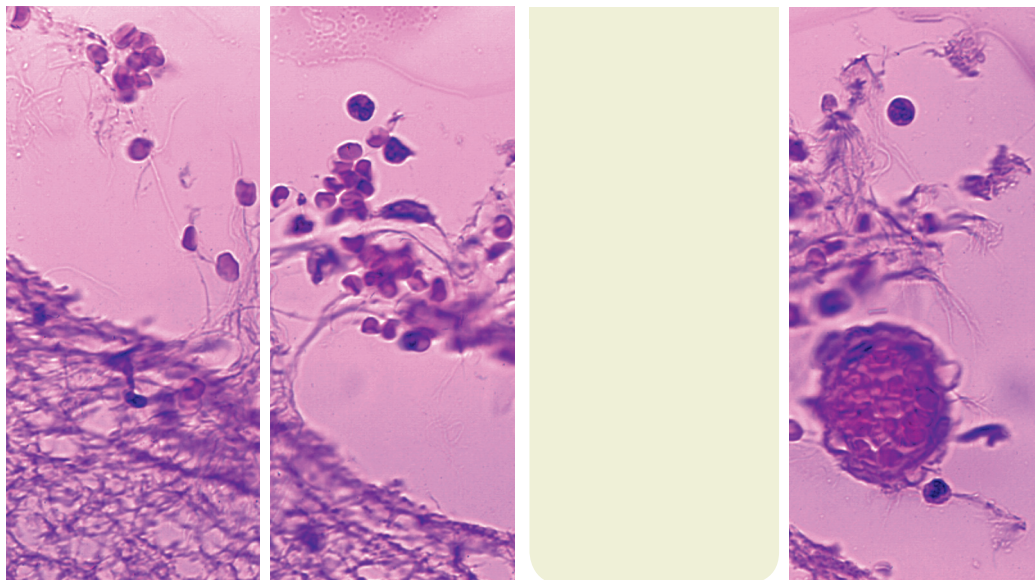


2014



Anbefalinger for bruk av anthraxvaksine

Venelina Kostova
Fredrik W. Andersen
Hans Blystad
Per Sandven
Martin Steinbakk
Jann Storsæter

Anbefalinger for bruk av anthraxvaksine

Venelina Kostova
Fredrik W. Andersen
Hans Blystad
Per Sandven
Martin Steinbakk
Jann Storsæter

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Divisjon for smittevern
April 2014

Tittel:

Anbefalinger for bruk av anthraxvaksine

Forfattere:

Venelina Kostova
Fredrik W. Andersen
Hans Blystad
Per Sandven
Martin Steinbakk
Jann Storsæter

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Søymer

Layout omslag:

Unni Harsten

Opplag: 100

Foto omslag:

CDC/Dr. Marshall Fox

ISBN trykt utgave 978-82-8082-614-5

ISBN elektronisk utgave 978-82-8082-615-2

Innhold

Innhold	3
Sammendrag og konklusjon	5
Innledning	6
Generelt om anthrax	7
Anthrax hos mennesker	8
Epidemiologi	8
Smittemåte / inkubasjonstid	8
Symptomer	9
Overvåkning og meldingsplikt for mennesker	10
Anthrax hos dyr	10
Forekomst	10
Symptomer	10
Diagnostikk	10
Behandling	10
Dyregraver	11
Overvåkning og meldingsplikt for dyr	11
Diagnostikk	12
Virulensfaktorer	12
Prøvemateriale	12
Forsendelse	12
Mikrobiologisk diagnostikk	13
Mikroskopi	13
Dyrkning	13
Referanselaboratoriet	13
Behandling	13
Anthraxvaksiner	14
Miltbrann adsorbert vaksine (AVA)	14
Anthrax precipitert vaksine (AVP)	14
Effekt av vaksinasjon og varighet av beskyttelsen ved bruk av AVA og APV vaksiner	15
Preeksposisjonell vaksine	15
Sikkerhet og bivirkninger	15
Andre lands anbefalinger	16
Preeksponeringsprofylakse	16
Vaksine brukt preeksposisjonelt	17
Posteksponeringprofylakse	17
Vaksine brukt posteksposisjonelt	18

Eksempler på sannsynlige scenarier hvor posteksposisjonell profylakse med vaksine er indisert	18
Referanser	20

Sammendrag og konklusjon

Bacillus anthracis er en sporedannende gram-positive stavbakterie som kan forårsake alvorlig sykdom hos mennesker (miltbrann). Sporene er svært levedyktig og kan ligge inaktive i jordsmonnet i flere tiår for så å utløse sykdom ved kontakt med dyr eller mennesker. Bakterien er klassifisert i smitterisikogruppe 3 og regnes å være et aktuelt agens for bruk i terrrorsammenheng.

Sykdommen er fortsatt enzootisk i enkelte afrikanske og asiatiske land, foruten i flere områder i Øst-Europa, Australia og Amerika. Miltbrann (anthrax) har vært en svært sjelden sykdom i Norge. I 1967 var det et tilfelle av sannsynlig hudmiltbrann hos en veterinær og i 2000 hos en injiserende stoffmisbruker.

En engelskprodusert vaksine er lagerført ved Folkehelseinstituttet. Vaksinen kan gis for å beskytte personer som er særlig utsatt for smitte (preeksponeeringprofylakse) eller etter sannsynlig eksponering (posteksponeeringprofylakse). Vaksinen er godkjent av engelske legemiddelmyndigheter, men i Norge kan vaksinen kun utleveres etter spesielt godkjenningsfritak.

Konklusjon

Basert på rådende epidemiologiske forhold i Norge har arbeidsgruppen kommet frem til følgende anbefaling når det gjelder bruk av vaksinen:

Preeksponeeringprofylakse: Vaksine anbefales ikke for noen grupper av befolkningen.

Posteksponeeringprofylakse: Ved eksponering for anthraxsporer er antibiotikaprofylakse alltid indisert. Behandlingen skal normalt pågå i 60 dager. Begrunnelsen for langvarig behandling er at antibiotika har liten effekt på bakteriesporer. Vaksinerer etter eksponering reduserer risikoen for at det oppstår infeksjon etter avsluttet antibiotikabehandling. Ved sikker/sannsynlig eksponering for anthraxsporer kan vaksine i tillegg være indisert etter individuell vurdering. Denne vurderingen bør gjøres av smittevernlegen i kommunen eller i helseforetaket i samarbeid med Folkehelseinstituttet.

Arbeidsgruppen anbefaler at kostnader for vaksine gitt posteksponeering dekket av Folketrygdens § 4.3.

Innledning

Gruppens mandat, sammensetning og arbeidsform

I 2013 ble en arbeidsgruppe nedsatt av sykdomsprogrammet «Sjeldne infeksjoner og biologiske trusler» ved Folkehelseinstituttet. Gruppens mandat har vært å gi en oversikt over miltbrann hos mennesker og dyr, overvåkning, diagnostikk og behandling og informasjon om tilgjengelige vaksiner. Gruppen skal utarbeide en anbefaling for bruk av anthraxvaksine i Norge.

Arbeidsgruppens mandat inkluderte ikke:

- Økonomisk kost/nytte ved bruk av anthraxvaksine i Norge
- Betalingsordninger for vaksine
- Bruk av anthraxvaksine til militær personell og krisearbeidere i utlandet
- Dekontaminering av eksponerte personer og områder
- Bruk av spesifikt anthrax immunoglobulin ved behandling eller posteksposisjonelt.

Arbeidsgruppen har bestått av medlemmer fra Folkehelseinstituttet med kompetanse innenfor feltene vaksinasjon, mikrobiologi, veterinærmedisin og infeksjonsovervåkning:

Venelina Kostova, overlege, Avdeling for vaksine (leder)

Fredrik W. Andersen, veterinær, Avdeling for infeksjonsovervåking

Hans Blystad, overlege, Avdeling for infeksjonsovervåking

Per Sandven, overlege, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Martin Steinbakk, overlege, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Jann Storsæter, overlege, Avdeling for vaksine

Det har vært avholdt syv møter i løpet av 2013. I tillegg har det vært drøftinger per e-post. Vurderingene i rapporten er i hovedsak basert på:

- Tilgjengelig informasjon om miltbrannepidemiologi i Norge, basert på data fra Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og overvåkingen av dyresykdommer
- Ikke-systematisk litteratursøk i PubMed, Medline og Google Scholar om risikogrupper for anthraxsykdom og om sikkerhet og effekt av bruk av anthraxvaksine hos mennesker
- Tilgjengelig produktinformasjon om vaksinene
- Andre lands anbefalinger
- Aktuelle lovverk

Arbeidsgruppens medlemmer erklærer ingen interessekonflikter.

Generelt om anthrax

Anthrax (også kalt miltbrann) er en bakteriell zoonose som forårsakes av den sporedannende gram-positive staven, *Bacillus anthracis*. Sporene er svært levedyktige og kan ligge inaktive i jordsmonnet i flere tiår for så å utløse sykdom ved kontakt med mennesker eller dyr.

Sykdommen forekommer primært hos større planteetere, husdyr som storfe, sau og hest, men også hos ville dyr. Tilstanden var en av de fremste årsakene til ukontrollert død blant planteetere som storfe, sau, geit, hest og gris før effektiv dyrevaksine og antibiotika ble tilgjengelig mot midten av 1900-tallet. Sykdommen er fortsatt enzootisk i enkelte afrikanske og asiatiske land, foruten i flere områder i Øst-Europa, Australia og Amerika.

Anthrax hos mennesker

Epidemiologi

Insidensen av anthrax har blitt kraftig redusert i alle utviklede land siden 1950-tallet pga. adekvat veterinærkontroll. Utbrudd av anthrax hos dyr forekommer fortsatt i Syd- og Sentral-Amerika, sydøstlige Europa, Midtøsten, Asia, samt i Afrika. Den seneste store epidemien med human anthrax forekom i Zimbabwe 1978-1980 og omfattet nesten 10 000 pasienter, med en mortalitet på 1,5 % (1). I 2010 var det et utbrudd i Bangladesh med 104 tilfeller hos dyr og 607 assosierte tilfeller med hudanthrax hos mennesker (2).

Anthrax har aldri vært en vanlig sykdom, men tidlig i den industrielle epoken kunne man se at mennesker som arbeidet med dyreprodukter var utsatt for smitte, spesielt gjaldt det folk som arbeidet med ull, skinn, benmel samt slakteriavfall (3). I fabrikkhallene kunne det oppstå infeksjose aerosoler, og derfor ble inhalasjonsanthrax vanligere enn før (4).

Anthrax er i dag en sjelden forekommende sykdom blant mennesker i høyinntektsland. I 2009-2010 var det et miltbrannutbrudd blant misbrukere i Skottland med 119 tilfeller, hvorav 47 var bekreftede tilfeller og 14 dødsfall. Det var i dette utbruddet også fem tilfeller blant misbrukere i England og to tilfeller i Tyskland. I 2012 var det et nytt utbrudd blant heroinmisbrukere i fire europeiske land, deriblant Danmark med 14 rapporterte tilfeller (5, 6). Det er internasjonalt også rapportert enkelte tilfeller av inhalasjonsmiltbrann hos personer som har laget trommer med importert dyrehud fra endemiske land (7).

Person-til-person-smitte av anthrax forekommer svært sjelden. Man kan trygt si at risikoen er svært lav, forutsatt at gjeldende rutiner blir opprettholdt på sykehusene, ved obduksjoner og ved politiarbeid. Dersom diagnosen ikke har vært stilt i tide, kan det foreligge risiko for aksidentell smitte til helsearbeidere fra død eller levende pasient.

Humane tilfeller er nå svært uvanlige i Norge. I tiden fra 1889 til 1939 (før antibiotika var tilgjengelig) ble det beskrevet over 100 tilfeller med en dødelighet på bare vel 10 %. Dette skyldtes at de fleste tilfellene var hudinfeksjoner som går over av seg selv også uten behandling. De siste tiårene har miltbrann vært en svært sjelden sykdom i Norge. Sannsynlig hudmiltbrann pådratt ved håndtering av tilfelle hos storfe forekom hos en veterinær i 1967. Det første kjente sikre tilfellet i verden av systemisk miltbrann overført gjennom injiserende stoffmisbruk ble diagnostisert i Oslo i 2000 (8).

Bakterien har et potensiale som et biologisk stridsmiddel ved å spre smitte til dyr og ved luftspredning blant mennesker i en krigs- eller terrorituasjon. Ingen krigførende land – bortsett fra Japan under andre verdenskrig – har tatt i bruk *Bacillus anthracis* for bevisst å skade mennesker, men i mange land har man bygd opp lager av våpenutviklede anthraxsporer, der de naturlige bakteriesporene er manipulert med slik at de kan trenge dypt ned i lungene i aerosolform. En alvorlig ulykke skjedde i Sverdlovsk, Sovjet i 1979, der sporer ble sluppet ut av et militært laboratorium og drepte 66 mennesker som levde innen fire kilometer medvinds fra laboratoriet. Dyr er mer følsomme enn mennesker, og omkring Sverdlovsk forekom dødsfall hos dyr hele 50 km fra utslippet (9). Et verstefallscenario anslår at man kan drepe 95 000 mennesker dersom man slipper løs 50 kg av våpenutviklede anthrax-sporer fra luften langs en 2 kilometers linje utenfor en by på en halv million innbyggere (9). I USA 2001 ble det av ukjente sendt ut såkalt ”miltbrannbrev” med pulver som inneholdt miltbrannsporer. Totalt ble 22 syke og fem av disse døde etter å ha inhalert miltbrannsporer (10).

Smittemåte / inkubasjonstid

Bakteriesporene overlever svært lenge i jordsmonn. Muligens kan de formere seg i jord. Ved oppvirkning av støv med sporer fra huder eller hår kan sporer komme ut i lufta og inhaleres til

lungene av personer like i nærheten. Ved spesielle forhold som eksplosjoner eller utslipp til luft kan miltbrannsporger gi luftbåren smitte- som ved Sverdlovsk-utbruddet i 1979. Begge de siste situasjonene gir lungeanthrax. Injeksjon av sporeholdig materiale i bløtvev kan gi injeksjonsmiltbrann. Smitte mellom mennesker er aldri dokumentert. Mennesker smittes hovedsakelig gjennom direkte kontakt med kontaminert bein, hud, dyrehår/ull eller dyreskrotter/kjøtt. Inntak av kjøtt fra dyr som har hatt miltbrann kan gi alimentær miltbrann.

Inkubasjonstiden er vanligvis 2-5 dager ved hud- og lungemiltbrann og 3-7 dager ved alimentær form. Dersom antibiotikaproylaksse igangsettes kan inkubasjonstiden bli forlenget, fordi antibiotika bare virker på vegetative bakterier, ikke på sporer.

Symptomer

Human sykdom kan være kutan, gastrointestinal (eller orofaryngeal), injeksjonsanthrax eller pulmonal. Alle sykdomsbildene reflekterer smittestoffets inngangsport. Hudmiltbrann gir få allmennsymptomer, unntatt de få tilfellene der disseminering skjer. De andre formene har et raskt forløp med generelle influensalignende symptomer som hurtig utvikles til septikemi, svær toksemi, koagulasjonsforstyrrelser sjokk, multiorgansvikt og evt. hemoragisk meningitt.

- *Hudmiltbrann* (sibirisk sår): Direkte kontakt med kontaminert materiale med mindre sår og defekter i hud kan forårsake hudmiltbrann. Ved kutan sykdom oppstår en lett kløende papel med utvikling av smertefri vesikkel som går over til den karakteristiske svarte, nekrotiske skorpen. Satelittvesikler kan oppstå. Det er ikke puss, unntatt dersom lesjonen sekundærinfiseres med stafylokokker og liknende. Typisk er ulike grader av omgivende ødem (pga ødemtoksinet) – mest i hudområder med løs underhud. Lesjonene sitter i eksponerte hudpartier, oftest hender, armer, ansikt. De aller fleste hudinfeksjonene forløper uten videre utvikling til alvorlig sykdom og tørker inn etter 1-3 uker. Det advares mot manipulasjon av og særlig skjæring i huden, fordi det kan føre til rask disseminasjon.
- *Injeksjonsanthrax*: Siden 2000 er det i Europa rapport tilfeller av miltbrann blant injiserende heroinmisbrukere. Sykdomsbilde kan variere, vanligst er massivt hudødem og nekrotiserende fasciit med systemisk spredning. Flere tilfeller av subaraknoidal og intrakarial blødning er beskrevet. Denne sykdomsformen gir vanligvis høy dødelighet.
- *Gastrointestinal eller orofaryngeal miltbrann*: Ved inntak av kontaminert føde kan alimentær, intestinal (eller orofaryngeal) miltbrann utvikles – med uspesifikke lokale symptomer og oftest raskt påfølgende disseminering og svær toksemi/septikemi.
- *Lungemiltbrann*: Ved inhalasjon av støv fra sporekontaminert materiale kommer sporer ned i alveolene. Derfra føres de til mediastinale lymfeknuter der de germinerer og lager en hemoragisk ødematøs mediastinit (breddeøkning på thoraxbilde). Dette fører til alvorlig disseminert sykdom. Lungeaffeksjonen er tidlig i forløpet påfallende liten, men hemoragisk pleuraekssudat kommer ofte etter hvert.
- *Systemisk spredning*: Alle utgangspunkt kan føre til disseminert sykdom. Ved disseminasjon vil bakteriemi og sepsis med betydelig toksemi utvikles raskt fra alle inngangsporter. Blødningstendens ses. Alle formene kan spres systemisk til miltbrannmeningitt som også oftest er hemoragisk. Høy letalitet forekommer ved alle sykdomsformene med unntak av de lokaliserte, mildt forløpende hudinfeksjonene.

Overvåkning og meldingsplikt for mennesker

Anthrax er meldingspliktig til MSIS som en gruppe A-sykdom. Kriterier for melding er et klinisk forenlig tilfelle med epidemiologisk tilknytning eller laboratoriepåvisning av *Bacillus anthracis* i klinisk prøvemateriale ved

- isolering eller
- nukleinsyreundersøkelse

I tillegg skal lege, sykepleier, jordmor eller helsesøster som mistenker eller påviser et tilfelle umiddelbart melde fra til kommuneoverlegen, som videre skal varsle fylkesmannen og Folkehelseinstituttet. Dersom kommuneoverlegen ikke når, varsles Folkehelseinstituttets døgnåpne Smittevernkvartett tlf. 21 07 63 48 direkte (det til enhver tid gjeldende telefonnummer finnes på www.fhi.no under «Beredskapstelefoner»). Ved utbrudd, ved mistanke om smitte fra dyr eller dyreprodukter og ved mistanke om overlagt spredning skal det umiddelbart varsles til kommuneoverlege, Folkehelseinstituttet og andre instanser.

Anthrax hos dyr

Forekomst

Anthrax hos dyr affiserer hovedsakelig drøvtyggere. I første halvdel av 1900-tallet var det flere utbrudd av miltbrann blant husdyr i Norge. Det siste tilfellet er registrert i 1993 (11).

Symptomer

Bakterien smitter ikke direkte fra dyr til dyr. Smitte skjer ved at sporer tas opp via fôr, inhaleres gjennom luft eller via sår i huden. Kadaver etter dyr som har dødd av miltbrann er sannsynligvis den viktigste smitekilden, men sporer kan også overleve lang tid i jorda. Det er også rapportert at sporer kan spres ved hjelp av blodsugende insekter (11-13).

Sykdommen har en inkubasjonstid fra 1 til 5 døgn hos sau og storfe. Forløpet er hyperakutt til akutt med en varighet fra få timer til 3 døgn. Enkelte dyr dør uten forutgående symptomer, mens andre kan ha høy feber, muskelskjelvinger og pustevansker. Drektige dyr kan abortere og lakterende dyr får ofte fall i melkeproduksjonen. Slimhinnene blir hyperemiske og det kan observeres blod i avføring og urin. Hos døde dyr ses ofte mørkt, tjæreaktig, ikke koagulert blod fra naturlige kroppsåpninger (11, 13).

Diagnostikk

Ved mistanke om miltbrann skal det tas blodprøve fra en overfladisk vene. Blodprøven sendes til Veterinærinstituttet som er nasjonalt referanselaboratorium for miltbrann. Diagnosen stilles på grunnlag av mikroskopi og bakteriologisk dyrkning. Blodutstryk farges med polykrommetylenblått. Ved positivt funn ses typiske stavbakterier med rosa kapsel (11).

Behandling

Det er ingen behandling av sykdommen hos dyr. I dag er miltbrann klassifisert som en gruppe A sykdom for dyr i Norge. Dette innebærer at sykdommen per definisjon ikke finnes i landet og at det er strenge tiltak for å forhindre introduksjon og spredning av sykdommen blant dyr i Norge.

Ved mistanke om tilfeller av miltbrann hos dyr har enhver plikt til å rapportere til Mattilsynet i følge Forskrift om bekjempelse av dyresykdommer og Forskrift om instruksjoner for A-, B- og C-sykdommer (14, 15). I tillegg til de generelle bestemmelsene om bekjempelse av smittsomme dyresykdommer er det utarbeidet spesifikke retningslinjer for miltbrann (16). Disse

retningslinjene omfatter blant annet tiltak i den affiserte besetningen som; isolasjon av alle dyr, brenning av kadaver etter spesifisert metode, destruksjon av gjødsel, strø og melk, og kontroll av all trafikk inn og ut av besetningen. I tillegg rettes det en del tiltak mot nærliggende besetninger og kontaktbesetninger for å hindre spredning av smitte.

Vaksinasjon mot dyresykdommer klassifisert i gruppe A, slik som miltbrann, er generelt forbudt på grunn av risiko for utilsiktet spredning av smittestoff. Det er allikevel mulig å gjøre unntak fra det generelle forbudet ved utbrudd av miltbrann hos dyr. I slike tilfeller vil vaksinasjon av mottagelige arter i området nærmest den affiserte besetningen, risikozonen, vurderes.

Dyregraver

I første halvdel av 1900-tallet var det vanlig å grave ned dyrekadaver etter miltbrannstilfeller. Slike dyregraver kan inneholde miltbrannsporer som har overlevd 50-70 år. I Sverige er det rapportert om tilfeller i 1981, 2008 og 2011 der dyr har blitt smittet etter at gamle dyregraver har blitt åpnet (17).

Overvåkning og meldingsplikt for dyr

Når det gjelder husdyr, vil dyreeier og veterinær sannsynligvis fange opp tilfeller med mistanke om miltbrann. De angitte bestemmelsene gir spesifikke instruksjoner om tiltak for å begrense smittespredning allerede ved mistanke om sykdom. Når det gjelder ville dyr er det ikke noe spesifikt overvåkningssystem for miltbrann. Mistanke om sykdom må fattes av privatpersoner som kommer over dyrekadaver i naturen. Videre må slik mistanke varsles Mattilsynet, som i sin tur kommer og tar prøver dersom mistanken om miltbrann ansees som reell.

Diagnostikk

Virulensfaktorer

B. anthracis, *B. cereus*, *B. thuringiensis* og *B. mycoides* er genetisk svært nærstående og kalles ofte *B. cereus*-gruppen (18). *B. anthracis* og *B. cereus* har identisk 16S rRNA sekvenser og bare to forskjeller i 23S rRNA sekvensene. Man kunne derfor være fristet til å klassifisere dem som samme art.

B. anthracis skiller seg imidlertid fra *B. cereus* ved at bakterien arten har to plasmider med viktige virulensgener:

- Plasmidet pX02 (95,3 kbp):
Kapselgenene capB, capC, capA. Koder for en antifagocytær polyglutamyl-kapsel.
- Plasmidet pX01 (185kbp):
protektivt antigen - ”protective antigen” (PA)
letal faktor - ”lethal factor” (LF)
ødem faktor - ”edema factor” (EF)

Hver for seg er disse komponentene inaktive. Undersøkelser for 50-60 år siden viste at ødem toksin som består av PA kombinert med EF forårsaker lokalt ødem i huden hos forsøksdyr. ”Lethal” toksin som består av det samme PA kombinert med LF forårsaket høy dødelighet hos forsøksdyr. En kombinasjon av alle tre ga høyest dødelighet hos dyr. Nyere undersøkelser har vist at de to toksinene har en rekke forskjellige effekter (19). Produksjon av toksiner og kapsel starter når CO₂ nivået øker (20).

B. anthracis er ifølge forskrift klassifisert i smitterisikogruppe 3 (21).

Prøvemateriale

Hva som er relevante humane prøver bestemmes av det kliniske bildet og stadiet av sykdommen. Mistanke om diagnose ved påvisning av gram positive stavbakterier i:

- Blod til blodkultur
- Spinalvæske
- Neseprøve og halsprøve
- Vevsprøve (evt. penselprøve)
- Luftveisprøver (aspirat, pleuravæske, ekspektorat)
- Serum

Forsendelse

Regelverk for transport av biologisk materiale må overholdes på vanlig måte (22).

Prøver fra pasienter:

- Kategori B (UN3373)
- *B. anthracis* kultur: Kategori A (UN2814)

Mikrobiologisk diagnostikk

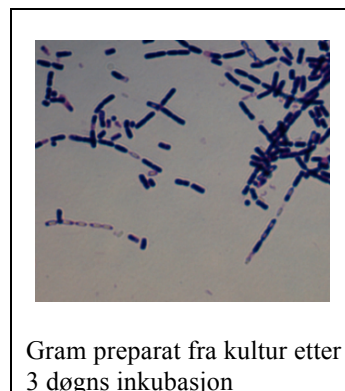
Det vil sannsynligvis være relativt enkelt å påvise *B. anthracis* både ved direkte mikroskopi og dyrkning fra pasienter med anthrax. Fra miljøprøver kan dette være langt vanskeligere siden antall *B. anthracis* vil være langt mindre og det er fare for overvekst av andre bakteriearter (23).

Mikroskopi

Stor Gram positiv stavbakterie 1-1.5 X 3-5µm.

Direkte Gram preparat: Korte kjeder med 2- 4 celler. Bakteriens kapsel kan sees som en oppklaring rundt cellene (evt. kan man lage et tusjpreparat). I direkte preparat vil man vanligvis ikke se sporer siden CO₂-nivåer i vev hindrer sporulering.

Preparat fra kultur: Ofte lange kjeder av celler. *B. anthracis* danner sentrale eller subterminale sporer (1 x 1.5 µm) uten videre svelling av cellen. Sporer kan vanligvis påvises etter 48 timer, men kan også komme raskere (24 timer). Lang inkuberingstid (5-6 dager) kan av og til være nødvendig (23). Celler fra blodagar er vanligvis ikke kapselkledde selv om kulturen har vært inkubert i CO₂. Dyrkning på spesialmedium (bikarbonat-agar) er nødvendig for å påvise kapsel.



Dyrkning

B. anthracis vokser godt på mange vanlige rutinemedier som blod- og sjokoladeagar. Selektive medier kan være nødvendig for å påvise *B. anthracis* fra miljøprøver eller pasientprøver med mye annen bakterieflora. Blodkultur skal anlegges ved minste mistanke om disseminert sykdom.

Referanselaboratoriet

Ved mistanke om miltbrann bør referanselaboratoriet på FHI (Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi) kontaktes på vakttelefon 952 14 993 med sikte på å få avklart situasjonen så raskt som mulig. Det til enhver tid gjeldende telefonnummer finnes på www.fhi.no under «Beredskapstelefoner».

Det er etablert real-time PCR for rask påvisning og identifikasjon av *B. anthracis* (både fra kultur og prøvemateriale).

Normalt vil et foreløpig prøvesvar foreligge i løpet av få timer.

Behandling

Ved manifest sykdom gis intravenøs behandling med ciprofloksacin eller doksisyklin (24).

Miltbrann er i smittevernloven definert som en allmennfaglig smittsom sykdom. Folketrygden yter full godtgjørelse av utgifter til legehjelp ved undersøkelse, behandling og kontroll for allmennfaglige smittsomme sykdommer, dvs. pasienten skal ikke betale egenandel. I tillegg dekker folketrygden utgifter til antiinfektive legemidler til behandling og til forebygging hos personer som etter en faglig vurdering antas å være i en særlig fare for å bli smittet i Norge (blåreseptforskriften § 4. 1).

Anthraxvaksiner

Den første vaksinen mot miltbrann ble utviklet av Louis Pasteur i 1887. I dag finnes på verdensbasis både levende og drepte vaksiner mot miltbrann beregnet på mennesker. Disse har forskjellig virkemekanisme og kvalitet.

Både Russland og Kina har siden 1950-tallet brukt den levende svekkede Sterne stammen av *B. anthracis* for sine vaksiner. Disse vaksinerne gis i forskjellige vaksinasjonsregimer gjennom skarifikasjon eller subkutant (s.c.). Det finnes data som viser at disse vaksiner kan gi alvorlige bivirkninger og derfor har de begrenset bruk hos friske voksne i dag.

Miltbrann adsorbent vaksine (AVA)

Første acellulære anthraxvaksine ble utviklet i 1954. Dette produktet ble senere modifisert og kjent som miltbrann adsorbent vaksine (AVA), som er eneste vaksinen som er godkjent for bruk i USA nå. AVA består av *B. anthracis* V770-NP1-R. Ingen levende bakterier er til stede i vaksinen. Produktet markedsføres som BioThrax® fra Emergent BioSolutions.

I dag (2013) anbefales 5 doser á 0,5 ml AVA vaksine intramuskulært (0 uke, 4 uker, 6 mnd., 12 mnd. og 18 mnd.) for beskyttelse mot sykdommen (preeksporeringsprofylakse). Vaksinasjon er kontraindisert ved bekreftet anafylaktisk reaksjon på tidligere dose, kjent allergi mot innholdsstoff i vaksinen og gjennomgått sykdom.

Ryan og medarbeidere fant litt høyere forekomst av fødselsskader hos gravide kvinner vaksinert i første trimester (25), men kunnskapen om mulig risiko for fosterskade er allikevel begrenset ved bruk av denne vaksinen. Til gravide skal vaksinen bare gis etter en nøye nytte/risikovurdering.

Denne vaksinen har aldri vært tilgjengelig i Norge.

Anthrax precipitert vaksine (AVP)

Det er utviklet en anthrax precipitert vaksine (AVP) i Storbritannia fra PHE Porton. Vaksinen består av cellefritt filtrat av ikke kapselbærende svekket *B. anthracis* (Sterne strain 34F2) som er adsorbent til aluminium potassium sulphate. AVP kan inneholde små mengder av tiomersal.

Basisvaksinasjon består av 4 doser á 0,5 ml intramuskulært (0,3,6 uker og 30 uker) som etterfølges av boosterdose hvert annet år (2014). Vaksinasjon er kontraindisert ved bekreftet anafylaktisk reaksjon på tidligere dose og kjent allergi mot innholdsstoff i vaksinen.

Systematiske studier av vaksinasjon under graviditet mangler. Anthrax precipitert vaksine (AVP) kan gis til gravide kvinner, hvis risikoen for anthraxsmitte er sikkert til stede. Miltbrann vaksiner kan gis også ved immunsuppresjon og HIV-infeksjon når det er klinisk indisert.

Vaksinen lagres ved +2 til +8 grader, og bør beskyttes mot lys.

Anthrax vaksiner (APV) har vært tilgjengelig i forskjellige perioder i Norge. Vaksinen er godkjent av engelske legemiddelmyndigheter, og er tilgjengelig i Norge på spesielt godkjenningfritak siden november 2012. Anthrax vaksiner har ATC-kode J07AC.

Effekt av vaksinasjon og varighet av beskyttelsen ved bruk av AVA og APV vaksiner

Preeksposisjonell vaksine

Den ideelle miltbrannvaksine gir langvarig beskyttelse innen kort tid (f.eks. senest etter 30 dager). En enkelt dose av dagens vaksiner gir ufullstendig beskyttelse. De fleste tilgjengelige vaksiner gir beskyttelse etter noen uker til noen måneder (6 -7 mnd) etter start av vaksinerings. Pittman og medarbeidere fant at en dose av AVA gir anti-PA IgG antistoffer hos 60 til 84 % av vaksinerte (26). Etter 3 til 6 doser oppnås beskyttelse hos de fleste vaksinerte.

Vaksineeffekten av AVA i en randomisert studie viste en beskyttelse på 93 % ved hudanthrax (27). Dokumentasjon på effekten av anthraxvaksine kommer hovedsakelig fra studier på dyr. Beskyttende nivå av PA antistoffer hos mennesker er ukjent, men i forskjellige dyrestudier bruker en forskjellige PA antistoff nivåer hos kaniner og aper (4). Det er imidlertid omdiskutert hvor gode og hvor representative de enkelte studiene er.

Beskyttende effekt av APV vaksine varierer med grunnlidelse og alder. Det foreligger ingen data angående effekten av denne vaksinen for personer i alder under 18 år og over 65 år. Allikevel kan APV vaksine gis til både barn og eldre når det er klinisk indisert.

Varigheten av immunitet induisert av vaksinerings er ikke fullstendig klarlagt. Der er ikke gjort studier for effektivitet av APV vaksine som brukes i Storbritannia, men det finnes en studie som sammenligner samtidig bruk av AVA og APV vaksine (27). Antistoffresponser har begrenset varighet og studier av antistoffrespons har vist at antistoffnivået faller over tid.

Studier som viser forebyggende effektivitet mot forskjellige former av anthrax finnes ikke. Bruk av APV vaksine viste i 1958 å være en effektiv måte å begrense et utbrudd av kutan miltbrann på en ullfabrikk (28). Dyremodeller tyder på at vaksinen beskytter mot inhalasjonsanthrax (29), men det er aldri bevist vaksineeffekt hos mennesker ved inhalasjonsanthrax.

Sikkerhet og bivirkninger

Sikkerheten til APV-vaksinen ble bedømt i en retrospektiv studie med 368 engelske militære som fikk vaksinen i 1998. Det var ingen barn under 17 år i gruppen, bare 14 var kvinner, og bare 16 var over 45 år. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert.

Det ble meldt 72 bivirkninger: halvparten - 36, var lokalreaksjoner. De andre bivirkningene var influensalignende sykdom - 11, feber - 4, allmenn sykdomsfølelse - 14, leddsmarter - 2, muskelsmerter - 3, magebesvær - 2, øvre luftveisinfeksjon og bihulebetennelse - 6, hodepine - 2 og parestesi - 1 (30).

Bivirkninger etter APV-vaksinen har også blitt undersøkt i en dansk studie i forbindelse med utsendelse av danske soldater, politi og sivile til Irak i 2003-4. Det danske forsvaret registrerte vaksinedata for 755 personer, hvorav 11 var kvinner. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert. I alt ble det registrert 405 bivirkninger hos 298 personer, og en tredjedel av bivirkningene var lokalreaksjoner - 135. De andre bivirkningene var influensa-lignende sykdom - 73, feber - 21, allmenn sykdomsfølelse og tretthet - 20, leddsmarter - 22, muskelsmerter - 6, magebesvær - 8, hodepine - 11, parestesi - 1 eller 2. Det var mindre rapporterte bivirkninger ved slutten av vaksineserien sammenlignet med begynnelsen (31).

I den engelske Green Book (kapittel 13) er det også angitt at urticaria kan forekomme etter vaksinasjon etter APV-vaksine (32).

Andre lands anbefalinger

Anbefalinger fra USA (1):

Population	Pre-event*	Postexposure prophylaxis (PEP)†
General public	Not recommended	Recommended
Special populations in the general public		
Pregnant women	Not recommended	Recommended
Breastfeeding women	Not recommended	Recommended
Children (aged <18 yrs)	Not recommended	Determined on an event-by-event basis
Medical professionals	Not recommended	Recommended
Populations at risk for occupational exposure		
Persons who handle animals or animal products	Not routinely recommended§	Recommended
Persons who perform certain types of laboratory work	Recommended¶	Based on pre-event vaccination status
Persons who work in postal facilities	Not recommended	Recommended
Military personnel	As recommended by the Department of Defense	As recommended by the Department of Defense
Persons involved in environmental investigations or remediation efforts	Recommended	Based on pre-event vaccination status
Persons involved in emergency response activities**	Not routinely recommended; may be offered on a voluntary basis under the direction of a comprehensive occupational health and safety program	Recommended

* Five 0.5-mL doses administered intramuscularly at 0 wks, 4 wks, 6 mos, 12 mos, and 18 mos; annual boosters are required to maintain immunity.
† Three 0.5-mL doses administered subcutaneously at 0, 2, and 4 wks after exposure to aerosolized *Bacillus anthracis* spores for persons who have not completed the pre-event vaccination schedule.
§ Recommended only if handling potentially infected animals in research settings or in areas with a high incidence of enzootic anthrax or when standards and restrictions are insufficient to prevent exposure to *B. anthracis* spores.
¶ Laboratorians who work 1) with high concentrations or pure cultures of *B. anthracis* spores, 2) with environmental samples associated with anthrax investigations, or 3) in spore-contaminated areas or other settings with exposure to aerosolized *B. anthracis* spores. Laboratorians who do not work in these settings are not recommended for pre-event vaccine.
** Persons involved in emergency response activities might include persons who work in police departments, fire departments, hazardous material units, and the National Guard, as well as other government responders. These persons might perform site investigations, respond to suspicious substance reports (also known as white powder incidents), and perform other related activities, such as evacuation procedures or other activities critical to the maintenance of infrastructure.

Det foreligger ikke publiserte anbefalinger for bruk av anthraxvaksine i andre nordiske land.

Preeksponeringsprofylakse

Risikogrupper

I moderne tid har anthrax blitt svært sjelden hos mennesker. Smitte mellom mennesker er ikke dokumentert bortsett fra enkelte tilfeller med hudanthrax etter direkte kontakt med sår (24). Egentlige risikogrupper er begrenset til et fåtall mennesker som regelmessig kan komme i kontakt med *B. anthracis* eller sporer.

En oversiktstabell over 263 tilfeller av human anthrax i USA for årene 1955-2010 er publisert i Plotkins lærebok i vaksinologi (4). Der oppgir forfatterne at 189 personer (72 %) hadde blitt smittet i sitt yrke (oftest ved arbeid med geiteskinn, ull, kjøtt, beinmel, samt ved produksjon av afrikanske trommer). I denne gruppen angir forfatterne også at en laboratoriearbeider hadde blitt smittet. Den nest største gruppen besto av 52 jordbruksarbeidere (20 %). Her dreide det seg oftest om hudanthrax, men om man spiser smittet kjøtt, kan det resultere i gastrointestinal og/eller oropharyngeal anthrax. Den minste gruppen bestod av 22 personer (6 %) som hadde jobbet med brev i USA og blitt utsatt for bioterror.

I tillegg har man de siste årene i Europa og også i USA sett noen tilfeller av injeksjonsanthrax hos stoffmisbrukere. Det finnes rigorøse regler for politifolk, pleiepersonell og obduserer som kan komme i kontakt med anthraxsmitte i sitt arbeid (33). Svenske myndigheter har utarbeidet råd for gravearbeid i nærheten av miltbranngraver. Ved bruk av gravemaskin krever man ingen spesiell beskyttelsesutrustning av føreren. Derimot fraråder man graving for hand uten beskyttelse (34).

Vaksine brukt preeksposisjonelt

Generelt anbefales ikke vaksine gitt preeksposisjonelt til barn under 18 år, gravide og ammende kvinner og personer over 65 år.

Tabell 1: Arbeidsgruppens anbefalinger om bruk av vaksine gitt preeksposisjonelt til utvalgte grupper

Personer med tilstander som teoretisk øker risikoen for anthrax	
• Hivinfeksjon / aids	Ikke anbefalt
• Primær eller medfødt immunsviktilstand, miltmangel, kreft	Ikke anbefalt
• Kronisk nyresykdom, hjerte- og lungesykdom	Ikke anbefalt
• Hjemløse og rusmisbrukere (unntatt alkoholikere)	Ikke anbefalt
• Transplantasjon (organ- og benmargstransplanterte)	Ikke anbefalt
• Tidligere gjennomgått anthrax	Ikke anbefalt
Sivile yrker som teoretisk har økt risiko for anthrax	
• Laboratoriepersonell (som jobber med høy konsentrasjon av sporer av <i>B.anthraxis</i>)	Ikke anbefalt rutinemessig
• Personer som jobber med dyr (veterinærer, jobb i zoologisk hage, slakteri, gårdsarbeidere)	Ikke anbefalt
• Personer som jobber med dyreprodukter (lær, melk, ull, tekstil, bein, talg, lim osv)	Ikke anbefalt
• Helsepersonell	Ikke anbefalt
• Personer som jobber i beredskapsgrupper	Ikke anbefalt
• Personer som jobber i posten	Ikke anbefalt

Posteksponeringprofylakse

Antibiotika brukt posteksposisjonelt

Ved mistenkt eksponering for miltbrann er antibiotikaprofylakse indisert. Ciprofloksacin eller doksisyklin kan brukes som profylakse. Den profylaktiske behandlingen skal normalt pågå i 60 dager, men kan seponeres dersom det senere viser seg at pasienten ikke var eksponert for miltbrannbakterien.

Tabell 2. Medikamentell profylakse etter mistenkt eller sikker eksponering (Kilde: Håndbok i NBC-medisin, Oslo universitetssykehus)

	Profylakse	Varighet
Voksne	Ciprofloxacilin 500 mg x 2 p.o. eller doxycyclin 100 mg x 2 p.o., eller (hvis sensitiv) amoxicillin 500 mg x 3 p.o.	60 dager. Revurder profylakse når svar på dyrkning/resistensbestemmelse foreligger.
Barn	Ciprofloxacilin* 15 mg/kg (opp til 500 mg) x 2 p.o. eller (> 8 år) doxycyclin* 2,2 mg/kg (opp til 100 mg) x 2 p.o., eller (hvis sensitiv) amoxicillin 25 mg/kg (opp til 500 mg) x 3 p.o.	60 dager. Revurder profylakse når svar på dyrkning/resistensbestemmelse foreligger.
Gravide	Samme behandling som voksne*.	

* Ved eksposisjon for sporer er risiko betydelig, og det er derfor indisert med medikamenter som ellers ikke brukes hos barn/gravide/ammende. Om mulig bør amming opphøre.

Vaksine brukt posteksposisjonelt

Det er begrenset erfaring og kunnskap om effekten av anthraxvaksine gitt etter eksponering hos mennesker. Dyremodeller tyder på at vaksinen beskytter mot inhalasjonsanthrax etter eksponering (29).

En enkelt dose etter eksposisjon gir ufullstendig beskyttelse hos vaksinerte. Det er grunn til å anta at en ønsket effekt vil inntre noen uker til noen måneder etter start av vaksinasjon. Vaksine har derfor begrenset effekt brukt som posteksposisjonell profylakse pga. kort inkubasjonstid for anthrax og raskt forløp av sykdommen. Ved eksponering for anthraxsporer bør derfor antibiotikaprofylakse straks igangsettes. Nyere dyrestudier viser at samtidig bruk av vaksine og antibiotika gir en betydelig økning i overlevelse sammenlignet med profylakse med antibiotika alene (1, 35).

Vaksinering etter eksposisjon reduserer risikoen for at det oppstår infeksjon etter avsluttet antibiotikabehandling. Etter en individuell vurdering kan man i sikre eksponeringstilfeller gi vaksine i tillegg til antibiotika.

Vaksine vil aldri kunne erstatte medikamentell postprofylakse etter eksponering.

Eksempler på sannsynlige scenarier hvor posteksposisjonell profylakse med vaksine er indisert

- *Tilfelle av mistenkt eller bekreftet miltbranntilfelle hos misbruker*
Mulig eksponerte er andre misbrukere som har hatt nær kontakt med den syke og har delt stoff. Vaksine kan være aktuelt som et tilleggstiltak etter igangsetting av antibiotikaprofylakse.
- *Tilfelle av mistenkt eller bekreftet miltbranntilfelle hos en person uten misbrukerbakgrunn, f.eks. personer som har håndtert hud og skinn*
Mulig eksponerte er andre personer i arbeidsmiljøet og andre miljøer som kan ha blitt eksponert for samme kilde. Vaksine kan være aktuelt som et tilleggstiltak etter igangsetting av antibiotikaprofylakse.
- *Eksponering for kjøtt i utlandet hvor det er påvist miltbrannutbrudd hos dyr.*
Mulige eksponerte er reisende som har oppholdt seg i det aktuelle utbruddsområdet. Tiltak er bruk av antibiotikaprofylakse. Vaksine er ikke indisert.
- *Utbrudd av miltbrann hos injiserende misbrukere i mange europeiske land.* Mulig eksponerte er heroinmisbrukere over hele landet. Tiltak vil hovedsakelig være informasjon om symptomer og forebygging i miljøene, og posteksponeringsprofylakse med antibiotika eller vaksine til store grupper er lite aktuelt.
- *Mulig positiv miltbrannprøve i en brevpulverprøve*
Mulig eksponerte kan være flere grupper som kan ha blitt eksponert for anthraxsporer, f.eks. ansatte på kontoret som har mottatt pulverbrev og personer som har håndtert prøven (ansatte i posten, polititjenestemenn, brannvesen o.l.). I slike situasjoner vil vaksine være aktuelt som et tilleggstiltak etter igangsetting av antibiotikaprofylakse.
- *Varslet tilfelle av mistenkt miltbranntilfelle hos flere personer hvor man ikke kan utelukke overlagt spredning (bioterror).* Mulig eksponerte vil være avhengig av situasjonen. Mest sannsynlig kan det dreie seg om en større gruppe eksponerte. Vaksine vil være aktuelt som et tilleggstiltak for en del av de mest eksponerte basert på en individuell vurdering.

- *Gammel dyremiltbranngrav åpnes*
Mulig eksponerte vil være de som jobber med gravearbeidet. Vaksine kan være aktuelt som et tilleggstiltak etter igangsetting av antibiotikaprofylakse.
- *Husdyr dør av miltbrann*
Mulig eksponerte vil være bonden og arbeidere på gården, praktiserende veterinær, personell fra Mattilsynet og personell som deltar i smittesanering. Eventuell trafikk av personer eller dyr fra gården før miltbranntilfellet ble bekreftet vil føre til risiko for flere eksponerte personer; besøkende på gården, melkebilsjåfør, dyretransportør, servicepersonell, personell ved slakteri som mottar dyr fra gården, personell på andre gårder som har mottatt dyr fra gården mm. Vaksine kan være aktuelt som et tilleggstiltak etter igangsetting av antibiotikaprofylakse.
- *Obduksjon av dyr og mennesker som dør av ukjent årsak*
Mulige eksponerte vil være personell som håndterer innsendt materiale og obdusent. Vaksine kan være aktuelt som et tilleggstiltak etter igangsetting av antibiotikaprofylakse.

Referanser

1. Wright JG, Quinn CP, Shadomy S, Messonnier N. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recommendations and reports: Centers for Disease Control. 2010 Jul 23;59(RR-6):1-30. PubMed PMID: 20651644. Epub 2010/07/24.
2. Fasanella A, Garofolo G, Hossain MJ, Shamsuddin M, Blackburn JK, Hugh-Jones M. Bangladesh anthrax outbreaks are probably caused by contaminated livestock feed. *Epidemiology and infection*. 2013 May;141(5):1021-8. PubMed PMID: 22814512.
3. Kissling E, Wattiau P, China B, Poncin M, Fretin D, Pirenne Y, et al. *B. anthracis* in a wool-processing factory: seroprevalence and occupational risk. *Epidemiology and infection*. 2012 May;140(5):879-86. PubMed PMID: 21835070.
4. Plotkin S OW. *Vaccines 5ed*. Philadelphia: WB Saunders and Company; 2008.
5. Grunow R, Klee SR, Beyer W, George M, Grunow D, Barduhn A, et al. Anthrax among heroin users in Europe possibly caused by same *Bacillus anthracis* strain since 2000. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2013;18(13). PubMed PMID: 23557972.
6. Russell L, Pedersen M, Jensen AV, Soes LM, Hansen AB. Two anthrax cases with soft tissue infection, severe oedema and sepsis in Danish heroin users. *BMC infectious diseases*. 2013 Sep 3;13(1):408. PubMed PMID: 24004900. Epub 2013/09/06.
7. Anaraki S, Addiman S, Nixon G, Krahe D, Ghosh R, Brooks T, et al. Investigations and control measures following a case of inhalation anthrax in East London in a drum maker and drummer, October 2008. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008 Dec 18;13(51). PubMed PMID: 19094916. Epub 2008/12/20.
8. Ringertz SH, Hoiby EA, Jensenius M, Maehlen J, Caugant DA, Myklebust A, et al. Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet*. 2000 Nov 4;356(9241):1574-5. PubMed PMID: 11075776.
9. Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, Eitzen EM, Jr. Biological warfare. A historical perspective. *JAMA : Journal of the American Medical Association*. 1997 Aug 6;278(5):412-7. PubMed PMID: 9244333.
10. From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related Anthrax--Connecticut, 2001. *JAMA : Journal of the American Medical Association*. 2002 Jan 2;287(1):34-5. PubMed PMID: 11797623. Epub 2002/01/19.
11. Fakta om: Miltbrann (Anthrax) Oslo: Veterinærinstituttet; 2012 [05.09.2013]. Available from: [http://www.vetinst.no/Faktabank/Alle-faktaark/Miltbrann-Anthrax/\(language\)/nor-NO](http://www.vetinst.no/Faktabank/Alle-faktaark/Miltbrann-Anthrax/(language)/nor-NO).
12. General disease information sheets: Anthrax, OIE nettsider: World Organisation for Animal Health (OIE); [05.09.2013]. Available from: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/Disease_cards/ANTHRAX-EN.pdf.
13. Beyer W, Turnbull PC. Anthrax in animals. *Molecular aspects of medicine*. 2009 Dec;30(6):481-9. PubMed PMID: 19723532.
14. Forskrift om bekjempelse av dyresykdommer: Lovdata; 2002 [05.09.2013]. Available from: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20020627-0732.html>.
15. Forskrift om instruks for A-, B- og C-sjukdommer (dyresjukdommer): Lovdata; 1990 [05.09.2013]. Available from: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19900205-0144.html>.
16. Retningslinjer for bekjempelse av miltbrann: Landbruks- og matdepartementet; 1995 [05.09.2013]. Available from: http://www.mattilsynet.no/om_mattilsynet/gjeldende_regelverk/veiledere/retningslinjer_for_bekjempelse_av_miltbrann.5490/BINARY/Retningslinjer%20for%20bekjempelse%20av%20miltbrann.

17. Sjukdomsrapporteringen 2011: Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA); 2012. Available from:
http://www.sva.se/upload/Redesign2011/Pdf/Om_SVA/publikationer/Sjukd_rapp2011_LOW.pdf.
18. Turnbull PC. Definitive identification of *Bacillus anthracis*--a review. Journal of applied microbiology. 1999 Aug;87(2):237-40. PubMed PMID: 10475956.
19. Martin GJaAMF. *Bacillus anthracis* (Anthrax). In: G. L. Mandell JEB, and R. Dolin, editor. Principles and practice of infectious diseases. 7 ed: Elsevier; 2009. p. 2715-25.
20. Chitlaru T, Altboum Z, Reuveny S, Shafferman A. Progress and novel strategies in vaccine development and treatment of anthrax. Immunological reviews. 2011 Jan;239(1):221-36. PubMed PMID: 21198675.
21. Forskrift om tiltaksverdier og grenseverdier for fysiske og kjemiske faktorer i arbeidsmiljøet samt smitterisikogrupper for biologiske faktorer (forskrift om tiltaks- og grenseverdier) Lovdata: Arbeidsdepartementet; 2011 [10.09.2013]. Available from:
<http://www.lovdato.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20111206-1358.html#map009>.
22. Forsendelse av smittefarlig biologisk materiale – praktisk veileder: Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap (DSB); 2008. Available from:
<http://www.dsb.no/Global/Publikasjoner/2008/Tema/BiologiskMaterialeWEB%20kortutgaven%20mai%202008.pdf>.
23. Anthrax in humans and animals: World health organization; 2008.
24. Håndbok i NBC-medisin: Oslo universitetssykehus; 2012. Available from:
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/h%C3%A5ndbok-i-nbc-medisin/biologiske-hendelser>.
25. Ryan MA, Smith TC, Sevick CJ, Honner WK, Loach RA, Moore CA, et al. Birth defects among infants born to women who received anthrax vaccine in pregnancy. American journal of epidemiology. 2008 Aug 15;168(4):434-42. PubMed PMID: 18599489.
26. Pittman PR, Mangiafico JA, Rossi CA, Cannon TL, Gibbs PH, Parker GW, et al. Anthrax vaccine: increasing intervals between the first two doses enhances antibody response in humans. Vaccine. 2000 Sep 15;19(2-3):213-6. PubMed PMID: 10930675.
27. Brachman PS, Gold H, Plotkin SA, Fekety FR, Werrin M, Ingraham NR. Field Evaluation of a Human Anthrax Vaccine. American journal of public health and the nation's health. 1962 Apr;52(4):632-45. PubMed PMID: 18017912. Pubmed Central PMCID: 1522900.
28. Hambleton P, Carman JA, Melling J. Anthrax: the disease in relation to vaccines. Vaccine. 1984 Jun;2(2):125-32. PubMed PMID: 6442500.
29. Fay MP, Follmann DA, Lynn F, Schiffer JM, Stark GV, Kohberger R, et al. Anthrax vaccine-induced antibodies provide cross-species prediction of survival to aerosol challenge. Science translational medicine. 2012 Sep 12;4(151):151ra26. PubMed PMID: 22972844. Pubmed Central PMCID: 3668972.
30. Enstone JE, Wale MC, Nguyen-Van-Tam JS, Pearson JC. Adverse medical events in British service personnel following anthrax vaccination. Vaccine. 2003 Mar 28;21(13-14):1348-54. PubMed PMID: 12615429.
31. Svane C, Sonne M, Nissen LR. [Adverse reactions to anthrax vaccination in Danish military personnel deployed to Iraq]. Ugeskrift for læger. 2005 Sep 5;167(36):3393-6. PubMed PMID: 16159490. Bivirkninger ved anthraxvaccination i forbindelse med udsendelse af danske soldater til Irak.
32. Salisbury D, Ramsay, M., Noakes, K. Immunisation against infectious disease London: Department of Health; 2006 [10.09.2013]. 3:[Available from:
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/233240/Green_Book_updated_170713v2.pdf.
33. Anthrax: information for healthcare professionals: Public Health England (PHE); 2012 [11.09.2013]. Available from:

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Anthrax/AnthraxOutbreak2012/Anthrax2012InformationForHealthcareProfessionals/>.

34. Frågor och svar om mjältbrand från ansvariga myndigheter: Statens veterinärmedicinska anstalt, SVA; [11.09.2013]. Available from:

<http://www.sva.se/sv/Djurhalsa1/Epizootier/Mjaltbrand/Mjaltbrand-fragor-och-svar/?lid=33775>.

35. Ionin B, Hopkins RJ, Pleune B, Sivko GS, Reid FM, Clement KH, et al. Evaluation of immunogenicity and efficacy of anthrax vaccine adsorbed for postexposure prophylaxis. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2013 Jul;20(7):1016-26. PubMed PMID: 23658392. Pubmed Central PMCID: PMC3697458. Epub 2013/05/10.

www.fhi.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Mai 2014
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no