

Kopper og koppevirus – 200 år siden første vaksinasjon i Norge

I desember 1801 foretok stabskirurg Magnus Andreas Thulstrup i Christiania den første vaksinasjonen mot kopper i Norge.

Vaksinematerialet, som har en om diskutert opprinnelse, ble hentet fra Danmark, England, Irland og andre land gjennom en livlig skipstrafikk. I enkelte tilfeller ble det også tatt materiale fra kuer med kukopper (cowpox) i Norge. Man var opptatt av effekten av vaksinematerialet og ikke av opprinnelsen. Det var i begynnelsen vanlig å passere materiale fra én vaksinert person til neste.

I 1891 ble Det Animale Vaccine-Institut opprettet i Kristiania og vaksinematerialet ble fra da av oppformert på kalver. Fra å ha hatt status som en sjelden sykdom hos storfe ble det mellom 1889 og 1928 rapportert 70 985 tilfeller av kukopper, noe veterinærene mente skyldtes overføring fra vaksinerte mennesker til storfe. Koppeliknende sykdommer ble også registrert hos hest, gris, sau, geit og hund på den tiden.

Den obligatoriske koppevaksinasjonen av barn i Norge varte til 1976 og kopper er nå historie. Infeksjoner med kukoppevirus har imidlertid igjen dukket opp i Vest-Europa de siste tiårene, på huskatt, mennesker og dyr i zoologiske hager. Ville smågnagere og spissmus er reservoar i naturen. Vaccinia virus, som ble brukt i vaksineringsarbeidet, har fått sin renessanse innen vaksinologien som vektor i genmodifiserte vaksiner.

At befolkningen ikke lenger kan påregnes å ha beskyttelse mot koppevirus og at mulighetene for en potensiell eksponering gjennom kjæledyr og vaksiner er til stede, gjør at det kan være på sin plass å trekke noen linjer mellom koppene og historien omkring vaksinasjonsarbeidet og de problemstillingene som er aktuelle i dag.

Morten Tryland

morten.tryland@veths.no

Norges veterinærhøgskole

Institutt for arktisk veterinærmedisin

9292 Tromsø

Tryland M.

Smallpox and poxviruses – 200 years since the first vaccination in Norway.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3546–50.

In December 1801, the first vaccination against smallpox in Norway took place. Vaccine material came from Denmark, England, Ireland, and other countries; it was also obtained from a few local cowpox cases. What mattered was the effect, not the origin. Several reports indicate that variola virus itself, the cause of smallpox, was also used for human vaccination after passages through cows and horses. A vaccine institute for production of vaccine in calves was established in Kristiania in 1891. Cowpox was once a rare disease in cattle, but a total of 70,985 bovine cases were reported between 1889 and 1928. The source of infection was thought to be humans vaccinated against smallpox. Pox-like diseases were also registered in horses, pigs, sheep, goats and dogs at that time.

Compulsory vaccination continued in Norway until 1976; smallpox is now eradicated. During the last decades, however, cowpox virus infections have re-emerged among zoo animals, domestic cats and humans in Western Europe, with small wild rodents and shrews as wildlife reservoirs. Vaccinia virus is also met with new interest as a vector in recombinant vaccines. Given the fact that the human population no longer has immunity against orthopoxviruses and the new possible exposure through pets and wildlife, it may be appropriate to reflect on poxvirus history in Norway in the light of the present situation.

Kopper eller koppeliknende sykdommer har vært beskrevet i flere tusen år, og koppeliknende arr er funnet på en mumie av Ramses V, en farao fra det 12. århundre f.Kr. Man regner ikke med at kopper var særlig utbredt i Europa i middelalderen. I islandske annaler beskrives en rekke epidemier både i Norge og på Island, hvor blant annet den norrøne betegnelsen «bolna sott» brukes, men dette dreide seg sannsynligvis om andre epidemier enn kopper.

Kopper ble forårsaket av variolavirus, et virus innen koppevirusfamilien (Poxviridae, genus Orthopoxvirus) (1). Smitten foregikk gjennom kontakt med materie fra utslett og

gjennom dråpesmitte fra koppesyke personer (fig 1, 2). Etter en ukes tid fikk pasienten hodepine, feber og skjelvinger som varte i noen dager, ofte etterfulgt av noen dager med bedring, men i denne perioden opptrådte de illevarslende røde flekkene på huden. Utslettet utviklet seg til karakteristiske væskefylte blemmer med hevede kanter og et innsunket sentrum, som var typiske også for andre koppevirus som kukoppevirus (cowpox) (fig 3). Blemmene tørket etter hvert inn og ble dekket av skorper, som når de falt av etterlot seg de fryktede koppearrene (2). Mange sykdommer har herjet mest med mennesker i de lavere sosiale lag, og har derfor ikke vekket så stor bekymring hos samfunnseliten. Med kopper var det annerledes. Koppene rammet alle, både kongehus og fangehus, prinser og bønder. Dødeligheten varierte fra rundt 1% til omkring 40%, avhengig av type virus og andre omstendigheter, og de som overlevde ble vansiret for livet. Det er anslått at så mange som 45 millioner mennesker døde bare i Europa på 1700-tallet som følge av koppeepidemiene (3).

Utover på 1700-tallet ble det kjent at man i Kina og andre land i Østen benyttet inokulasjon (variolasjon) som beskyttelse mot kopper (2). Ved å ta koppemateriale fra en pasient og pøse det i armen på en frisk person, fikk vedkommende i de fleste tilfeller et mildere sykdomsforløp og en beskyttelse mot senere smitte av kopper. Denne metoden ble tatt i bruk i første halvdel av 1700-tallet også i Europa, men siden komplikasjoner og dødsfall som følge av inokulasjonen ikke var uvanlig, var metoden svært omdiskutert. I enkelte tilfeller ble både fanger og slaver brukt som forsøkspersoner ved utprøving av inokulasjonsmetoden. Over halvparten av slavene på et skip kunne dø av kopper på veien over til Amerika, der introduksjonen av viruset for øvrig resulterte i ufattelige tragedier for den indianske befolkningen. Kongehusene i Europa viste etter hvert stor interesse for teknikken, noe som bidrog til å gjøre den mer akseptert også blant vanlige folk (2).

«My face is my fortune»

Kukoppevirus fikk sitt navn fordi det ble forbundet med koppeaktige lesjoner hos storfe. I England hersket det en oppfatning

om at budeiene var blant de vakreste jentene i landet, med ansikter uten kopperr, noe uttrykket «my face is my fortune» i en engelsk folkevise er et eksempel på (3). Budeiene var ofte ikke mottakelige for inokulasjon eller koppesmitte, og dette fenomenet ble etter hvert knyttet til deres kontakt med kuer, noe som inspirerte den britiske legen Edward Jenner (1749–1823) til å gjennomføre sine første vaksinasjonsforsøk. I 1796 foretok han en inokulasjon av den åtte år gamle gutten James Phipps med kukoppevirus som tilhører samme genus som variolavirus. Materialet ble hentet fra hånden til budeia Sarah Nelmes (fig 4) som var blitt smittet av sine kuer. Da gutten noen uker senere ble inokulert med materiale fra en pasient med kopper, var han immun mot infeksjonen. Kukoppevirus gav med andre ord en kryssimmunitet mot variolavirus og koppe. Med dette kan man trygt si at Jenner levde opp til et av sine og sin veileder John Hunters prinsipper om «ikke spekulere, men eksperimentere». Forsøket ble publisert i 1798, og selv om metoden var kjent og forsøkt av andre leger tidligere, bidrog Jenner til at metoden ble akseptert innen skolemedisinen. Jenner har derfor fått mye av æren for oppdagelsen, selv om enkelte mener å kunne belegge at han for en stor del ikke brukte kukoppevirus, men attenuert variolavirus, og således bare videreførte inokulasjonsteknikken (4). Metoden ble etter hvert kalt vaksinasjon, etter det latinske ordet for ku, «vacca». Vaksinasjonen vakte ikke så stor motstand som inokulasjonen, og teknikken spredte seg raskt i Europa.

De første vaksinasjonene – Christiania 1801

I desember 1801 foretok stabskirurg Magnus Andreas Thulstrup (1769–1844) den første registrerte vaksinasjonen i Norge, bare tre år etter at Jenner publiserte sine vaksinasjonsforsøk i England. Antall koppetilfeller var på denne tiden avtakende, sannsynligvis fordi en stadig større andel av befolkningen hadde gjennomgått en smitte. Kopper ble etter hvert nærmest betraktet som en barnesykdom, noe også bruken av navnet «børnekopper» indikerer. Vaksinasjonsloven av 1810, med et tillegg i 1811, gjorde i teorien koppevaksinasjonen obligatorisk, og prestene måtte etterse at alle konfirmanter og brudefolk var vaksinert og hadde godkjent vaksinasjonsattest (5). Til tross for at det til tider var problemer med å skaffe nok vaksinatører og nok vaksiner, bredte vaksinasjonen seg raskt. I Nordland ble det vaksinert for første gang i 1802, og i Tromsø og Alta i henholdsvis 1804 og 1805 (6). Spesielt mange barn og unge ble vaksinert, og det er anslått at mer enn 30 000 barn ble vaksinert i løpet av den første tiårsperioden (7).

Vaksinen ble passert fra menneske til menneske, eller den ble sendt ut til vaksinatørene i form av tørket materiale og skorper. En del av dette vaksinematerialet kom fra



Figur 1 En 48 år gammel koppepasient (Finseninstitutet, Danmark, 1894)

København. Etter hvert ble det mer og mer vanlig at vaksinen ikke «slo an», og det ble derfor forsøkt å overføre materiale fra barn tilbake til ku i håp om at den ville «tilbakevinde sin opprindelige Kraft» (7). Både i England og i Norge var det på den tiden svært vanskelig å skaffe vaksinemateriale fra ku, og man må anta at kukopper da ikke var særlig vanlig (1).

I 1821 ble det hentet nytt materiale til Norge fra en vaksinasjonsanstalt i Irland der de nylig hadde fornyet sitt vaksinemateriale fra kuer. Det nye materialet hevet anslags-



Figur 2 Et barn med koppelesjoner over hele kroppen (Finseninstitutet, Danmark, 1890-årene). Utover på 1800-tallet var antall koppetilfeller avtakende. Vaksinasjonsarbeidet rettet seg først og fremst mot barn og unge

prosenten fra 60 % til nærmere 85 %, og klagen fra vaksinatørene til departementet opphørte (7). I 1834 måtte imidlertid Kirkedepartementet be samtlige leger og vaksinatører om å stoppe vaksineringen fordi vaksinen, som siden den ble hentet fra Irland hadde passert gjennom over 600 pasienter, ikke lenger hadde god effekt. Nye forsyninger fra København måtte til. Året etter ble det tatt nytt materiale fra en ku på Moldegaard i Romsdals amt, og departementet oppfordret bønder til å samle opp materiale eller melde fra til distriktslegen dersom kukopper ble observert hos dyrene. Distriktslege Henrik E. Finch (1803–55) i Tromsø mottok flere ganger i året vaksinemateriale fra engelskmenn som jobbet ved kobberverket i Alta (7). Sannsynligvis ble vaksinemateriale spredt på slike mer eller mindre tilfeldige måter over hele verden – man var opptatt av vaksinens anslag og ikke dens opprinnelse.

Koppetilfellene avtar

Det ble etter hvert klart at vaksinasjonen ikke hadde en livslang effekt, slik man hadde trodd, og revaksineringer ble foretatt. Koppeutbruddene hadde imidlertid fått en mildere opptreden i befolkningen, blant annet på grunn av vaksineringen, men til liten til vaksinens effekt var likevel svekket, og i enkelte områder sank andelen av vaksinerte på denne tiden. Mange av innvendingene mot vaksinerings var religiøst fundert, og det var i enkelte kretser betraktet som gudsbespottelse å gripe inn i koppeepidemier som Gud hadde sendt. Rundt 1860 klaget vaksinatører i Nord-hordland over at «den dype uvidenhet og fatalistiske livsanskuelse trøder hindrende iveien for lægens virksomhet» (7). I Finnmark var det distriktskirurg Niels Christopher Suhr (1768–1816) i Alta som i begynnelsen skulle sørge for at vaksinasjonen ble praktisert, men de store avstandene og den spredte bosetningen gjorde det ikke enkelt. Likevel bredte vaksinasjonen seg også i de nordligste fylkene, selv om det er enkelte indikasjoner på at nordlendingene ikke var så lette å ha med å gjøre i denne sammenhengen. I Tromsø noteres det i medisinalberetningen for 1846 at vaksinatørene måtte gå fra dør til dør «da Nordlendingernes Fatalisme gjør at de ikke vil møte ved de bestemte Samlingssteder». Videre indikerer distriktslege Christian August Engh (1815–94) i Vadsø i 1843 at forordninger og pålegg sørfra ikke alltid hadde god effekt: «Indtil forrige aar kopulerte og konfirmerede presterne uden hensyn til om vedkommende var vakcinert eller ikke» (8).

Fra flere områder i Norge, og i Europa for øvrig, ble det uttrykt bekymring over å overføre vaksinemateriale fra ett barn til et annet fordi spedalskhet var utbredt. Man fryktet også overføring av syfilis, tuberkulose og andre sykdommer som følge av uren vaksine og ufullstendig desinfisert utstyr. I 1890 til-

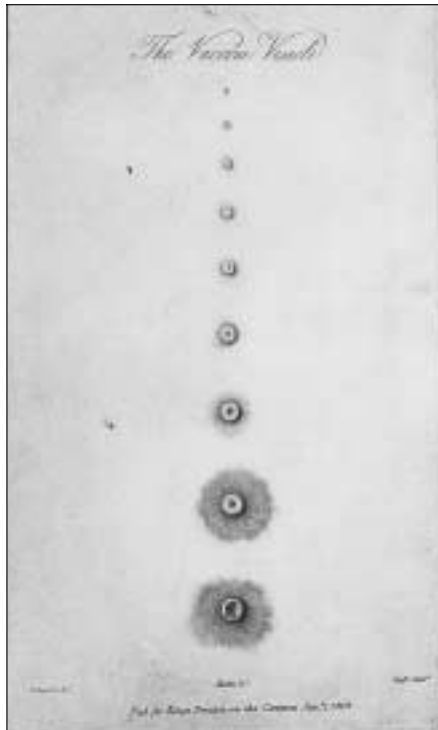
trådte Ole Olsen Malm (1854–1917) stillingen som overlege for det sivile veterinærvesen. Malm var opprinnelig lege, men fikk i 1887 et stipend for å studere «veterinærvitenskapen ved fremmede Universiteter og Dyrlegeskoler», og han tok sin eksamen som dyrlege i København i 1889. Malm fikk i oppdrag å bestyre Det veterinær-pathologiske Laboratorium som ble etablert i 1891 og som var starten på Veterinærinstituttet slik vi kjenner det i dag. I 1892 ble han leder av Det Animale Vaccine-institut, som ble etablert på hjørnet av Grubbegaten og Hospitalsgaten i Kristiania (9). Her ble det startet produksjon av «animal lymfe», hvor vaksinematerialet ble tatt fra podede storfe. Etter dette ble bruken av «human lymfe» nærmest borte i løpet av kort tid, og selv om det fortsatt var innvendinger mot å overføre en «dyresygd» til mennesker, var faren for å overføre smitte mellom mennesker betydelig redusert. Nye koppeutbrudd dukket imidlertid stadig opp i Norge, og den livlige skipsfarten mellom alle verdensdeler bidro sterkt til dette. Likevel vedvarte diskusjonene omkring vaksineringsen, som nå ofte foregikk i bølger i forbindelse med utbruddene.

Antall tilfeller av kopper avtok utover på 1900-tallet over det meste av verden. Rundt 1960 var hovedreservoaret for kopper en rekke land i Østen og enkelte land i Afrika. Mexico var det siste landet på det nordamerikanske kontinentet hvor kopper opptrådte jevnlig, mens flere land i Sør-Amerika fortsatt hadde sykdommen. Portugal var det siste landet i Europa hvor kopper forekom på denne tiden (10). Den obligatoriske koppervaksinasjonen av barn fortsatte til 1976 i Norge, mens helsepersonell ble vaksinert noe lenger.

Verdens helseorganisasjon (WHO) erklærte kopper for utryddet 8. mai 1980, etter å ha organisert intense kampanjer med vaksinerings, rapportering og isolering av pasienter (11). En viktig grunn til at denne kampanjen lyktes, var at variolavirus ikke hadde noe reservoar blant dyr. I begynnelsen av 1970-årene dukket det imidlertid opp en sykdom i vestlige og sentrale deler av Afrika som ble kalt monkeypox, fordi den tidligere var sett på aper i fangenskap og fordi mennesker ble smittet av aper (1). Dette var i områder der kopper nylig var utryddet, og man fryktet derfor at dette var en variant av variolavirus. Senere ble det imidlertid klart at dette dreide seg om et annet orthopoxvirus som har ekorn som reservoar og som kun tilfeldig smitter til mennesker.

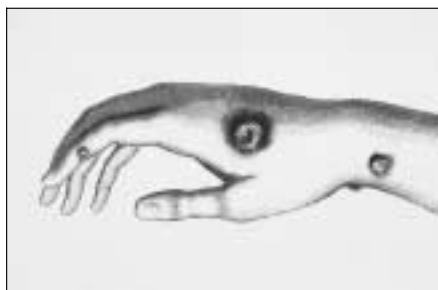
Variola minor og major

Koppene fikk mange forskjellige navn verden over. Den første nøyaktige beskrivelsen av kopper ble gitt av Rhazes, en lege ved sykehuset i Bagdad, som døde rundt 930 f.Kr. Sykdommen ble ikke nevnt i grekerne eller romernes litteratur, og man vet derfor ikke om noe originalt gresk eller latinsk navn på



Figur 3 Et litografi, som har tilhørt Edward Jenner, viser utviklingen av en lesjon etter vaksinerings. Var det kun kukoppevirus Jenner sendte til sine kolleger i Europa?

den. Dette kan ha bidratt til mangfoldet av betegnelser og sammenblandinger med andre sykdommer, som for eksempel herpesvirusinfeksjoner (vannkopper) (10). På slutten av 1800-tallet ble man klar over at det også fantes en mildere form for kopper som fikk navn som «atypical smallpox», «paravariola», «alastrim», «subtoxic smallpox» etc. Viruset som forårsaket denne formen for kopper, har siden fått navnet «variola minor». I England dominerte denne formen utover på 1900-tallet, og mellom 1919 og 1935 forårsaket den en dødelighet på under 1%, mens den mer ondartede formen, «variola major», i perioden 1911–58 medførte en dødelighet på 7–43% (10). Variola minor



Figur 4 Hånden til budeia Sarah Nelmes med kukoppelesjoner som Edward Jenner tok materiale fra. Han måtte vente i to år før han fant et nytt tilfelle av kukopper, noe som indikerer at denne sykdommen ikke var vanlig hos storfe i England på den tiden

og major blir i dag betraktet som to forskjellige stammer av variolavirus.

«Variola, vaccine, equine og ovine» – kopper hos de forskjellige dyreartene

Det ble spekulert mye i kopperens natur og de forskjellige former for kopper som forekom hos ulike dyrearter. Malm beskrev flere eksempler på at det ble eksperimentert flittig med ulike koppevirus og dyreslag (12). Foruten hos menneske var koppeliknende sykdommer registrert hos ku, hest, gris, geit og sau, og det ble eksperimentert med variolavirus som utgangspunkt for vaksine til mennesker. Variolavirus ble inokulert på både ku og hest, hvorpå materiale fra disse dyrene ble brukt til vaksinasjon av store grupper mennesker (12). Man hadde således erfaring med at smittestoffet ble svekket ved passasjer gjennom dyr før det igjen ble ført tilbake til menneske. Malm konkluderte blant annet med at: «Det er kun én urkoppe, som hos koen optræder mildt, hos hesten og gjeden lidt heftigere, hos mennesket mer ondartet med et contagium af «flygtig» karakter og hos faaret allermest ondartet.» Og videre: «...at der kun eksisterer ét slags koppevirus, der saatsige er delt i 3 racer: kokopper, menneskekopper og faarekopper. De andre dyrekopper findes neppe som egne racer, men skyldes vistnok altid tilfældige overførelser fra en av de tre ovennævnte arter.» Spørsmålet om opprinnelsen til vaksinen som ble brukt forblir nok ubesvart. Var det hovedsakelig kukoppevirus, var det «horsepox virus», som forårsaket sykdommen «grease» eller «horsepox» hos hester i England og som nå betraktes som forsvunnet (1), eller var det rett og slett variolavirus passert gjennom dyr før det ble brukt som vaksine på mennesker? Sannsynligvis var opprinnelsen til vaksinematerialet forskjellig mellom land og områder, noe forsøkene Malm refererte til er en sterk indikasjon på. Malm mente også å kunne belegge at kukopper ved flere anledninger smittet fra vaksinerte mennesker til både ku og geit, og at det kunne arte seg som rene farsotter i sommermånedene når vaksinasjonene foregikk i bygdene (7, 12). Halfdan Holth (1880–1950), Veterinærinstituttets direktør fra 1917 til 1950, refererte til at det fra 1889 til 1928 ble rapportert inn til sammen 70 985 tilfeller hos storfe, og at melketapet og komplikasjonene som fulgte, gjorde at kopper hos storfe rundt 1930 måtte betraktes som «en av vore viktigste husdyrsykdomme» (13). Situasjonen må altså ha endret seg drastisk fra siste halvdel av 1800-tallet, da kukopper ble betraktet som en sjelden sykdom hos storfe. I 1934 ble det rapportert fra Sunndal at kukopper i perioder var svært vanlig på spener og jur om våren og høsten, og at de smittet fra kuene til dem som håndterte dem (14). I enkelte tilfeller smittet sykdommen videre til familiedlemmer, også til dem som nylig var vaksinert. Det ble konkludert med at dette ikke dreide seg om «ekte kukopper», og at det

derfor heller ikke var sannsynlig at smitten kom fra koppevaksinasjonene, siden disse kun ble foretatt annenhvært år.

Teorien om at kopper hos storfe skyldtes vaksinasjon av mennesker, skapte debatt i de medisinske miljøene i tiden rundt 1900 og fremover. Om dette skrev Holth (13): «Hvad storfæets kopper angaar, saa er disse som regel til at begynde med ved slike utbrud overført fra vaksinerte mennesker», og «Er der nu engang skjedd en slik overføring til storfæ, saa gaar sygdommen sin rundgang i besætningen, og gaar de inficerte dyr på beite, vil kopperne kunne spredes over store omraader.» Om vaksinasjonenes betydning for storfe konkluderte Holth på denne måten: «De aarlige massevaksinationer av barn her i landet medfører saaledes, efter alt hvad man kan forstaa, koppeutbruddene hos storfæet.» Han henviste til at legestanden på denne tiden anså kopper hos storfe som sjeldent forekommende, men bad om at når vaksinasjonsspørsmålet igjen skulle vurderes, måtte den veterinære siden av saken ikke glemmes.

Det fantes også andre sykdommer som klinisk var vanskelig å skille fra kukopper hos storfe. Den viktigste er pseudocowpox, som forårsakes av et parapoxvirus og som kan gi kukoppeliknende infeksjoner på spener og jur hos storfe og på hendene til mennesker (melkeknuter; milker's nodules). Slike infeksjoner ble av Jenner kalt «spurious cowpox», og i tilfeller der kukoppevaksine ikke slo an, forklarte han dette med at materialet da var tatt fra kuer med infeksjon fra pseudocowpox og ikke fra ekte kukopper (1).

Koppeliknende utbrudd forekom også hos gris, hest og hund på denne tiden, men det er sannsynlig at slike utbrudd var forårsaket av virus brukt i vaksineringsen, senere kalt vacciniavirus, som også kunne gi tilsvarende utbrudd hos andre dyrearter (7, 15). De egentlige svinekoppe forårsakes av virus innen genus Suipoxvirus, som sannsynligvis ikke opptrådte her. Også de egentlige saue- og geitekoppene forårsakes av virus tilhørende et eget genus innen koppevirusfamilien, Capripoxvirus, men heller ikke disse er det sannsynlig at vi hadde i Norge. Malm (7) hevdet at koppeltilfellene hos sau og geit på denne tiden ble forårsaket av vaksinemateriale fra mennesker, eventuelt videre smitte fra storfe, noe også Holth sluttet seg til (13). Lars M. Slagsvold (1887–1959), professor ved Statens Veterinærklinik i Oslo, sammenliknet imidlertid de hyppige utbruddene hos sau og geit med sykdommen smittsom munnskurv («sorkje»), som var beskrevet i andre land, og refererte også til at denne sykdommen i smitteforsøk ikke lot seg overføre til storfe, hest eller gris (16). Det kan på denne tiden ha forekommet infeksjoner med flere typer virus som det klinisk var vanskelig å skille. Men på bakgrunn av Slagsvolds beskrivelser og undersøkelser er det sannsynlig at utbruddene hos småfe på denne tiden overveiende var smittsom munnskurv, for-



Figur 5 Norsk huskatt med multiple lesjoner etter infeksjon med kukoppevirus. I vevsprøver fra gnagere i området ble det funnet orthopoxvirus-DNA ved hjelp av PCR. Foto Lisbet Holtet, Bergen Smådyrklinikk

årsaket av orf-virus i genus Parapoxvirus. Munnskurv er også i dag svært vanlig hos sau og geit over hele landet og smitter til mennesker av og til. Munnskurv er nylig også påvist i tamreinflokker i Nordland og Troms (17).

Betydningen av kukoppevirus i dag

I løpet av de siste tiårene har historien om kukoppevirus fått et nytt kapittel knyttet til seg. I 1970- og 80-årene forårsaket viruset alvorlige utbrudd blant eksotiske kattedyr i dyrehager i Moskva og i England, med høy dødelighet. Det første tilfellet av kukoppevirusinfeksjoner hos huskatt ble påvist i Eng-



Figur 6 Armen til en fire år gammel jente med kukoppeinfeksjon (Finland, 2000). Foto K. Tarvainen, Department of Dermatology, Joensuu Central Hospital, Finland

land i 1977, og viruset har siden opptrådt hos katt i mange europeiske land, inkludert Norge (fig 5) (18). Katten overfører smitten til mennesker, noe som kan gi alvorlige infeksjoner, spesielt hos individer med svekket immunforsvar (19, 20). Det er i løpet av det siste tiåret registrert ett humant kukoppetilfelle i Norge (18, 21), to i Sverige (22) og ett i Finland (23). I oktober 2001 ble det i tillegg påvist orthopoxvirus ved elektronmikroskopi i prøve fra en fingerlesjon hos en 18 år gammel gutt i Trøndelag, og undersøkelser pågår for å verifisere om det er kukoppevirus (K. Vainio, Folkehelse, personlig meddelelse). Felles for disse personene er at de ikke har vært vaksinert mot kopper. Både innen human- og veterinærmedisinen bør man derfor være oppmerksom på slike infeksjoner hos katt og mennesker (fig 6). Det er ville smågnagere og spissmus som er reservoar for kukoppevirus ute i naturen (24–26). Kuer, katter og en rekke andre dyr, samt mennesker, smittes kun tilfeldig som følge av direkte eller indirekte kontakt med reservoaret. Om kukoppevirus hadde gnagere og spissmus som reservoar allerede på begynnelsen av 1800-tallet, eller om slike reservoar ble etablert i forbindelse med vaksinasjonene av mennesker, er vanskelig å si, spesielt fordi kukoppevirus ikke synes å gi klinisk sykdom hos disse dyrene og dermed ikke vekker oppmerksomhet.

Vacciniavirus – renessanse som vektor i rekombinante vaksiner

Fra slutten av 1800-tallet og på begynnelsen av 1900-tallet dominerte koppevirus forskningsaktiviteten innen feltet virologi, som ennå var i sin barndom. I 1939 ble de ulike vaksinstammene som var i bruk karakterisert og sammenliknet med kukoppevirus. Forskjellene var så store at det ble konkludert med at vaksinstammene måtte betraktes som tilhørende en egen virusart, og fikk navnet vacciniavirus (1). Opprinnelsen til vacciniavirus er naturlig nok like omdiskutert som opprinnelsen til og den forskjellige bruken av vaksinematerialet i ulike land og områder. Noen mener viruset er et resultat av et stort antall passasjer av kukoppevirus eller variolavirus, at det er en kryssning (rekombinasjon) mellom disse, eller at det hadde utgangspunkt i datidens «horsepoxvirus».

Selv om vacciniavirusets rolle som vaksine mot kopper nå er et avsluttet kapittel, har også dette viruset blitt gjenstand for fornyet interesse som vektor i rekombinante vaksiner. En slik rekombinant rabiesvaksine har vært i bruk i vaksineringsen av rev mot rabies i Europa (27). I fremstillingen av denne rekombinante vaksinen settes et gen som koder for et kappeprotein til rabiesvirus, inn i vacciniavirusgenomet. En kapsel med rekombinant virus legges inn i åte som plasseres i terrenget, og når reven spiser åtet, punkteres kapselen og reven gjennomgår en oral vaksinasjon. Det rekombinante vacci-

niaviruset gir en subklinisk infeksjon i reven, samtidig som også genet fra rabiesviruset uttrykkes og kappeproteinet dannes. Revens immunforsvar trigges av rabiesvirusproteinet, noe som gir reven beskyttelse mot rabies. Vaksinen er utprøvd i deler av Belgia og Frankrike som en del av et omfattende åtevaksinasjonsprogram hovedsakelig basert på attenuert rabiesvirus. Siden 1988 har dette programmet praktisk talt uttryddet rabies i Vest-Europa, bortsett fra noen få områder i Tyskland, der sykdommen ennå opptrer (28). Vaksinen er også utprøvd på rev, coyote og vaskebjørn i USA (29).

Vacciniavirus ble i forbindelse med vaksinasjonen mot kopper spredt til en stor del av verdens befolkning, og viruset betraktes derfor som relativt harmløst i seg selv. Vacciniavirus kan imidlertid etablere seg i naturen på grunn av sitt brede vertsspekter, noe man mente skjedde blant bøfler i India under koppevaksinasjonene (1). Nylig ble det også isolert koppevirus fra mennesker og kuer i Brasil som i større grad likner vacciniavirus enn kukoppevirus. Dette kan indikere at viruset kan ha sitt opphav i bruken av vacciniavirus under vaksinasjonene mot kopper i området som ble avsluttet for 20 år siden (30). Dersom dette er tilfelle, samsvarer det med de erfaringene man gjorde med storfe her i landet på begynnelsen av 1900-tallet.

Det oppstod også en del bivirkninger, noen ganger fatale, ved bruken av vacciniavirus mot kopper (1). Spesielt var mennesker med svekket immunforsvar utsatt. Et alvorlig tilfelle av vacciniavirusinfeksjon hos en HIV-smittet ung mann ble rapportert i 1987 (31), og dagens utbredelse av HIV og AIDS gjør at mange er skeptiske til en ny spredning av viruset. Nylig ble en kvinne i USA smittet av et rekombinant vacciniavirus da hun ble bitt idet hun prøvde å fjerne et vaksineåte fra munnen på sin hund (29). Det er også vist at vacciniavirus, som andre orthopoxvirus, har et stort rekombinasjonspotensial (1). Dersom vacciniavirus formerer seg i en celle, sammen med for eksempel kukoppevirus, kan disse gjennomgå spontane rekombinasjoner med hverandre, og det kan dannes virusavkom med endret vertsspekter, patogenitet etc. På bakgrunn av de uheldige egenskapene til vacciniavirus er det utviklet nye modifiserte vaksinevektorer, både basert på vacciniavirus og andre virus, som på enkelte områder er sikrere i bruk. Likevel er det motstand mot en ukritisk spredning av vacciniavirus, tatt i betraktning at befolkningen i dag ikke har beskyttelse mot koppevirus og at mennesker med immunsvikt, blant annet i form av AIDS, er utsatt.

Koppenes tidsalder forbi

Da stabskirurg Thulstrup foretok de første famlende vaksinasjonene i Norge, var dette et meget viktig skritt i kampen mot kopper som herjet i befolkningen, og den praksisen som fulgte har reddet livet til mange tusen nordmenn og spart enda flere fra å bli van-

siret for livet. En viktig del av norsk medisinsk historie, som startet i Christiania for 200 år siden og fortsatte i 175 år, markerte slutten på koppenes og variolavirusets tidsalder i Norge. Andre og nær beslektede virus har imidlertid gjenfunnet sin aktualitet både hos mennesker og dyr, om enn under andre omstendigheter. På bakgrunn av befolkningens manglende immunitet mot koppevirus har en eventuell spredning av variolavirus som et terrorvåpen blitt aktualisert. Offisielt skal variolavirus kun finnes i sikker forvaring i Russland og USA. På bakgrunn av den uoversiktlige bruken av ulike koppevirus under vaksinasjonsarbeidet kan det imidlertid tenkes at variolavirus eksisterer også under andre omstendigheter. La oss håpe at variolavirus har endt sin vandring blant menneskene for godt.

Jeg takker Ole G. Moseng, Universitetet i Oslo, for hjelp med historiske opplysninger; Medicinsk Historisk Museum, København, Danmark; L. Holtet, Bergen Smådyrklipp; og K. Tarvainen, Joensuu Central Hospital, Finland, for hjelp med bildemateriale.

Litteratur

1. Fenner F, Wittek R, Dumbell KR. The orthopoxviruses. London: Academic Press, 1989.
2. Hopkins DR. Princes and peasants. Smallpox in History. Chicago: The University of Chicago Press, 1983.
3. Tuft G. Kopper – menneskehetens frykteligste svøpe. I: Tuft G. Epidemier før AIDS. Oslo: Cappelen, 1989: 80–101.
4. Razzell P. Edward Jenner's cowpox vaccine: the history of a medical myth. Sussex: Caliban Books, 1980.
5. Juhasz L. Innføring av koppevaksiner i Christiania. Tidsskr Nor Lægeforen 1985; 105: 5–7.
6. Brochmann SW. Bidrag til epidemiens historie i Norge i eldre tider. III. Nogen almindelige bemerkninger om gjengse smittsomme sykdommer i det 18de århundre. Tidsskr Nor Lægeforen 1936; 56: 426–46.
7. Malm O. Kopper og vaccination i Norge. Kristiania: H. Aschehoug, 1915.
8. Wessel AB. Vakcinationsvæsenets utvikling i Finnmark fylke. Tidsskr Nor Lægeforen 1929; 49: 21–36.
9. Frøslie A, red. Veterinærinstituttet 1891–1991. Oslo: Statens veterinære laboratorietjeneste, 1991.
10. Dixon CW. History of smallpox, variola major and variola minor. I: Dixon CW. Smallpox. London: J. and A. Churchill, 1962: 187–215.
11. Fenner F, Henderon DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Genève: WHO, 1988.
12. Malm O. Hvor mange slags kopper gives der? Tidsskr Nor Lægeforen 1891; 11: 233–49.
13. Holth H. Kopper hos husdyr. Norsk Veterinærtidsskrift 1930; 3: 57–74.
14. Offer-Ohlsen L. Koppesmitte fra kuer til mennesker. Tidsskr Nor Lægeforen 1934; 54: 619–25.
15. Fenner F, Gibbs EPJ, Rott R, Studdert MJ, White DO. Veterinary virology. London: Academic Press, 1993.
16. Slagsvold L. Geitekopper og smittsomt vesikulöst, verruköst utslett hos sau og geit. Skandinavisk Veterinærtidsskrift 1938; 28: 471–95.
17. Tryland M, Josefsen TD, Oksanen A, Aschfalk A. Contagious ecthyma in Norwegian semi-

18. Tryland M, Myrmed H, Holtet L, Haukenes G, Traavik T. Clinical cowpox cases in Norway. Scand J Infect Dis 1998; 30: 301–3.
19. Baxby D. Is cowpox misnamed? A review of 10 human cases. BMJ 1977; 1: 1379–81.
20. Pfeiff B, Pullmann H, Eis-Hübinger AM, Gerritzen A, Schneeweis KE, Mayr A. Letale Tierpockeninfektion bei einem Atopiker unter dem Bild einer Variola vera. Hautarzt 1991; 42: 293–7.
21. Myrmed H, Haukenes G, Rustad L, Holtet L, Gallefoss J. Et tilfelle av kukopper. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3504–5.
22. Cronqvist J, Ekdal K, Kjartansdottir A, Bauer B, Klinker M. Cowpox – en kattsjuka hos människa. Läkartidningen 1991; 88: 2605–6.
23. Tarvainen K, Vapalahti O, Reijonen T, Hyödynmaa R, Hynninen A, Ryyänen A. Lehmärokko – zoonoositulokas Suomessa. Duodecim 2001; 117: 1545–50.
24. Tryland M, Sandvik T, Mehl R, Bennett M, Traavik T, Olsvik Ø. Serosurvey for orthopoxviruses in rodents and shrews from Norway. J Wildl Dis 1998; 34: 240–50.
25. Sandvik T, Tryland M, Hansen H, Mehl R, Moens U, Olsvik Ø et al. Naturally occurring orthopoxviruses: potential for recombination with vaccine vectors. J Clin Microbiol 1998; 36: 2542–7.
26. Chantrey J, Meyer H, Baxby D, Begon M, Bown KJ, Hazel SM et al. Cowpox: reservoir hosts and geographic range. Epidemiol Infect 1999; 122: 455–60.
27. Brochier B, Kiemy MP, Costy F, Coppens P, Bauduin B, Lecocq JP et al. Large-scale eradication of rabies using recombinant vaccinia-rabies vaccine. Nature 1991; 354: 520–2.
28. Müller WW, Cox JH, Hohnsbeen K-P. Rabies cases Europe 1st quarter 2001. Rabies Bulletin Europe, WHO Collaborating Centre for Rabies Surveillance and Research 2001; nr. 1.
29. Rupprecht CE, Blass L, Smith K, Orciari LA, Niezgodza M, Whitfield SG et al. Human infection due to recombinant vaccinia-rabies glycoprotein virus. N Engl J Med 2001; 345: 582–6.
30. Damaso CR, Esposito JJ, Condit RC, Mous-satch N. An emergent poxvirus from humans and cattle in Rio de Janeiro State: cantagalo virus may derive from Brazilian smallpox vaccine. Virology 2000; 277: 439–49.
31. Redfield RR, Wright DC, James WD, Jones TS, Brown C, Burke DS. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. N Engl J Med 1987; 316: 673–6.

○