

Bør det humane koppeviruset (variola) destrueres?

Sykdommen kopper, forårsaket av variolavirus, herjet verden i over 3 000 år. Selv om sykdommen er utryddet, oppbevares fortsatt flere hundre isolater av variolavirus i to godt bevoktede viruslaboratorier i henholdsvis USA og Russland. Til tross for internasjonalt press om ødeleggelse av disse viruskolleksjonene, har frykten for at det finnes andre forekomster av variolavirus og for at variolavirus skal tas i bruk som biologisk våpen, ført til gjentatte utsettelse. Videre forskning på levende variolavirus synes nødvendig for å øke kunnskapen om patogenesen til koppevirus og for å bidra til utviklingen av nye og bedre vaksiner og antivirale medikamenter, både mot kopper og mot andre virussykdommer.

Morten Tryland

morten.tryland@veths.no
Seksjon for arktisk veterinærmedisin
Institutt for mattrygghet og infeksjonsbiologi
Norges veterinærhøgskole
Postboks 6204
9292 Tromsø
og
Avdeling for mikrobiologi og virologi
Universitetet i Tromsø
9037 Tromsø

Variolavirus smitter hovedsakelig via luftveiene, enten direkte fra person til person eller via smitteførende klesplagg etc. Etter en inkubasjonstid på 10–14 dager følger noen få dager med influensaliknende symptomer. Deretter ses gjerne et par dager med bedring før det fryktede utslettet oppstår. Utslettet utvikler seg til karakteristiske væskefylte blærer, med en sentral innsenkning, «navle». Blæren vil etter hvert tørke og dekkes av skorper. Pasienten kunne dø noen dager etter at utslettene oppstod, eller i løpet av noen uker. I løpet av 1800-tallet, etter innføring av vaksinasjon, gikk antall koppetilfeller i Europa drastisk ned, og dødeligheten sank fra 30 % til under 1 %. Dette kom delvis av at den mindre patogene virusvarianten variola minor etter hvert dominerte utbruddene på bekostning av variola major (1). I Norge ble det vaksinert mot kopper fra 1801 og den var obligatorisk til midten av 1970-årene (1, 2).

Variolavirus spres ikke av asymptomatiske bærere og gjennomgått sykdom gir langvarig immunitet. Til forskjell fra kukoppevirus og andre virus innen gruppen orthopoxvirus, forårsaker variolavirus ikke sykdom hos dyr, og noe virusreservoar i naturen er ikke kjent. Disse egenskapene var helt avgjørende for at kopper kunne utryddes.

Rollen til verdens helseorganisasjon (WHO)

I 1967 ble The Intensified Smallpox Eradication Program vedtatt i WHO (3). Til da regnet man med at så mye som 99 % av alle koppetilfeller i verden ikke ble rapportert, og det var umulig å iverksette effektive tiltak mot sykdommen. Det siste naturlige forekommende tilfellet av kopper ble registrert i Somalia i 1977, og WHO erklærte sykdommen for offisielt utryddet i 1980 (4).

På dette tidspunktet oppbevarte kanskje så mange som 75 stater variolavirus, og WHO oppfordret til destruksjon eller levering til sentrale WHO-godkjente laboratorier. Siden 1983 har variolavirus offisielt kun blitt oppbevart i to forekomster: 450 isolater ved Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) og 120 isolater i Russland (Russian State Centre for Research on Virology and Biotechnology, Vector, Koltsovo, Novosibirsk) (3, 4).

Kan kopper komme tilbake?

I tørket eller nedfrost materiale kan variolavirus holde seg levende i svært lang tid. Kukoppevirus og deretter vacciniavirus ble brukt i vaksineøyemed, men også patogen variolavirus kan ha blitt brukt i vaksinesammenheng, lenge etter at praksisen med poding med levende variolavirus (variolisering) opphørte (5). Så sent som i 1979 ble variolavirus funnet både i California og i Tanzania (3). I desember 2003 ble det funnet hudskorper fra vaksineringsarbeid i en konvolutt stukket inn i en bok som var til utlån på et bibliotek i USA, og det er foreløpig ukjent om dette materialet inneholdt variolavirus (6). Det er derfor ikke usannsynlig at variolavirus kan finnes andre steder enn i de to offisielle deponeriene i USA og Russland, enten som en bevisst lagring, eller i form av «gjenglemte» isolater og vaksinstammer. Det regnes heller ikke som helt umulig at intakt variolavirus fortsatt kan eksistere i døde menneskekropper eller klesplagg begravd i permafrost eller under andre konserverende omstendigheter. Teoretisk kan variolavirus også tenkes å eksistere i et hittil ukjent reservoar i naturen.

Med eksisterende informasjon og genteknologi er det heller ikke utenkelig at det i fremtiden vil være mulig å syntetisere et komplett variolavirusgenom. Selv om dette i seg selv ikke nødvendigvis vil være et levende og replikeringsdyktig virus, kan det tenkes at et slikt genom kan være i stand til å replikere dersom en vertscelle samtidig er infisert med et annet orthopoxvirus som bidrar med enzymer og andre nødvendige faktorer.

Siden mennesket ikke lenger eksponeres for variolavirus eller vaksineres, er det anslått at rundt 80 % av verdens befolkning ikke lenger har immunitet mot viruset (7).

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen



Kopper, som anslagsvis tok livet av rundt 300 millioner mennesker, ble utryddet etter et verdensomspennende vaksinasjonsarbeid, hvor levende vacciniavirus ble påført opprispet hud. Kan vi komme til å oppleve koppeepidemier igjen? Foto Mark Costantini/CORBIS/SCANPIX

En reintroduksjon av variolavirus kan derfor føre til koppepandemier, noe som er høyst relevant for en eventuell bruk av variolavirus som biologisk våpen.

Variolavirus som biologisk våpen

Sykdommen kopper kan ikke med sikkerhet fastslås før kliniske symptomer opptrer, og pasienten er da allerede smittebærende. Ingen av dagens antivirale medikamenter er virkelig effektive mot kopper, verken som profylakse eller behandling. Vaksine-lagrene, tiltenkt personer som er eksponert, er begrenset og er basert på levende vacciniavirus. Slik vaksine er kjent for å kunne gi alvorlige bivirkninger, som hjernebetennelse, generalisert ekzema vaccinatum og progredierende vaccinia (4). Alt dette bidrar til å gjøre kopper til en av de mest aktuelle kandidatene for biologisk krigføring (7).

Det er hevdet at Sovjetunionen i 1970-årene produserte over 20 tonn virusholdig materiale med et endret variolavirus med høy infektivitet og patogenitet. Dette viruspreparatet kunne distribueres til Europa og USA med langtrekkende missiler, hvoretter virus ville spres fra person til person (3). Flysabotasjene i USA 11. september 2001, med en påfølgende bølge av brev med

miltbrannsmitte (anthrax), aktualiserte en bruk av variolavirus som terrorvåpen. En spredning av variolavirus i terror-sammenheng kan skje ved bruk av enkel teknologi som aerosoldannende spray-bokser på steder med mange mennesker (3).

En reintroduksjon av variolavirus i en verdenspopulasjon som ikke lenger er immun, er en reell trussel i seg selv. I tillegg kan bioteknologiske teknikker gjøre det mulig å konstruere nye varianter av variolavirus som er enda mer egnet som våpen. Vacciniavirus brukes i dag som bærende element (vektor) i rekombinante vaksiner, der gener fra andre organismer som man ønsker immunitet mot, er satt inn i vacciniavirusgenomet (8). Teknikkene for å foreta slike rekombinasjoner er i dag i bruk i svært mange laboratorier, og genetiske koder for flere varianter av variolavirus er tilgjengelig. Det kan derfor teoretisk være mulig å lage nye utgaver av variolavirus, med for eksempel økt overlevelsessevne og patogenitet. Det kan også være mulig å tilføre immunsvekkende og sykdomsfremkallende gener fra andre infeksjøs agenser, som en moderne «biologisk cocktail». Teknisk sett kan det derfor være innen manges rekkevidde å konstruere slike varianter av variolavirus, selv om faren for selv å bli smittet under slikt arbeid er til stede og krever bruk av moderne sikkerhetsutstyr.

WHO's rolle i arbeidet for å hindre ny spredning av variolavirus

I 1986 ble det vedtatt i WHO å destruere samtlige eksisterende stammer av variolavirus. En økende motstand mot destruksjon og et ønske om videre forskning på variolavirus førte til at destruksjon ble utsatt, og WHO etablerte en rådgivende komité som skulle lage en plan for hvilken type forskning som burde gjennomføres. En endelig destruksjon er nå utsatt på ubestemt tid, inntil forventede forskningsresultater foreligger, og det igjen kan søkes enighet i WHO om tiltetgjøring. I mellomtiden spiller WHO en viktig rådgivende og kontrollerende rolle ved å følge forskningsaktiviteten nøye og ved å opprettholde en beredskap med tanke på en eventuell spredning av virus (9).

Fortsatt behov for forskning på intakt variolavirus?

Dagens forskning på levende variolavirus legger blant annet vekt på å kartlegge DNA-sekvenser fra mange ulike isolater med forskjellig opptreden både geografisk og i tid. Videre undersøkes mulighetene for å lage mer effektive vaksiner og unngå bivirkninger ved vaksiner (4). Man ønsker også å forbedre eksisterende og utvikle nye effektive antivirale medikamenter. Videre ønsker man å forbedre diagnostikken for kopper, for ved mistanke

å kunne verifisere smitte i inkubasjonsperioden og sette i verk tiltak før pasienten sprer smitte. Ved CDC i USA er det utviklet en dyremodell i aper der man kan studere sykdommen og immunologiske forhold eksperimentelt, samt prøve ut antivirale medikamenter (10).

Variolavirus bør inntil videre bevares

Beslutningen om en endelig destruksjon av variolavirus synes å hvile på forestillingen om at variolavirus kun eksisterer i de to kjente kolleksjonene, i USA og i Russland. Er dette tilfellet, vil en destruksjon kunne sikre verden mot en reintroduksjon av variolavirus. Tatt i betraktning koppers utbredelse over hele verden, samt det omfattende vaksinearbeidet med produksjon og bruk av levende virus med til dels ukjent opprinnelse (5), kan imidlertid ingen garantere for at ikke levende variolavirus fortsatt eksisterer i laboratorier som deltok i kampen mot kopper. Det synes derfor fornuftig å definere de to kolleksjonene av virus som fullstendig innesluttede og sikre. Dermed vil et åpent forskningssamarbeid kunne fortsette å generere svært nyttig kunnskap omkring profylakse og behandling av kopper og andre virusinfeksjoner.

Jeg takker Bjørn Peter Berdal, Forsvarets mikrobiologiske laboratorium, og Terje Traavik, Norsk institutt for genøkologi, for kommentarer til manuskriptet.

Litteratur

1. Moseng OG. Den tvetydige kampen mot koppe. I: Dimola UT, red. Det offentlige helsevesen i Norge 1603–2003. Bd. 1. Ansvaret for ulykkesens helse 1603–1850. Oslo: Universitetsforlaget, 2003: 165–206.
2. Tryland M. 2001. Kopper og koppevirus – 200 år siden første vaksinasjon i Norge! Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3546–50.
3. Koplow DA. Smallpox. The fight to eradicate a global scourge. California: University of California Press, 2003.
4. Fenner F, Henderson DA, Arita I et al. Smallpox and its eradication. Genève: World Health Organization, 1988. (www.who.int/emc/diseases/smallpox/Smallpoxeradication.html) (19.5.2004).
5. Razzell P. Edward Jenner's cowpox vaccine: the history of a medical myth. New York: Caliban Books, 1977.
6. Williamson E. Envelope tucked inside book may yield 1800s smallpox sample. The Seattle Times 27.12.2003. http://seattletimes.nwsource.com/html/nationworld/2001824235_smallpox27.html (19.5.2004).
7. Henderson D. Smallpox: global biosecurity threat. The International Smallpox Biosecurity Conference, 21.–22. October 2003, Geneva, Switzerland. www.smallpoxbiosecurity.org (19.5.2004).
8. Mackowiak M, Maki J, Motes-Kreimeyer L et al. Vaccination of wildlife against rabies: successful use of a vectored vaccine obtained by recombinant technology. Adv Vet Med 1999; 41: 571–83.
9. Smallpox eradication: destruction of Variola virus stocks. Fifty-fifth World Health Assembly, Ninth plenary meeting, 18. May 2002 www.who.int/emc/pdfs/ewha5515.pdf (19.5.2004)
10. LeDuc JW, Damon I, Relman DA et al. Smallpox research activities: U.S. interagency collaboration, 2001. Emerg Infect Dis 2002; 8: 743–5.