var identifisert og nødvendige smitteverntiltak hadde blitt igangsatt. Justert for sykehuservervede infeksjoner var R_0 på 5.5. Mellom årene 1700-1900 var R_0 mellom 3.5 til 6, men ved noen utbrudd kunne R_0 øke helt opp mot 10 til 12. Faktorer som kunne øke R_0 såpass mye var dårligere sosioøkonomiske kår, urbanisering og sykehuservervede infeksjoner. Det var også registrert utbrudd med R_0 helt ned mot 2, men det viser seg at immunitet blant befolkningen ikke ble tatt i betraktning. Gani og Leach konkluderer med at til tross for deres beskjedne estimat på 3.5 til 6, så er det potensiale for at større epidemier kan oppstå, spesielt hvis det blir forsinkelser i å identifisere første kasus og iverksette adekvate smitteverntiltak (32). Systematiske gjennomganger av naturlige koppeutbrudd i Europa og Nord-Amerika etter andre verdenskrig konkluderer også slikt: Smittsomheten ved koppeutbrudd varierer, men tidlig identifisering av første kasus og innføring av kontrolltiltak er det viktigste for å minimere omfanget av utbruddet (33).

Disse estimatene er kontroversielle, da det er mange faktorer som kan påvirke R_0 . Et viktig moment er at disse estimatene er basert på utbrudd som skjedde for mange tiår siden, og mange av disse går helt tilbake til et halvt århundre bak i tid. Sykehusinfeksjoner kan som sagt bidra til et høyere reproduksjonstall (32). På bakgrunn av dette er det viktig å påpeke at i dagens sykehusmiljøer er det ofte mekanisk resirkulering av luft. Dette betyr at hvis kopper primært smitter via luftsmitte, så vil R_0 være betraktelig høyere med tanke på hvordan luften resirkuleres ved et sykehusutbrudd (28).

4.4 Epidemiologiske modeller; ringvaksinasjon eller massevaksinasjon?

Det er gjort en rekke studier hvor det brukes matematiske modeller for å prøve å kalkulere omfanget ved et potensielt utbrudd eller bruk av biologisk våpen med kopper. Konsensus blant eksperter på kopper er at tidlig massevaksinasjon ikke er nødvendig (34). Til tross for

dette er det noen kalkulasjoner som viser at det kan være fordelaktig med massevaksinasjon i en tidligere fase.

Riley og Ferguson har brukt en individ-basert modell i et forsøk på å beskrive et koppeutbrudd i samfunnet i Storbritannia, samt vurdere mest effektive vaksinasjonsstrategi (35). I kalkulasjonen er det brukt en algoritme som både prosesserer data fra pendling og samfunnet øvrig, med London som startpunkt for utbruddet. Deretter ble effekten av forskjellige vaksinasjonsstrategier vurdert opp mot de illustrative scenarioene som ble kalkulert. Vaksinasjonsstrategiene som ble vurdert var (I) symptomatisk case isolering, (II) kontaktsporing og vaksinasjon og (III) regional massevaksinasjon. Kontroll av epidemien ble definert som når det ikke var noen infiserte individer i populasjonen. Tap av kontroll av epidemien ble definert som mer enn 1000 kumulative infeksjoner innen 365 dager. Det konkluderes med at case isolering og kontaktsporing med vaksinasjon vil være nok til å stanse pågående spredning av kopper. Regional massevaksinasjon vil kunne føre til et noe kortere utbrudd og med noen færre dødsfall, dog vil ikke disse godene være nok til å kunne rettferdiggjøre det høye antallet vaksinedoser som må gis ved et slikt scenario (35).

Det er også flere som har argumentert for ringvaksinasjon. House et al. har gjort en simulering av koppeutbrudd i Storbritannia hvor de konkluderer med ringvaksinasjon som optimal strategi ved et eventuelt angrep med kopper (36). House et al. har også simulert et koppeutbrudd i en kunstig populasjon på 50 000, hvor de også konkluderer med ringvaksinasjon og profylaktisk vaksinasjon av sykehusansatte. De framhever også at profylaktisk vaksinerer av hele den generelle befolkningen ikke er nødvendig (37).

I Japan ble det gjort et forsøk på å estimere størrelsen på et eventuelt kopperutbrudd, samt mest effektive vaksinasjonsstrategi, som følge av bioterrorisme. I denne matematiske modellen tas det utgangspunkt i en populasjon på omtrent 30 millioner mennesker som ikke er vaksinerte mot kopper. Ohkusa et. al konkluderer med at massevaksinasjon er å foretrekke foran ringvaksinasjon i de tilfellene antallet primærsmittede ved utbruddet er høyt og R_0 er høy, eller når nasjonale tiltak ikke skjer hurtig nok (38). Det er også gjort flere simuleringer av et koppeutbrudd som følge av bioterrorisme i Japan. Zenihana og Ishikawa simulerte et

utbrudd i Okayama City, en by med omtrent 400 000 beboere. Etter deres simuleringer kommer massevaksinasjon best ut, ovenfor ringvaksinasjon (39).

Det har også blitt gjort simuleringer hvor effektiviteten mellom ringvaksinasjon og massevaksinasjon måles i forhindrede kasuser per vaksinedose. Halloran et al. brukte en stokastisk simulering av spredningen til kopper hvor de målte effektiviteten til ringvaksinasjon og massevaksinasjon av nære kontakter til de infiserte. Her kom det fram at ringvaksinasjon av nære kontakter forhindret flere kasuser per vaksinedose sammenlignet med massevaksinasjon, på tvers av alle simuleringene (40).

Kaplan et al. har også gjort grundige analyser av potensielle kopperutbrudd ved bruk av matematiske modeller, hvor det argumenteres for massevaksinasjon ved utbrudd med mange primærsmittede (41). Kaplan et al. har også gjort en grundig gjennomgang spesifikt av ringvaksinasjon og massevaksinasjon som respons mot angrep med koppevirus. Det konkluderes med at massevaksinasjon fører til færre totale døde og mye kjappere epidemisk kontroll, samt at massevaksinasjon er bedre enn den eksisterende responsplanen som er anbefalt av CDC (42). Nåværende anbefaling fra CDC ved angrep med kopper er ringvaksinasjon med overgang til massevaksinasjon når det potensielt blir nødvendig (43).

4.5 Medisinske tiltak ved et angrep med koppevirus

4.5.1 Overordnet

Enhver bekreftet kasus med kopper skal betraktes som en internasjonal krise hvor en rekke instanser skal varsles umiddelbart. Ifølge CDC skal det ved mistenkt kasus sikres minst 6 lesjoner for laboratorieprøver for PCR, elektronmikroskopi og viralkultur (44). Ved mistenkt kopper skal pasienten isoleres i 17 dager, samt alle personer som har vært i direkte kontakt med pasienten. Ved et potensielt stort utbrudd med mange sivile, vil det være hensiktsmessig med isolering i hjemmet. Alle med bekreftet kopper eller sterk klinisk mistanke om kopper skal vaksineres umiddelbart. Ved et eventuelt utbrudd må det mobiliseres enorme ressurser, spesielt med tanke på karantene og vaksinasjon. I et kalkulert scenario med 100 infiserte personer, så vil en kombinasjon av vaksinasjon og karantene ikke klare å stoppe utbruddet før det har gått 365 dager. Historisk data indikerer at det trengs omtrent 2.155 vaksinedoser per kasus for å stoppe utbrudd av kopper (45). I et annet kalkulert angrepsscenario i Sydney,

Australia, er det estimert at det vil være behov for 30 millioner beskyttelsesmasker hvis alle helsepersonell skal være dekket med 2 masker per skift. Hvis mer enn 10 000 personer infiseres så vil alle sykehussenger i Sydneyområdet fylles innen 40 dager. I verste fall må 940 350 personer spores, og opp mot 470 175 må isoleres (46). Immuniteten blant befolkningen er også stadig avtakende da rutinevaksinasjon av kopper ble stoppet opp for over 30 år siden (47).

En av de største kliniske utfordringene ved et potensielt angrep med kopper vil være å identifisere en potensiell første kasus som kopper. I en studie gjort av Cosgrove et al. testes 631 leger på tvers av 16 stater i USA for deres evne til å riktig diagnostisere en rekke kategori A agens. Det ble gjennomført nettbasert testing hvor bare 50.7% klarte å gjenkjenne kopper (48). For å minimere størrelsen på et utbrudd ved et potensielt angrep er det viktig å hurtig kunne identifisere først kasus for isolasjon, smitteoppsporing og vaksinasjon. Sen identifikasjon vil kunne føre til et større utbrudd, samt flere døde (48). Hugh Pennington framhever også viktigheten av hurtig diagnostikk, samt ivaretagelsen av et nettverk av laboratorier med elektronmikroskop for diagnostikk (34).

Det finnes ingen spesifikk behandling mot kopper etter at sykdommen viser kliniske tegn, kun støttende behandling med overvåkning av elektrolytter, samt gi adekvat næring og intravenøs væske. Vaksinerer etter eksponering kan dog forhindre eller minke morbiditeten til kopper. Immunoglobuliner og noen antivirale medisiner kan ha en profylaktisk rolle. Effekten til immunoglobuliner og antivirale medisiner er enda ikke tilstrekkelig kartlagt og data baserer seg på in vitro og in vivo studier. Vaksinerer umiddelbart etter eksponering har dog god dokumentert effekt (49).

4.5.2 Vaksiner

De forskjellige vaksinene deles inn i ulike generasjoner. Førstegenerasjonsvaksiner er de som ble brukt fram til utryddelsen av kopper. Disse vaksinene er basert på vaccinia som ble høstet fra infiserte kalver. De ble produsert over hele verden blant 71 forskjellige produsenter. Disse vaksinene har god dokumentert effekt, og ble tidligere sett på som gullstandard når det kommer til koppevaksiner. Nå produseres de ikke lenger og fases ut til fordel for andre- og tredjegerasjonsvaksiner.

En av de mest kjente førstegenerasjonsvaksinene var Dryvax; den var basert på vaccinia som var i New York City Board of Health (NYCBOH) stammen og ble godkjent i 1931. Den ble brukt under utryddingstiden i USA og helt fram til 2008. Den ble også brukt til å vaksinere amerikansk militærpersonell i deres vaksinasjonskampanje etter antraks-brevene i 2001. Dryvax var dog assosiert med sjeldne, men alvorlige bivirkninger. Dette, samt at det ble observert noen kasuser med alvorlige hjertekomplikasjoner (50), gjorde at FDA i 2008 trakk sin godkjenning av vaksinen. Til tross for at førstegenerasjonsvaksiner er på vei ut, så er det fortsatt en førstegenerasjonsvaksine som vil kunne brukes ved et eventuelt angrep: Elstree-vaksinen, en vaksine basert på vaccinia fra Lister stammen. Den har dog høyere risiko for alvorlige bivirkninger, med 8.4 dødsfall per million vaksiner, sammenlignet med 1.4 dødsfall per million hos vaksiner basert på NYCBOH typen (51).

Etter utryddelsen av kopper er det blitt utviklet nye, moderne vaksiner med en styrket sikkerhetsprofil. Disse andre- og tredjegerasjonsvaksinene er enten subenhetvaksiner, vaccinia dyrket på cellekulturer eller attenuerte, levende vaksiner fra forskjellige stammer av vacciniavirus.

ACAM2000 er en andregenerasjonsvaksine basert på replikerende vacciniavirus fra NYCBOH som er dyrket på cellekulturer. Det er den primære vaksinen som blir brukt ved et potensielt angrep med kopper i USA, samt mange andre land (51). I 2015 var det estimert nok vaksiner til å vaksinere hele den amerikanske befolkningen (52). Slike replikerende vaksiner er veldig effektive ved profylaktisk bruk. I tillegg estimerer CDC at vaksinasjon med ACAM2000 innen 3 dager etter eksponering vil kunne forhindre sykdomsutvikling eller signifikant redusere sykdomsforløpet. Vaksinerings mellom 4 til 7 dager vil gi noe beskyttelse mot sykdommen. Vaksinasjon etter 7 dager vil det ikke være noen effekt. ACAM2000 er kontraindisert i immunsupprimerte populasjoner (52). ACAM2000 har en veldig lignende sikkerhetsprofil og immunogenisitet som førstegenerasjonsvaksinen Dryvax (53). Det er også to andre vaksiner i Amerikas «Strategic National Stockpile», et nasjonalt beredskapslager med medisinske preparater. I tilfelle ACAM2000 skulle gå tom, så er Aventis Pasteur Smallpox Vaccine, også kjent som Wetvax, andrevalg. Denne vaksinen består også av

levende virus fra NYCBOH typen. Det er en førstegenerasjonsvaksine, men vil godkjennes til bruk ved nasjonale kriser (52).

Av de attenuerte vaksiner er JYNNEOS også i Strategic National Stockpile. Vaksinen er basert på et svært attenuert vacciniavirus av typen modifisert vaccinia Ankara (MVA). En rekke studier viser at slike MVA vaksiner har en svært god sikkerhetsprofil og det er ikke rapportert noen myo- eller perikarditt etter vaksinasjon. Det unike med disse vaksinerne er hvor godt den tolereres av individer med eksem/atopisk dermatitt, samt immunsupprimerte, alle tilstander hvor det er kontraindisert med levende, replikerende virus. Vaksinen er trygg å gi til HIV positive individer. Av denne grunnen er vaksinen en del av Strategic National Stockpile, samt at den er godkjent for bruk i Europa og Canada for immunsupprimerte samt individer med hudlidelser (51). Det er dog usikkerhet knyttet til MVA vaksiner når det kommer til beskyttelse sammenlignet med de tradisjonelle førstegenerasjonsvaksinerne. En enkel dose av MVA basert vaksine var ikke tilstrekkelig til å beskytte makaker mot kopper suspendert i aerosoler i en studie. Beskyttende effekt og adekvat antistoffrespons som ACAM2000 ble oppnådd ved å gi en sekundær boosterdose (51, 54). Ved JYNNEOS er det anbefalt å gi booster-dosen på dag 28 etter vaksinasjon. Ved et eventuelt angrep med variola og en påfølgende nasjonal krise vil et kortere intervall mellom vaksinasjon og booster-dose være å foretrekke. Det er gjort en studie som sammenligner antistoffrespons ved å gi booster-dose dag 7 og 28 posteksponering. Subjektene ble delt inn i tre grupper: Gruppe 0+7 som ble vaksinert dag 0+7 med JYNNEOS, gruppe (0+28 som fikk JYNNEOS dag 0+28 og den siste gruppen som var placebo. Antistoffresponsen ved å gi sekundærdosen med JYNNEOS dag 28 var bedre enn ved dag 7. 14 dager etter booster-dosen, var dog interferon-gamma ELISPOT like for gruppene (55).

En annen attenuert vaksine som er nødvendig å trekke frem er LC16m8. Den er basert på dyrket vacciniavirus fra Lister stammen. Den ble først laget i Japan mot slutten av utrydningstiden som et forsøk på å ha en tryggere vaksine med mindre bivirkninger. Det er gjort studier av primater hvor virulensen til forskjellige stammer av vaccinia sammenlignes. LC16m8 viser seg å være mindre virulent enn både NYCBH og Lister stammen av vaccinia. Til tross for mindre virulens, så beskyttet LC16m8 mus mot dødelig vaccinia, samt aper mot monkeypox (51). LC16m8 er også trygg hos immunsupprimerte og personer med hudlidelser.

Det er dog gjort lite kliniske studier på mennesker med vaksinen, og artikkelforfatterne konkluderer med at det trengs større, kliniske studier for å bedre karakterisere sikkerhetsprofilen til vaksinen (51). Japan har lisensiert vaksinen for potensiell bruk ved et angrep. Det er dog gjort observasjoner hvor vacciniavirusstammen i LC16m8 kan spontant utvikle høyere virulens. Det er spekulert i at det skyldes en frameshift-mutasjon. Den har også noe dårligere antistoffrespons sammenlignet med førstegenerasjonsvaksinen Dryvax (51). Japan har utelukkende LC16m8 som vaksine i deres nasjonale beredskapslager (56).

Subenhetvaksiner er enda under utvikling. Disse vaksinene er enten basert på subenheter fra plasmider med individuelle vaccinia-gen, i tillegg til virioner produsert av vaccinia eller basert på subenheter fra virale proteiner. Målet med en slik potensiell vaksine er å kunne inducere varende immunitet uten risikoen som kommer med et levende virus. Det som hindrer utviklingen av slike vaksiner er det faktum at vaccinia og variolavirus er såpass forskjellige, noe som gjør kryssreaktiviteten mellom antistoffer fra subenhetene til vacciniaviruset og variolaantigenet suboptimal (51). De proteinbaserte subenhetvaksinene er også under utvikling. Disse har dog også samme problem med kryssreaktivitet som de genbaserte. På bakgrunn av dette egner de seg dårlig som førstevalgsvaksine i akutfasen av et angrep med variola. De kan dog ha en rolle i framtidig planlegging og langtidsstrategier.

4.5.3 Antivirale medikamenter og immunglobuliner

Antivirale medikamenter for kopper er også under utvikling. Det er dog kun ett antiviralt medikament som har fått FDA godkjenning. Tecovirimat ble godkjent i 2018 av FDA og er nå en del av USA sitt nasjonale beredskapslager for kopper (57). Medikamentet forhindrer modning av variola ved å inhibere dannelsen av den sekundære kappen rundt viruset. Det er kun gjort fase 1 humanfarmakologiske studier og fase 2 terapeutisk bekreftende studier på mennesker (58). Dyrestudier viser at tecovirimat forhindret mortalitet hos dyr infisert med dødelige poxvirus, selv etter at kliniske tegn var tilstede hos dyret. Medikamentet har også et veldig lett doseringsregime, noe som betyr at det kan administreres av sivile uten hjelp fra helsearbeidere (59).

Brincidofovir er et annet antiviralt medikament som er under utvikling. Medikamentet har en annen virkningsmekanisme enn tecovirimat. Det har også en gunstig resistensprofil, noe som

betyr at det vil potensielt kunne ha en rolle ved angrep med syntetisk koppevirus. Brincidofovir har vist betydelig lavere mortalitet i to relevante dyremodeller med orthopoxvirus hvor behandling startet sent i sykdomsforløpet. Medikamentet fungerer også på en rekke andre DNA-viruser som cytomegalovirus, herpesviruser, adenoviruser og papillomavirus (60). Det er også gjort studier på mus med orthopoxviruser som er resistente mot antivirale medikamenter, brincidofovir inkludert: I alle kasusene i studien var det attenuert virulens hos musene med resistent vacciniavirus. Brincidofovir ga fortsatt god beskyttelse mot resistent vaccinia. Resistens mot brincidofovir skjer i det virale DNA polymerase genet. En enkel aminosyresubstitusjon fører generelt sett til en resistensøkning på 10x, altså at det kreves 10x høyere konsentrasjon av legemiddelet for å inhibere viral replikasjon. To eller flere substitusjoner kan føre til en resistens på omtrent 30x. På bakgrunn av at det kreves flere mutasjoner for høyt nivå av resistans, samt at de resulterende virusene som utvikler resistens har redusert virulens, kan man argumentere for at brincidofovir har en høy barriere for resistens (60).

Cidofovir er det andre antivirale medikamentet som er i USA sitt nasjonale beredskapslager for kopper. Medikamentet er godkjent for behandling av cytomegalovirus retinitt hos HIV pasienter, samt aciklovirresistent HSV-1 og HSV-2. Den eksakte virkningsmekanismen mot orthopoxviruset er ikke kjent. Samtidig viser dyremodeller at cidofovir hemmer koppervirus (61). Det har ikke blitt gjort kliniske studier på mennesker, men ved et eventuelt biologisk angrep vil FDA godkjenne medikamentet til bruk mot kopper.

Det er mulig å designe resistente orthopoxvirus, enten i en lab via seleksjon fra cellekulturer, eller via syntetisk biologi. Det vil dermed være mulig å skape biologiske våpen som er resistente mot allerede godkjente og lagrede antivirale medikamenter. Antiviral terapi med en kombinasjon av antivirale er å foretrekke over monoterapi grunnet resistensutvikling. Foster et al. framhever viktigheten av å ha flere alternative antivirale medikamenter med forskjellige virkningsmekanismer ved et eventuelt angrep med kopper (60). Det amerikanske medisinstitutttet har anbefalt at det er minimum to tilgjengelige antivirale medisiner med forskjellig virkningsmekanisme mot kopper (62).

Immunglobulinbehandling har også en rolle ved angrep med kopper. Det er evidens for at vaccinia-immunglobuliner har effekt som posteksponeringsprofylakse når det (I) gis innen den første uken etter eksponering og (II) gis samtidig som vaksinasjon (5). Vaccinia-immunoglobuliner hentes fra plasma til vaksinerte personer. Dette er en dyr og tungvint metode, dermed er kunstige monoklonale antistoffer under utvikling.

4.6 Syntetisk koppevirus

De novo kreasjon av poliovirus og influensavirus fra 1918-pandemien ble gjort så tidlig som i år 2002. I samme år ble også vaccinia konstruert ved innsetting av det virale genomet i et kunstig bakterielt kromosom. Det var lenge tvil om det var mulig å bruke den samme teknikken for å syntetisere variola. Årsaken til denne tvilen var det faktum at koppeviruset er 190 000 basepar langt, mens poliovirus bare er 7 500 basepar. Den teknologiske utviklingen har dog skutt fart, og det er nå mulig å syntetisere koppevirus med relativt få ressurser. Et eksempel på dette er kreasjonen av syntetisk hestekopper:

Hestekopper var vanlig før det 20. århundre, men er nå ansett som utryddet (63). I 2018 ble syntetisk hestekopper dyrket på cellekultur ved hjelp av kun offentlig sekvensinformasjon. Det ble brukt flere DNA fragmenter på rundt 30 kilobasepar som til sammen representerte hele genomet til hestekopper. Disse baseparene ble satt inn i celler infisert med leporipoxvirus, og deretter ble hestekopper isolert. Viruset ble deretter sekvensert og karakterisert. Genomsekvensen til det syntetiske hestekopperviruset var identisk med hestekopper (64). Hele denne prosessen kostet omtrent 100 000 amerikanske dollar og tok 6 måneder (21). En kan ikke utelukke at terrorister og statlige aktører kan skape et syntetisk koppevirus (22).

Syntetisk modifikasjon av variolavirus er også mulig. Det finnes metoder for å modifisere virulens, innsetting av resistensgener, samt endre på en rekke av virusets egenskaper. Eksempelvis er det mulig å introdusere markører for resistens mot antivirale medisiner. Det er også mulig å sette inn gener som koder for immunregulatoriske proteiner som interfererer med immunsystemet for å øke virulens (21). Sistnevnte har også blitt demonstrert; det ble satt inn interleukin-4-gen inn i ectromeliavirus. Resultatet var ectromeliavirus med betraktelig økt virulens, da det reduserte immunresponsen til NK celler og cytotoksiske T-celler (65).

Orthopoxvirus er veldig mottakelig for fremmed DNA. Det første genetisk konstruerte poxviruset ble skapt i 1983. Da ble det skapt et rekombinant vacciniavirus med gen som koder for hemagglutinin fra influenzavirus (66). I 1993 publiserte en gruppe russiske forskere en artikkel hvor de beskrev hvordan de skapte et rekombinant vacciniavirus ved å sette inn DNA fra Venezuelan Equine Encephalomyelitisvirus (67).

WHO har retningslinjer som forbyr ethvert laboratorium, bortsett fra de to godkjente i USA og Russland, i å oppbevare eller syntetisere DNA-molekyler som tilsvarer mer enn 20% av det virale genomet til variola. WHO har dog ingen innsikt i om disse retningslinjene faktisk følges (68).

4.7 Spredning ved et angrep

Et angrep med kopper kan gjøres på mange forskjellige måter: (I) Ved å kontaminere mat eller diverse gjenstander, (II) ved at en terrorist infiserer seg selv og deretter sprer sykdommen, (III) mekanisk apparat eller fuktmaskin som skaper aerosoler, (IV) ved å armere eksplosive bomber med viruset eller ved å (V) utnytte ventilasjonsanlegg til å generere aerosoler fra pulver eller ved å fordampe væsker (69).

Alle disse metodene er svært ulike, og det vil dermed være en rekke forskjellige faktorer som vil påvirke hvor mange som infiseres: (I) Virulensen til typen variola som brukes, syntetisk eller ei, (II) selve konsentrasjonen til variola i våpenet, (III) værforhold, (IV) topografi til miljøet og nærområdet ved angrepsstedet, (V) antallet personer både på innsiden og utsiden av bygninger, (VI) ventilasjonssystemer og (VII) transportsystemer eller fravær av transportsystemer (69). Hvis angrepet fører til en fullverdig epidemi, vil det i den sekundære fasen være andre smittemetoder. Fullbåren luftsmitte og fjerndråpesmitte fra kroppsvæsker ved hosting og nysing vil sørge for en betraktelig spredning av viruset. Dernest vil infiserte overflater og menneskelige kadaver også være en smittekilde (69).

Kopper er svært smittsomt, noe som betyr at det vil være mange sekundærinfeksjoner. Dette betyr at antallet nye kasuser etter angrepet vil øke betraktelig, og nå en topp mellom den 4. og 17. dagen etter angrepet, med en platådannelse av antall nye infiserte. Deretter vil det dannes

enda en ny topp grunnet sekundærinfeksjoner, etterfulgt av et nytt platå. Slik vil pandemien fortsette helt til tiltak blir satt inn (69). Varigheten til disse toppene og platåene vil være avhengig av intensiteten til sekundærinfeksjonene. Etter hvert som det blir satt inn medisinske tiltak, vil antallet kasuser gradvis minke. Tiden dette tar er avhengig av en rekke faktorer. Antallet primærinfiserte av viruset ved angrepet vil være en av de viktigste faktorene. Bevegelsen til de infiserte ved det originale angrepet de første timene og dagene etter angrepet er også av stor betydning siden det kan dannes nye epidemiske fokus. Å gjennomføre en streng og kvalitetssikret karantene, isolasjon og desinfeksjon vil være kritisk (69).

5 Diskusjon

5.1 Potensielle aktører

Kopper er den første infeksjonssykdommen som er blitt fullstendig utryddet på verdensbasis, noe som krevde en enorm innsats fra verdenssamfunnet. Med denne utryddelsen var en stor byrde fra menneskeheten borte. Viruset finnes dog offisielt lagret i CDC laboratoriet i Atlanta, Georgia, USA og ved Forskningsinstituttet for virale preparater i Moskva, Russland. Samtidig er konsensusen at andre nasjoner også har fått tak i, eller aldri destruerte sine gamle lagre med variola. Nasjoner som Kina, Nord-Korea, Pakistan, Irak og Iran har i all sannsynlighet også lagre av variola (17). Frankrike skal også besitte variola (19). Sovjetunionen hadde også et enormt biovåpenprogram hvor de produserte store mengder biologiske våpen armert med variola. I tillegg hevdes det at Russland har over 20 tonn med variola spredt over en rekke militærbaser. Den kalde krigen er dog nå over og Sovjetunionen eksisterer ikke lengre.

Etter Sovjetunionens fall fryktes det at mange av de sovjetiske forskerne ved biovåpenprogrammet flyktet. Muligheten for at disse kan ha blitt rekruttert til andre statlige eller ikke-statlige aktører er tilstede. Etter Sovjetunionens fall og det politiske vakuumet i området, er det lite kontroversielt å anta at variola kan ha kommet på avveie. Det må dermed antas at bioterrorister kan inneha viruset. Spørsmålet er da hvorvidt bioterrorister vil ha nok kunnskap og ekspertise til å armere et eventuelt biologisk våpen med viruset.

Oppbevaring og dyrkning av viruset i store mengder vil kreve dyp medisinsk og mikrobiologisk kunnskap. Det vil være naturlig å anta at ikke-statlige aktører som bioterrorister ikke vil ha de samme ressursene som en statlig aktør ville hatt. Samtidig vil det være mulig for bioterrorister å gjennomføre et mer primitivt angrep med kopper: Et tiltenkt scenario er hvor terroristene infiserer seg selv og bevisst smitter rundt seg. Dette betyr dog ikke at bioterrorister vil være begrenset til slike angrep. Med økonomisk støtte fra statlige aktører og rekruttering av kompetent personell, vil det i all sannsynlighet også være mulig for terrorister å produsere et sofistikert våpen med variola.

5.2 Syntetisk trusselbilde

Det har vært en voldsom teknologisk utvikling de siste årene. I 2018 ble syntetisk hestekopper suksessfullt dyrket på cellekultur ved hjelp av kun offentlig sekvensinformasjon. Ikke nok med dette, men det krevde relativt lite finansiering; hele denne prosessen kostet omtrent 100 000 amerikanske dollar og tok bare 6 måneder (21). Dette kan ha store følger. Det er dermed ikke utenkelig at bioterrorister eller statlige aktører som ikke besitter viruset vil kunne syntetisere variola selv. Et av argumentene for destruksjon av de to offisielle lagrene med variola var muligheten for at viruset fra disse lagrene kunne stjeles. Nå er trusselbildet endret. Genetisk materiale og maskiner for å sette sammen viruset, er blitt mer tilgjengelig de siste årene, også fra kommersielle grossister. Som alle andre bransjer, finnes det «gråmarkeder» som driver prisen på materialene ned. Dette gjør viruset enda mer tilgjengelig for bioterrorister.

Et annet diskusjonsmoment er syntetisk modifikasjon av variola. Med dagens teknologi er dette en realitet. Det vil være en rekke faktorer som kan endres hos viruset: (I) minke inkubasjonstiden, (II) redusere den infeksiøse dosen, (III) øke mortaliteten, (IV) «legge til» nye infeksjonssyndromer for å øke dødeligheten og gjøre håndteringen av sykdommen mer komplisert og (V) å inkorporere resistensgener. Dermed er ikke det faktum at viruset kan syntetiseres den eneste trusselen, man kan også potensielt stå ovenfor et enda farligere, syntetisk virus.

Hvorvidt slikt arbeid er påbegynt, er umulig å si. Nasjoner og/eller andre aktører vil mest sannsynlig aldri ha noen offisiell informasjon vedrørende et slikt prosjekt. Derfor er det viktig

at nasjoner er forberedt på denne nye realiteten. Samtidig er veien fra å skape et syntetisk koppevirus til å konstruere et effektivt og fungerende våpen med variola, lang. Det kreves som sagt omfattende ekspertise, men også infrastruktur og adekvate laboratorier. Et ekspertutvalg mener dermed fortsatt at den virkelige trusselen kommer fra aktører og organisasjoner på statlig nivå (70).

5.3 Beredskap ved et koppeangrep

Ved et potensielt koppeangrep vil det kunne gå mange dager, og kanskje uker, før første kasus blir identifisert. Kopper er en sykdom som har vært utryddet i nesten et halvt århundre, og det vil dermed være manglende klinisk erfaring med sykdommen hos praktiserende leger. Dette vil i all sannsynlighet være med på å forsinke deteksjonen av et utbrudd. Det vil være viktig for klinikere å tenke kopper som differensialdiagnose i møte med makulopapuløse utslett. Tidlig identifisering av et koppeutbrudd vil minke morbiditet og mortalitet betraktelig (48). Klinikere vil mest sannsynlig diagnostisere en eventuell første kasus som en benign viral infeksjon, og kasuser som presenterer med utslett som en varicella-zoster infeksjon (69).

Identifisering av sykdommen vil dog ikke være det eneste problemet; det vil også være manglende erfaring hos klinikere vedrørende behandling og håndtering av sykdommen. De fleste nasjoner har retningslinjer og tiltaksplaner ved et potensielt koppeangrep, inkludert nordiske helsemyndigheter som har en felles nordisk plan (71). Problemet er altså ikke manglende planlegging, men heller det at klinikere må «tenke» kopper når en minst forventer det. Dette vil være utfordrende i den kliniske hverdag, da de fleste praktiserende legene aldri har sett pasienter med kopper. Når en først har mistenkt kopper, vil det ikke være noe problem å komme i kontakt med eksperter for råd og videre håndtering. Øvrig helsepersonell vil også ha manglende erfaring med viruset, noe som betyr at disse også vil trenge ressurskrevende opplæring.

Manglende laboratorier for sikker diagnostikk vil være et annet problem ved et koppeangrep. Sikker diagnostikk av variola krever omfattende fasiliteter hos laboratoriene som skal utføre diagnostikken, noe vanlige laboratorier ikke har. Det er strenge krav til laboratoriene når det kommer til smittevern ved håndtering av viruset. Viktigst av alt må laboratoriene kunne gjøre

PCR av orthopoxvirus, samt viralkultur av viruset. Ved et stort utbrudd vil laboratoriekapasiteten tøyres, noe som vil forsinke tiden det tar å få bekreftet diagnosen. Helsevesenet vil også potensielt kunne overveldes ved et stort utbrudd.

5.4 Medisinske tiltak

Det gjort mange kalkulasjoner og simuleringer av koppeutbrudd hvor vaksinasjonsstrategier vurderes opp mot hverandre. Det er ingen klar konsensus når det kommer til ringvaksinasjon og massevaksinasjon; i noen studier kommer ringvaksinasjon best ut, og i andre er det massevaksinasjon som favoriseres. Til tross for dette, så er det ringvaksinasjon som er førstevalg i responsplanen anbefalt av CDC (42). Hvis utbruddet er stort nok ved et potensielt angrep, vil en ringbasert massevaksinasjon settes i gang. Manglende helsepersonell til å kunne vaksinere og kontaktspore hurtig nok, vil være den største flaskehalsen. Hvis kontaktsporing og vaksinasjon ikke lar seg gjøre i tide, vil massevaksinasjon av populasjonen være det neste steget i bekjempelsen av utbruddet.

Massevaksinasjon krever store lagre med vaksiner, noe nødvendigvis ikke alle nasjoner besitter. Massevaksinasjon vil også føre til en relativ andel med alvorlige bivirkninger med betydelig morbiditet og mortalitet grunnet det høye antallet vaksineringer som da gjennomføres. Valg av vaksine vil variere noe mellom nasjoner. Førstegenerasjonsvaksiner er på vei ut grunnet deres svake sikkerhetsprofil. Ved et potensielt angrep vil det tas i bruk mer moderne andre- og tredjegerasjonsvaksiner som da har en sterkere sikkerhetsprofil. USA har lagret den replikerende ACAM2000 og den ikke-replikerende JYNNEOS for bruk ved et potensielt angrep. Moderne vestlige land vil også ta i bruk disse vaksinene. Japan har derimot kun lagret LC16m8, en ikke-replikerende vaksine.

Et annet moment er den immunsupprimerte delen av populasjonen, samt de med alvorlige hudlidelser. Disse vil ikke kunne vaksineres med replikerende virus, grunnet kontraindikasjon og fare for generalisert vaccinia og en rekke andre alvorlige tilstander. Disse vil være avhengig av ikke-replikerende vaksine, som f.eks. JYNNEOS som er en del av Strategic National Stockpile. Det er usikkert hvorvidt dette er noe alle nasjoner har tatt i betraktning når det kommer til beredskap ved et eventuelt koppeangrep. USA er for eksempel godt forberedt med 66 millioner vaksinedoser; her har de tatt i betraktning at nasjonen har 10 millioner

immunsupprimerte, samt 28 millioner som lider av atopisk dermatitt (52). Skulle en nasjon hatt et utdatert lager med koppevaksiner, eller ikke nok vaksinedoser, vil det da være en signifikant andel av populasjonen som ikke vil kunne vaksineres. Den primære strategien ved et utbrudd vil være å bygge opp herdimmunitet med vaksiner basert på replikerende virus og ikke replikerende til immunsupprimerte. Myndigheter må dermed finurlig balansere vaksinasjon og håndtering av de alvorlige bivirkningene som vil oppstå ved en nasjonal vaksinasjonsstrategi. Samtidig er nye vaksiner stadig under utvikling. Hvis man lykkes i å skape effektive subenhetsvaksiner, så vil disse være et alternativ uten fare for disse alvorlige vaksinebivirkningene, men disse er fortsatt langt unna å ferdigstilles.

Antivirale medikamenter vil også ha en rolle ved et angrep med variola. Det er dog kun brukt dyremodeller, men resultatene er lovende. Først og fremst er terapi med minimum to ulike antivirale medikamenter å foretrekke ovenfor monoterapi grunnet resistensutvikling. Det syntetiske trusselbildet gjør nødvendigheten av forskjellige antivirale medikamenter enda større. Det vil i teorien være mulig å kunne skape et syntetisk koppevirus med inkorporerte resistensgener for spesifikke antivirale medikamenter. Antivirale medikamenter vil ikke ha en like stor rolle som vaksiner i bekjempelsen av angrepet, men vil være et supplement i bekjempelsen. Etisk sett er det vanskelig å gjøre ordentlige studier på variola, og dermed er mye av effekten til de forskjellige medikamentene ukjent.

5.5 Optimalt mål for disseminasjon

Den primære smitteveien til variola har vært antatt å primært være via dråpesmitte og i sjeldnere tilfeller luftsmitte. Samtidig foreligger det historisk data, og en rekke forsøk, som tyder på at luftsmitte kan ha en større rolle enn antatt (28). Ved et potensielt angrep vil dette ha stor betydning: ved luftsmitte vil man kunne spre viruset på et langt større antall mennesker, sammenlignet med dråpesmitte.

Optimalt mål for disseminasjon av viruset kan tenkes å være innestengte områder med større mengder mennesker. Bygninger med mekanisk resirkulering av luften vil også være et optimalt mål. Eksempler på slike områder vil være transportsystemer som T-bane og T-banestasjoner, sykehus og flyplasser med mer. Moderne sykehus bruker også ofte mekanisk resirkulering av luften, og vil være et ypperlig mål. Disseminasjon av variola på en stor

internasjonal flyplass vil kunne føre til spredning av viruset på globalt nivå. Variola har en lang inkubasjonstid, noe som gir viruset muligheten til å spre seg før kasuser dukker opp. Dette betyr at viruset vil fritt kunne spres uten at isolasjon og medisinske tiltak iverksettes.

Reproduksjonstallet til variola er estimert til å være mellom 3.5 og 6 basert på historisk data fra det 20. århundre (32). I gjennomgangen av denne dataen ble det estimert en betydelig høyere R_0 på 11. Det viste seg at 50% av kasusene i disse europeiske utbruddene hadde blitt smittet i sykehus før utbruddet var identifisert og nødvendige smitteverntiltak hadde blitt igangsatt. Dette illustrerer hvor viktig det er med tidlig identifikasjon og hvor egnet viruset er som biologisk våpen med tanke på den korte inkubasjonstiden.

All vaksinasjon av variola opphørte etter utryddelsen i 1980 (72). Store deler av befolkningen født etter 1980 vil ikke være vaksinert og mottakelig for kopper ved et eventuelt angrep. Dette betyr også at immuniteten blant befolkningen er avtakende ettersom den vaksinerte generasjonen avtar.

5.6 Motiver for bruk av variola som agens

Bioterrorisme skiller seg fra konvensjonell terror ved at de er ikke-diskriminerende når det kommer til mål; sivile så vel som militære vil bli affisert ved et angrep med variola. Motiver for bruk av biologiske våpen er mange: (I) de skaper frykt og panikk, (II) gir en følelse av håpløshet og (III) demonstrerer at myndigheter ikke kan beskytte deres borgere. Dette gjør viruset velegnet som agens for bioterrorister. Terrorisme uten frykt er ikke effektiv terrorisme. Å skape et sofistikert biologisk våpen med variola krever store ressurser, noe terrorister nødvendigvis ikke har. Et primitivt våpen med variola, eller inokulasjon av en terrorist som sprer viruset, vil mest sannsynlig ikke føre til et effektivt utbrudd, men det vil skape stor frykt blant befolkningen. Samtidig vil effekten til variola vil være forsinket grunnet latenstiden. Denne perioden med usikkerhet vil være et ekstra fryktmoment blant befolkningen.

Statlige aktører vil ha ressurser til å kunne skape et sofistikert og effektivt våpen med variola. Statlige aktørers motiv for bruk av variola vil selvfølgelig være frykt, men selve dødeligheten vil også være et motiv. COVID-19 pandemien vil være en flau vind sammenlignet med

koppevirus. Coronavirus har ført til store økonomiske tap, samt nesten total stans av samfunnet. Et suksessfullt angrep med variola vil kunne være mange magnituder verre.

5.7 Mulige implikasjoner av funnene

Oppgaven tilføyer ingen ny kunnskap vedrørende variola som biologisk våpen. Oppgaven framhever dog hvilken trussel variola som biologisk våpen utgjør. Den kaster også lys på samfunnets sårbarhet ved et potensielt angrep. Dette kan føre til en bevisstgjøring rundt biologiske våpen og viktigheten av å være forberedt på et potensielt angrep med variola.

5.8 Styrker og svakheter ved oppgaven

Først og fremst er temaet oppgaven tar for seg svært sensitivt og iboende politisk. Prolifering og bruk av biologiske våpen er forbudt etter FNs våpenkommisjon fra 1975 (1). Mye av forskningen på biologiske våpen vil dermed være preget av hemmelighet og unntatt offentligheten. Dette gjør at mye av forskningsgrunnlaget går tapt da slik data ikke vil være inkludert i artiklene som fremkommer av databasesøkene. På bakgrunn av dette inkluderer oppgaven i liten grad data vedrørende kopper som biologiske våpen. Med data menes det spesifikk informasjon om f.eks. leveringssystemer av variola og tekniske spesifikasjoner av et potensielt våpen. Det vil også kunne være politiske agendaer som farger framstillingen av produksjon og bruk av kopper som biologisk våpen fra noen av artikkelforfatterne.

Det er også vanskelig å få konkret og spesifikk informasjon vedrørende våpenprogram hos de forskjellige stormaktene. Noen av disse artiklene er preget av skildringer med lite konkrete bevis for påstandene, eller med varierende evidensnivå. Det politiske klimaet på starten av 2000-tallet etter terrorangrepene på World Trade Center og de påfølgende antraks-brevene satte stort fokus på biologiske våpen. Mange av artiklene er dermed fra denne tiden, og er noe utdaterte med tanke på den store teknologiske utviklingen som har vært. Det er heller ikke gjort noe omfattende utbredelse av alle de forskjellige statistiske metodene i artiklene vedrørende epidemiologiske modeller og vaksinasjonsstrategier.

Arbeidet utforsker og oppsummerer i all hovedsak informasjon og data som allerede foreligger vedrørende kopper som biologisk våpen. Oppgaven er en litteraturstudie basert på litteratursøk i PubMed Central, PubMed, Medline og Embase. Det er gjort et bredt søk på

tvers av databasene for å miste minst mulig relevante artikler, samt ha et bredt spekter av kilder. En annen sterk side ved oppgaven er tverrfagligheten; fra artikler om syntetisk biologi og potensielle syntetiske koppevirus som våpen, til artikler vedrørende samfunnsmedisin og offentlig planlegging mot et utbrudd, er inkludert og bearbeidet. Dette gir et helhetlig bilde av kopper som biologisk våpen, på tvers av en rekke disipliner. Dermed presenterer oppgaven et helhetlig bilde av variola som biologisk våpen og dens egnethet.

6 Konklusjon

Variola er velegnet som agens i biologiske våpen. Viruset har først og fremst høy dødelighet, med en letalitet på omtrent 30%, samt at det smitter relativt lett med et reproduksjonstall mellom 3.5 og 6. Det er også mulighet for luftsmitte, noe som gjør det velegnet for disseminasjon i store folkemengder, spesielt innendørs i ventilerte bygninger som sykehus eller i relasjon med offentlige transportsystemer. Vaksinasjon mot viruset opphørte etter utryddelsen på 1980-tallet, noe som betyr at en høy andel av befolkningen ikke vil være beskyttet mot viruset. Helsepersonell, og spesielt leger, vil ha lite klinisk erfaring med viruset, noe som vil potensielt kunne føre til sen identifikasjon av viruset. Ved et stort utbrudd vil også det kunne bli mangel på helsepersonell. Det kreves også et etablert nettverk av laboratorier med en rekke fasiliteter for å sikkert kunne stille diagnosen. Variola har også en lang inkubasjonstid, på omtrent 14 dager, noe som betyr at viruset kan spre seg i all stillhet.

En rekke nasjoner har egne lagre med vaksiner mot variola. Immunsupprimerte og pasienter med alvorlige hudlidelser kan ikke vaksineres med replikerende vaksiner, noe som betyr at de må vaksineres med ikke-replikerende vaksiner som ikke finnes lagret i like stor grad. Det finnes ingen behandling mot viruset, kun støttende behandling. Vaksinelagre kan også gå tomme, noe som kan føre til panikk og forstyrre den normale livsaktiviteten, spesielt blant de som ønsker å bli vaksinert mot sykdommen.

Viruset finnes kun offisielt lagret i USA og Russland, men alt tyder på at en rekke andre nasjoner også besitter viruset. Den tidligere Sovjetunionen hadde et enormt biovåpenprogram hvor variola ble masseprodusert i formål av biologiske våpen. Det er ikke utenkelig at viruset kan ha kommet på avveie til en rekke ikke-statlige aktører. Samtidig kreves det stor kunnskap og økonomiske ressurser for å skape et sofistikert våpen, noe ikke-statlige aktører ikke

besitter. Variola har også en høy fryktfaktor, og vil derfor være særdeles velegnet for bioterrorister for å spre frykt og skape panikk. Statlige aktører vil derimot kunne ha ressurser og kunnskap til å skape et effektivt våpen med variola. Det er da mulig å forårsake et stort utbrudd med et høyt antall døde.

Den teknologiske utviklingen innenfor syntetisk biologi har også vært særdeles stor de siste tiårene. Dette skaper et helt nytt trusselbilde. Det er nå teoretisk sett mulig å syntetisere virus kun ved hjelp av offentlig informasjon og for relativt lave summer. Det er også mulig å syntetisk modifisere virus for å øke virulensen eller innsette resistensgener.

Angrep med variola er en reell trussel verdenssamfunnet står ovenfor, samtidig som det er et særdeles velegnet agens for bruk i biologiske våpen.

Referanser

1. Nations U. Biological Weapons, The Biological Weapons Convention [15.10.2018]. Available from: <https://www.un.org/disarmament/wmd/bio/>.
2. Riedel S. Biological warfare and bioterrorism: a historical review. Baylor University Medical Center Proceedings. 2004;17(4):400-6.
3. Prevention CfDca. History of Smallpox 2016 [23.03.2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html>.
4. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Baylor University Medical Center Proceedings. 2005;18(1):21-5.
5. McClain DJ. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare: Chapter 27 - Smallpox. Maryland: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; 1997. p. 539.
6. Riedel S. Smallpox and biological warfare: a disease revisited. Baylor University Medical Center Proceedings. 2005;18(1):13-20.
7. Anderson PD, Bokor G. Bioterrorism: pathogens as weapons. Journal of pharmacy practice. 2012;25(5):521-9.
8. Diseases USAMRIoI. Medical Management of Biological Casualties Handbook [Internet]2011 28.03.2020]. Available from: <https://www.usamriid.army.mil/education/bluebookpdf/USAMRIID%20BlueBook%207th%20Edition%20-%20Sep%202011.pdf>.
9. Prevention CfDca. Smallpox/Variola 2004 Case Definition 2004 [07.04.2020]. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/smallpox/case-definition/2004/>.
10. Prevention CfDca. Enhanced Surveillance and Case Reporting 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/bioterrorism-response-planning/public-health/enhanced-surveillance-case-reporting.html>].
11. Geneva TUNo. What Are Biological and Toxin Weapons? [09.04.2020]. Available from: [https://www.unog.ch/80256EE600585943/\(httpPages\)/29B727532FECBE96C12571860035A6DB?OpenDocument](https://www.unog.ch/80256EE600585943/(httpPages)/29B727532FECBE96C12571860035A6DB?OpenDocument).
12. Prevention CfDca. Division of Select Agents and Toxins: About Us 2018 [26.04.2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/cpr/dsat/about.htm>.
13. Prevention CfDca. Bioterrorism Agents/Diseases 2018 [26.04.2020]. Available from: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp#a>.
14. Agency CI. About CIA [11.05.2020]. Available from: <https://www.cia.gov/about-cia>.
15. Prevention CfDca. CDC Organization [11.06.2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/about/organization/cio.htm>.
16. Administration USFaD. What does FDA regulate? [11.06.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-regulate>.
17. Ligon BL. Special article: Smallpox: Its history and reemergence as a weapon of biological warfare. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 2001;12(1):71-80.
18. Stone R. WHO Puts Off Destruction of U.S., Russian Caches. Science. 2002;295(5555):598-9.
19. Selgelid MJ. Smallpox revisited? Am J Bioeth. 2003;3(1):W-if 1.
20. Tryland M. [Should the human smallpox virus (variola) be destroyed?]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124(20):2642-3.
21. Meyer H, Ehmann R, Smith GL. Smallpox in the Post-Eradication Era. Viruses. 2020;12(2).
22. Samuel GN, Selgelid MJ, Kerridge I. Managing the unimaginable. Regulatory responses to the challenges posed by synthetic biology and synthetic genomics. EMBO Rep. 2009;10(1):7-11.
23. Mahy BW. An overview on the use of a viral pathogen as a bioterrorism agent: why smallpox? Antiviral Res. 2003;57(1-2):1-5.
24. Atlas RM. The threat of bioterrorism returns the fear of smallpox. Curr Opin Microbiol. 1998;1(6):719-21.

25. Arita I. Discovery of forgotten variola specimens at the National Institutes of Health in the USA. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(12):1419-21.
26. Enserink M. Biowarfare. Did bioweapons test cause a deadly smallpox outbreak? *Science.* 2002;296(5576):2116-7.
27. Tucker JB, Zilinskas RA. The 1971 smallpox outbreak in the Soviet city of Aralsk: implications for Variola virus as a bioterrorist threat. Introduction. *Crit Rev Microbiol.* 2003;29(2):81-95.
28. Milton DK. What was the primary mode of smallpox transmission? Implications for biodefense. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2012;2:150.
29. Whitley RJ. Smallpox: a potential agent of bioterrorism. *Antiviral Res.* 2003;57(1-2):7-12.
30. Wehrle PF, Posch J, Richter KH, Henderson DA. An airborne outbreak of smallpox in a German hospital and its significance with respect to other recent outbreaks in Europe. *Bull World Health Organ.* 1970;43(5):669-79.
31. Eichner M, Dietz K. Transmission potential of smallpox: estimates based on detailed data from an outbreak. *Am J Epidemiol.* 2003;158(2):110-7.
32. Gani R, Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary populations. *Nature.* 2001;414(6865):748-51.
33. Bhatnagar V, Stoto MA, Morton SC, Boer R, Bozette SA. Transmission patterns of smallpox: systematic review of natural outbreaks in Europe and North America since World War II. *BMC Public Health.* 2006;6.
34. Pennington H. Smallpox and bioterrorism. *Bull World Health Organ.* 2003;81(10):762-7.
35. Riley S, Ferguson NM. Smallpox transmission and control: spatial dynamics in Great Britain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2006;103(33):12637-42.
36. House T, Hall I, Danon L, Keeling MJ. Contingency planning for a deliberate release of smallpox in Great Britain--the role of geographical scale and contact structure. *BMC infectious diseases.* 2010;10:25.
37. Longini Jr IM, Elizabeth Halloran M, Nizam A, Yang Y, Xu S, Burke DS, et al. Containing a large bioterrorist smallpox attack: a computer simulation approach. *International Journal of Infectious Diseases.* 2007;11(2):98-108.
38. Ohkusa Y, Taniguchi K, Okubo I. Prediction of smallpox outbreak and evaluation of control-measure policy in Japan, using a mathematical model. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2005;11(2):71-80.
39. Zenihana T, Ishikawa H. Effectiveness assessment of countermeasures against bioterrorist smallpox attacks in Japan using an individual-based model. *Environ Health Prev Med.* 2010;15(2):84-93.
40. Halloran ME, Longini IM, Jr., Nizam A, Yang Y. Containing bioterrorist smallpox. *Science (New York, NY).* 2002;298(5597):1428-32.
41. Kaplan EH, Craft DL, Wein LM. Analyzing bioterror response logistics: the case of smallpox. *Mathematical Biosciences.* 2003;185(1):33-72.
42. Kaplan EH, Craft DL, Wein LM. Emergency response to a smallpox attack: The case for mass vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002;99(16):10935-40.
43. Prevention CfDCa. Vaccination Strategies 2019 [26.05.2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/smallpox/bioterrorism-response-planning/public-health/vaccination-strategies.html>.
44. Lane JM, Summer L. Smallpox as a Weapon for Bioterrorism. *Bioterrorism and Infectious Agents: A New Dilemma for the 21st Century.* 2009:147-67.
45. Meltzer MI, Damon I, LeDuc JW, Millar JD. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(6):959-69.

46. MacIntyre CR, Costantino V, Kunasekaran MP. Health system capacity in Sydney, Australia in the event of a biological attack with smallpox. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217704.
47. Sato H. Countermeasures and vaccination against terrorism using smallpox: pre-event and post-event smallpox vaccination and its contraindications. *Environmental health and preventive medicine*. 2011;16(5):281-9.
48. Cosgrove SE, Perl TM, Song X, Sisson SD. Ability of physicians to diagnose and manage illness due to category A bioterrorism agents. *Archives of internal medicine*. 2005;165(17):2002-6.
49. Mortimer PP. Anticipating smallpox as a bioterrorist weapon. *Clinical Medicine*. 2003;3(3):255-9.
50. Casey CG, Iskander JK, Roper MH, Mast EE, Wen XJ, Török TJ, et al. Adverse events associated with smallpox vaccination in the United States, January-October 2003. *Jama*. 2005;294(21):2734-43.
51. Voigt EA, Kennedy RB, Poland GA. Defending against smallpox: a focus on vaccines. *Expert review of vaccines*. 2016;15(9):1197-211.
52. Bice S, Yeskey K. Poxvirus countermeasures during an emergency in the United States. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2015;9(2):121-6.
53. Kennedy RB, Ovsyannikova I, Poland GA. Smallpox Vaccines for Biodefense. *Vaccine*. 2009;27s4:D73-9.
54. Hatch GJ, Graham VA, Bewley KR, Tree JA, Dennis M, Taylor I, et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. *J Virol*. 2013;87(14):7805-15.
55. Frey SE, Winokur PL, Salata RA, El-Kamary SS, Turley CB, Walter EB, Jr., et al. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE R smallpox vaccine using different strategies for a post event scenario. *Vaccine*. 2013;31(29):3025-33.
56. Nishiyama Y, Matsukuma S, Matsumura T, Kanatani Y, Saito T. Preparedness for a smallpox pandemic in Japan: public health perspectives. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2015;9(2):220-3.
57. FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox [press release]. 07/13/2018.
58. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. Oral Tecovirimat for the Treatment of Smallpox. *N Engl J Med*. 2018;379(1):44-53.
59. Grosenbach DW, Jordan R, Hruby DE. Development of the small-molecule antiviral ST-246[®] as a smallpox therapeutic. *Future Virol*. 2011;6(5):653-71.
60. Foster SA, Parker S, Lanier R. The Role of Brincidofovir in Preparation for a Potential Smallpox Outbreak. *Viruses*. 2017;9(11).
61. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Research*. 2002;55(1):1-13.
62. LeDuc JW, Damon I, Relman DA, Huggins J, Jahrling PB. Smallpox research activities: U.S. interagency collaboration, 2001. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(7):743-5.
63. Tulman ER, Delhon G, Afonso CL, Lu Z, Zsak L, Sandybaev NT, et al. Genome of horsepox virus. *J Virol*. 2006;80(18):9244-58.
64. Noyce RS, Lederman S, Evans DH. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS One*. 2018;13(1):e0188453-e.
65. Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, Ramshaw IA. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol*. 2001;75(3):1205-10.
66. Panicali D, Davis SW, Weinberg RL, Paoletti E. Construction of live vaccines by using genetically engineered poxviruses: biological activity of recombinant vaccinia virus expressing influenza virus hemagglutinin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(17):5364-8.

67. Sviatchenko VA, Agapov EV, Urmanov I, Serpinskiĭ OI, Frolov IV, Kolykhalov AA, et al. [The immunogenic properties of a recombinant vaccinia virus with an incorporated DNA copy of the 26S RNA of the Venezuelan equine encephalomyelitis virus]. *Vopr Virusol.* 1993;38(5):222-6.
68. Tucker JB. Breaking the deadlock over destruction of the smallpox virus stocks. *Biosecur Bioterror.* 2011;9(1):55-67.
69. Alibek K. Smallpox: a disease and a weapon. *Int J Infect Dis.* 2004;8 Suppl 2:S3-8.
70. Impelluso G, Lentzos F. The Threat of Synthetic Smallpox: European Perspectives. *Health security.* 2017;15(6):582-6.
71. Nasjonal beredskapsplan mot utbrudd av alvorlige smittsomme sykdommer. Helse- og omsorgsdepartementet; 2019.
72. Breman JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas--monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. *N Engl J Med.* 1998;339(8):556-9.

Grade skjemaer

Referanse: Ligon BL. Special article: Smallpox: Its history and reemergence as a weapon of biological warfare. <i>Seminars in Pediatric Infectious Diseases.</i> 2001;12(1):71-80.			Studiedesign: Artikkel/editorial
			Grade - kvalitet ■
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Presentere historien til kopper hvor individene som bekjempet sykdommen vektlegges, samtidig som nyere tids utvikling tas opp i relasjon til biologisk krigføring.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Kopper utgjør en distinkt fare for alle på verdensbasis. Muligheten for et biologisk angrep med kopper er reell, og i like stor grad potensielle terroristaktiviteter. Ved et potensielt angrep på USA, vil medisinsk personell være førstelinjeforsvar, og dermed bør disse være opplært i diagnostikk og hvordan respondere på et koppeutbrudd hvis det skulle skje.</p> <p>Land</p> <p>USA</p> <p>År data innsamling</p> <p>Ingen data innsamlet</p>	<p>Ikke definert noen form for metodedel angående innsamling av artikler eller referanser som er brukt som litteratur i artikkelen. Det er ikke gjort noen innsamling av data.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Det russiske militæret hadde 20 tonn levende koppevirus på diverse militærbaser spredt over hele Russland. Ifølge Dr Ken Alibekov, sjefen for biovåpenprogrammet i den tidligere Sovjetunionen, hevder at ved en potensiell tredje verdenskrig så hadde viruset blitt armert på interkontinentale missiler med store amerikanske byer som hovedmål. Nyere bevis peker også på at en rekke andre nasjoner enn USA og Russland besitter viruset; Kina, Nord-Korea, Pakistan, Irak og Iran har viruset lagret uoffisielt.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Formålet er klart formulert. <u>Svakeheter</u> ved artikkelen er at det presenteres en rekke påstander i artikkelen som nødvendigvis ikke har tilstrekkelig kilder, spesielt når det kommer til hvorvidt andre nasjoner enn USA og Russland faktisk besitter viruset. Temaet som tas opp i artikkelen er iboende politisk, og det vil være mye hemmelighold ved slik etterretning.</p> <p>Resten av artikkelen har referanser bak påstander som presenteres. Det er også et vidt spekter av informasjon rundt kopper, helt fra oldtiden til nyere tids utvikling med de <u>utfordringene</u> variola som biologisk våpen utgjør.</p> <p>Grunnet artikkelens utforming og design, er det vanskelig å korrekte grade artikkelen i henhold til UiT sine GRADE-skjemaer.</p>

Referanse: Milton DK. What was the primary mode of smallpox transmission? Implications for biodefense. <i>Frontiers in cellular and infection microbiology</i> . 2012;2:150.			Studiedesign: Litteraturoversikt
			Grade - kvalitet ■
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Avklare i hvilken grad variola smitter via ren luftsmitte ved å gjennomgå litteratur og data.</p>	<p>Det er gjort en gjennomgang av historisk data fra variolasjonstiden, data på <u>mucosale</u> infeksjoner samlet i de siste tiårene før viruset var utryddet, målinger av aerosoler, dyremodeller og kasuser fra helsearbeidere på kopperesykehus. Artikkelen gjennomgår også epidemiologien ved koppeviruset.</p>	<p>Det var aldri konsensus angående den primære smittemetoden til kopper. Mortaliteten hos de som ble <u>inokulert</u> av variola nasalt, var lav. Hvis kopper naturlig smittet større respiratoriske dråper som ville ført til inokulasjon i øvre luftveier, så ville man forventet en tidlig infeksjon i <u>mucosa</u>. Det ble gjort <u>faryngeale swab</u> av kontakter. Hos de kontaktene som testet positivt for <u>mukosal</u> infeksjon med variola. 94% av de kontaktene som testet positiv, utviklet ikke <u>fulminant</u> sykdom. Dyremodeller hvor <u>makaker</u> ble infisert av luftbåren variola viste at lunger var primært <u>infeksjonfokus</u>, samt at den infeksjose dosen kan være lav ved luftbåren variola. To kasusrapporter fra henholdsvis 1940-tallet og 1960-tallet <u>visete</u> at under epidemier av kopper, så ble arbeidere i kopperesykehus som hadde blitt vaksinert mot viruset, utviklet feber og <u>pneumonitt</u> som følge av en allergisk reaksjon mot variola. Epidemiologisk data fra sykehusutbrudd støtter også opp for at viruset kan effektivt smitte via ren luftsmitte.</p>	<p>Artikkelen er en litteraturoversikt. Det presenteres et bredt spekter av informasjon rundt smittemetode til variola og evidensen for dette. Forfatteren anerkjenner at reproduksjonstallet derivert fra historisk data ikke nødvendigvis vil være <u>appliserbart</u> i det moderne miljø. R0 er en funksjon av kontaktraten mellom individer, noe som betyr at den vil påvirkes av endringer i miljøet. Det er relativt sterk evidens for at små luftbårne partikler var en effektiv smittemetode for viruset. Det er dog ingen klar metode for hvordan data er innsamlet, eller på hvilket grunnlag/kriterier som er applisert i innsamlingen av artikler og data. Formålet med artikkelen er heller ikke helt klart formulert.</p>
Konklusjon			
<p>Små partikler med variola som er suspendert i luften over lengre tid var den vanligste og mest effektive måten viruset smittet på.</p>			
Land			
USA			
År data innsamling			
<p>Data samlet fra variolasjonstiden stammer fra det 19. århundre og inn i det 20. århundre.</p>			

Referanse:			Design: Litteraturoversikt
			Dokumentasjonsnivå
			GRADE
			III
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Forstå smittemønstre ved kopperutbrudd i Europa og Nord Amerika etter andre verdenskrig.	Systematisk gjennomgang ble brukt for å identifisere artikler fra National Library of Medicine , Embase , Biosis , Cochrane Library , Defense Technical Information Center , WorldCat , og referanselister til de inkluderte publikasjonene. To forfattere gjennomgikk valgte artikler av utbruddene.	51 relevante utbrudd ble identifisert på tvers av 1389 publikasjoner. Medianen for første generasjons reproduksjonsrate, var 2. De fleste utbruddene var små utbrudd (mindre enn 5 kaser), og var under kontroll innen en generasjon. Utbrudd med få hospitaliserte pasienter hadde lavt reproduksjonstall (median 1) og utbruddet ble forlenget hvis det ikke ble tidlig identifisert (median 3 generasjoner). Indeks-kasuser med atypisk presentasjon av kopper var det mindre sannsynlig at de ble diagnostisert med kopper. Utbrudd hvor indeks-kasuser ikke ble riktig diagnostisert med kopper var større (median på 27.5 kaser) og utbruddene varte lengre (median på 3 generasjoner) sammenlignet med utbrudd hvor indeks-kasuser var korrekt diagnostisert med kopper (median på 3 kaser og kun 1 generasjon).	<p>Oversiktsartikkel som systematisk har gjennomgått litteratur/artikler vedrørende kopperutbrudd i Europa og Nord-Amerika.</p> <p>Sterke sider: Formålet er klart formulert. Metoder for innsamling av artikler er godt dokumentert. Det foreligger en rekke søkekriterier: søkestrenger, hvilke databaser som er brukt, årstall, og eksklusjons- og inklusjonskriterier. Det er en grundig gjennomgang av hvordan litteraturen er innhentet. Det er høy grad av etterprøvbarehet. Deres metode for analyse er også godt beskrevet og gir et tydelig bilde av hvordan de har arbeidet i deres analysearbeid.</p> <p>Svake sider: Det var bare 51 separerte utbrudd som ble inkludert da det bare var inkludert utbrudd etter andre verdenskrig i vestlige populasjoner. Mesteparten av utbruddene var bare fra 3 nasjoner, noe som tyder på at utbrudd fra visse nasjoner var mer sannsynlig å bli rapportert/dokumentert enn i andre. De 21 første utbruddene (kronologisk, etter år som utbruddet skjedde) var mindre detaljerte og dokumenterte enn de senere 31 utbruddene, noe som kan forklares at mindre utbrudd ikke rutinemessig ble publisert i detalj da kopper fortsatt var endemisk på denne tiden i mange deler av verden. Det er altså en tydelig publikasjonsbias som tyder på at det kan være mange mindre kopperutbrudd som ikke er publisert.</p>
Konklusjon			
Smittemønstre under kopperutbrudd varierte etter omstendigheten ved utbruddene, men tidlig deteksjon og implementering av kontrolltiltak er det viktigste faktoren for å redusere magnituden til utbruddet. Majoriteten av utbruddene i Europa og Nord-Amerika ble kontrollert innen få generasjoner hvis deteksjon av utbruddet skjedde tidlig.			
Land			
Europa og USA			
År data innsamling			
2006			

Referanse: Frey SE, Winokur PL, Salata RA, El-Kamary SS, Turley CB, Walter EB, Jr., et al. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE R smallpox vaccine using different strategies for a post event scenario. Vaccine. 2013;31(29):3025-33.			Studiedesign: RCT
Formål			Grade - kvalitet III
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å teste hvorvidt et forkortet doseintervall med Bavarian Nordic sin modifiserte vaccinia ankara vaksine mot kopper (IMVAMUNE), har adekvat immunrespons sammenlignet med dagens anbefaling med vaksinasjon på dag 0 og dag 28.</p> <p>Konklusjon</p> <p>En standard dose med IMVAMUNE administrert subkutant var trygt og godt tolerert. En andre dose med IMVAMUNE på dag 28 sammenlignet med dag 7, ga bedre antistoffrespons og maksimalt antall responders. Ved dag 14 etter den andre dosen, var IFN-gamma ELISPOT responsen like for gruppe 0+28 og 0+7.</p> <p>Land</p> <p>USA</p> <p>Ar data innsamling</p>	<p>Rekruttering deltakere</p> <p>208 subjekter deltok i studien.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</p> <p>Friske personer født etter 1971 kvalifiserte for å delta i studien hvis de hadde en «akseptabel» medisinsk historie og klinisk undersøkelse; altså negativ ELISA for HIV og hepatitt C virus antistoff, samt hepatitt B overflateantigen. Normal lever og nyrefunksjon, glukose i urin, hematologiske parametere og EKG godkjent av kardiolog måtte også være normale.</p> <p>Personer ble ekskludert hvis de hadde hatt tidligere koppevaksinasjon eller arr som tilsvarer koppevaksinasjon. Deltakelse i militæret for 1991 eller etter januar 2003 var også ekskluderende. Personer med mer enn 10% risk til å utvikle MI eller koronar død innen 10 år ved å bruke National Cholesterol Education Program's risk assessment tool (http://hp2010.nhlbi.nih.net/atpi.cgi/calculator.asp) ble også ekskludert. Vaksinasjon med inaktivert vaksine innen 14 dager eller levende attenuert vaksine innen 30 dager av studiestart, eller mottatt blodprodukter eller immunglobuliner innen 6 måneder før vaksinasjon var også ekskluderende. Personer med atopisk dermatitt og gravide ble også ekskludert.</p> <p>Datagrunnlaget</p> <p>Datagrunnlaget hadde 80% kraft til å teste hvis PRNT GMT assay og ELISA titer på dag 14 etter den andre dosen for</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>IMVAMUNE er trygg og tolereres godt. En sekundærdose med IMVAMUNE på dag 28 etter første vaksinasjonsdose, sammenlignet med dag 7 og 0, ga en bedre antistoffrespons og den høyeste andelen respondere i studien.</p> <p>Hvor stor er «intervensjons-effekten»?</p> <p>Til tross for at det er brukt binære variabler ved <u>outcome</u> i studien fra <u>assavene</u>, er det ikke presentert noen ARR, relativ risk <u>reduction</u> eller <u>number needed to treat</u>.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? • Formålet er klart formulert. • Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet) • Friske personer født etter 1971. For utfyllende seleksjonskriterier se «materiale og metode». • Var gruppene like ved starten? • Gruppene var like ved starten. Det var ingen signifikans forskjell i kjønn, alder eller rase. • Randomiseringsprosedyre? • Tilfeldig randomisering av testsubjektene til de 3 forskjellige gruppene (gruppe 0+28, 0+7 og placebo). • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? • Ikke spesifisert. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? • Gruppene ble fullt likt etter vaksinasjon/placebo. Alle ble fulgt opp etter 28 dager etter vaksinasjon og for lengden av studien. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) • Deltakerne ble gjort rede for på slutten av studien. • Hva er resultatene? Presisjon? • Det er best antistoffrespons og høyest andel responders med IMVAMUNE ved å vaksinere dag 0 og en sekundær boosterdose på dag 28. • Kan resultatene overføres til praksis? • Resultatene kan overføres til praksis. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? • Ja, ved et potensielt angrep med kopper vil det være hensiktsmessig å følge en vaksinasjonsplan som gir best mulig effekt og som

	<p>gruppe 0+7 ikke var dårligere enn gruppe 0+28 titrer med en 2-folds margin basert på en ensidig test med en type 1 feilrate på 2.5%.</p> <p>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Viktige konfunderende faktorer</p> <p>Statistiske metoder Immunrespons ble oppsummert ved å regne ut forskjellen i log₂ GMT mellom gruppen 0+7 og gruppen 0+28 og deres assosierte tosidede 95% konfidensintervall. Hvis den øvre grensen av 95% CI var mindre enn 1, så ble gruppe 0+7 ansett som ikke dårligere til gruppe 0+28. Forskjellen i proporsjoner av subjekter som var ansett som positive var besluttet langs et 95% CI; det var dog ikke definert noe margin i protokollen for å evaluere hva «ikke dårligere», dermed var beregningene bare for å komme med en grad av signifikans og korrespondans med konklusjonene basert på GMT. Hvert assay ble analysert som en binær variabel ved å bruke resultatene fra assayet direkte (positiv/negativ). Utfallene ble oppsummert ved å bruke responsrater og deres eksakte 95% konfidensintervall og sammenlignet med Chi-square test (eller Fisher's exact eller Fisher-Freeman-Halton) test mellom de to gruppene. Utfallene ble oppsummert ved å bruke GMTs og deres 95% konfidensintervall eller gj.snitt og sammenlignet med t-test eller Wilcoxon rank sum test mellom de to gruppene.</p>		<p>samtidig tolereres godt blant befolkningen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annen litteratur som styrker resultatene? • Dette er den første kliniske studien som evaluerer efficacy til et komprimert vaksinasjonsprogram for en ikke-replikerende vacciniavirus, i dette tilfellet Bavarian Nordic sin IMVAMUNE. <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <p>-styrke Forfatterne beskriver at det ble brukt to forskjellige antigen for å sammenligne antistoffresultatene til vaksinen, altså en kommersiell tilgjengelig antigen og vaksineantigen. Til tross for dette var resultatene like.</p> <p>-svakhet Forfatterne påpeker at den faktiske beskyttende titeren av MVA antistoffer (modifisert vaccinia ankara) hos mennesker ikke er fullstendig kjent, efficacy testing baserer seg stort sett på studier med dyremodeller.</p>
--	---	--	--

Referanse: Ligon BL. Special article: Smallpox: Its history and reemergence as a weapon of biological warfare. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 2001;12(1):71-80.			Studiedesign: <u>Artikkel/editorial</u>
			Grade - kvalitet III
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Presentere historien til kopper hvor individene som bekjempet sykdommen vektlegges, samtidig som nyere tids utvikling tas opp i relasjon til biologisk krigføring.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Kopper utgjør en distinkt fare for alle på verdensbasis. Muligheten for et biologisk angrep med kopper er reell, og i like stor grad potensielle terroristaktiviteter. Ved et potensielt angrep på USA, vil medisinsk personell være førstelinjeforsvar, og dermed bør disse være opplært i diagnostikk og hvordan respondere på et kopperutbrudd hvis det skulle skje.</p> <p>Land</p> <p>USA</p> <p>Ar data innsamling</p> <p>Ingen data innsamlet</p>	<p>Ikke definert noen form for metodedel angående innsamling av artikler eller referanser som er brukt som litteratur i artikkelen. Det er ikke gjort noen innsamling av data.</p>	<p>Hovedfunn</p> <p>Det russiske militæret hadde 20 tonn levende koppevirus på diverse militærbaser spredt over hele <u>russland</u>. Ifølge Dr Ken Alibekov, sjefen for biovåpenprogrammet i den tidligere Sovjetunionen, hevder at ved en <u>potensiell</u> tredje verdenskrig så hadde viruset blitt armert på interkontinentale missiler med store amerikanske byer som hovedmål. Nyere bevis peker også på at en rekke andre nasjoner enn USA og Russland besitter viruset; Kina, Nord-Korea, Pakistan, Irak og Iran har viruset lagret uoffisielt.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Formålet er klart formulert. <u>Svakeheter</u> ved artikkelen er at det presenteres en rekke påstander i artikkelen som nødvendigvis ikke har tilstrekkelig kilder, spesielt når det kommer til hvorvidt andre nasjoner enn USA og Russland faktisk besitter viruset. Temaet som tas opp i artikkelen er iboende politisk, og det vil være mye hemmelighold ved slik etterretning.</p> <p>Resten av artikkelen har referanser bak påstander som presenteres. Det er også et vidt spekter av informasjon rundt kopper, helt fra oldtiden til nyere tids utvikling med de <u>utfordringene</u> variola som biologisk våpen utgjør.</p> <p>Grunnet artikkelens utforming og design, er det vanskelig å korrekt grade artikkelen i henhold til UiT sine GRADE-skjemaer.</p>

