

- cancer – a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst* 1989; 65: 1209-14.
8. Collier NA, Blumgart LH. Tumors of the gallbladder. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of liver and biliary tract vol 2*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988: 819-28.
  9. Jacobi CA, Keller H, Mönig S, Said S. Implantation metastasis of unsuspected gallbladder carcinoma after laparoscopy. *Surg Endosc* 1995; 9: 351-2.
  11. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Clinicopathologic study of gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer* 1989; 64: 98-103.
  12. Paraskeuopoulos JA, Dennison AR, Johnson AG. Primary carcinoma of the gallbladder. *HPB Surg* 1991; 4: 277-89.
  13. Copher JC, Rogers JJ, Dalton ML. Trocar-site metastasis following laparoscopic cholecystectomy for unsuspected carcinoma of the gallbladder. *Surg Endosc* 1995; 348-50.
  14. Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Silva J, Siegel S. Letter to the editor. *Surgery* 1995; 117: 479-80.
  16. Fingerhut A. Laparoscopic colectomy. The French experience. In Jager R, Wexner SD, eds. *Laparoscopic colorectal surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1995.
  17. Hughes EJ, McDermott FT, Polglase AI, Johnson WR. Tumor recurrence in the abdominal scar tissue after large bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 571-2.
  19. Chapman WC, Sharp KW, Weaver F, Sawyers JL. Tumor seeding from percutaneous biliary catheters. *Ann Surg* 1989; 209: 708-15.
  22. Ferruci JT, Wittenberg J, Margolies MN, Carey RW. Malignant seeding of the tract after thin needle aspiration biopsy. *Radiology* 1979; 130: 345-6.
  23. Kline TS, Neal HS. Needle aspiration biopsy: critical appraisal. Eight years and 3267 specimens after. *JAMA* 1978; 232: 36-9.
  24. Nduka CC, Monson JRT, Menzies-Gow N, Darzi A. Abdominal wall metastasis following laparoscopy. *Br J Surg* 1994; 81: 638-52.
  26. Jatzko G, Lisborg P, Hom M, Dinges HP. Abdominal wall implantation metastases 2 years after apparently uneventful laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 1994; 65: 812-4.
  27. Allendorf JDF, Bessler M, Kayton ML, Whelan RL, Treat MR, Nowygrod R. Tumor growth after laparotomy or laparoscopy. *Surg Endosc* 1995; 9: 49-52.

*En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Owe Lundberg, Kirurgiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå.*

*Se även medicinsk kommentar i detta nummer.*

# MÄNNISKANS SEGER ÖVER SMITTKOPPSVIRUSET

## Bara dödsstöten kvar

**Sjukdomen utrotades för 18 år sedan. Men levande smittkoppsvirus finns fortfarande kvar i frysboxar i USA och Ryssland. Frågan är om man ska förintä dessa också och definitivt ge arten dödsstöten. En annan fråga handlar om huruvida det är möjligt att upprepa den framgångsrika utrotningen med andra sjukdomar, till exempel polio.**

Sjukdomen smittkoppor (variola) utrotades för snart 20 år sedan. Larmrapporter om att sjukdomen skulle ha dykt upp på nytt har kommit upprepade gånger, men de har genomgående visat sig vara falsklarm. Sjukdomens orsak, smittkoppsvirus, är däremot inte utrotat. Den aktuella frågan idag är därför: bör de kvarvarande virusstammar som förvaras i frysboxar på två viruslaboratorier i världen (USA och Ryssland) förstöras? Först när detta sker är smittkoppsvirus som art slutgiltigt förintat och sjukdomen smittkoppor definitivt enbart historisk.

Smittkoppor förorsakades av ett virus tillhörande pox-gruppen. Ett par av dess viktigaste kännetecken var att det hade enbart människan som värdjur och att det överlevde endast kort tid både hos sin värd och i dennes miljö. Det måste därför ständigt vara på jakt efter ett nytt offer. Om detta misslyckades stod dess existens på spel. Detta är orsaken till att smittkoppsvirus endast kunde överleva i en miljö med en tillräcklig täthet av icke immuna människor. Denna akilleshäla i dess biologiska utrustning blev dess undergång.

### Flera tusen år gammal sjukdom

Vi vet inte exakt när sjukdomen uppträdde för första gången. Det var säkerligen för flera tusen år sedan. Vi vet däremot med bestämdhet när och var den gjorde sin sorti. Det var i den lilla staden Merka i Somalia i oktober 1977 som dess flertusenåriga bana bröts. Det var första gången som människan genom egna åtgärder befriat sig från ett av sina många sjukdomsok. Hur denna remar-

kabla bedrift gick till har utförligt dokumenterats av Världshälsoorganisationen (WHO) i en omfattande monografi [1].

Smittkopporas historia är lång och dramatisk. De har många gånger ingripit i det historiska skeendet. De avsatte kejsare i Kina och Japan och kalifer i Bagdad; de ändrade tronföljden i det Habsburgska kejsardömet fyra gånger och tog under medeltiden fem regerande furstar i Europa av daga. Drottning Ulrika Eleonora i Sverige dog i smittkoppor. De spanska erövrarna förde med sig sjukdomen till Amerika på 1500-talet med katastrofala följder för den inhemska befolkningen i Nya världen. Halva befolkningar och hela stammar uttraderades. Men indianerna hämnades och gav i utbyte syfilis till Europa. Under fransk-tyska kriget 1870-1871 dog en halv miljon människor i smittkoppor. Sverige hade den sista påhalsningen 1963 med 27 insjuknade varav fyra dog.

Fram till sekelskiftet 1700-1800 var människan försvarslös mot smittkoppor. Vid den tiden utvecklade engelsmannen Edward Jenner tillsammans med medarbetare smittkoppsvaccinet som bortåt 200 år senare slutgiltigt skulle besegra sjukdomen. Jenner förutsåg att vaccinet skulle kunna användas för detta ändamål. Detta var det första vaccinet överhuvudtaget. För framställningen användes material från kokoppor. Ordet vaccin härleder sig därför från latinets vacca som betyder ko.

### Utrotningsprogrammet

Det tog i det närmaste 175 år innan det nya vaccinet kunde utnyttjas till ful-

### Författare

HOLGER LUNDBÄCK

med dr, professor, chef för Statens bakteriologiska laboratorium (SBL) 1961-1982, medlem av WHO's »Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication», ordförande i »The International Commission for the Certification of Smallpox Eradication in Somalia» (1979).



FOTO: WHO

**Smittkoppor** på underarmar och händer. Smittkoppsviruset hade enbart människan som värdjur. Sverige hade den sista påhälsningen av sjukdomen 1963, då 27 personer insjuknade varav 4 dog.

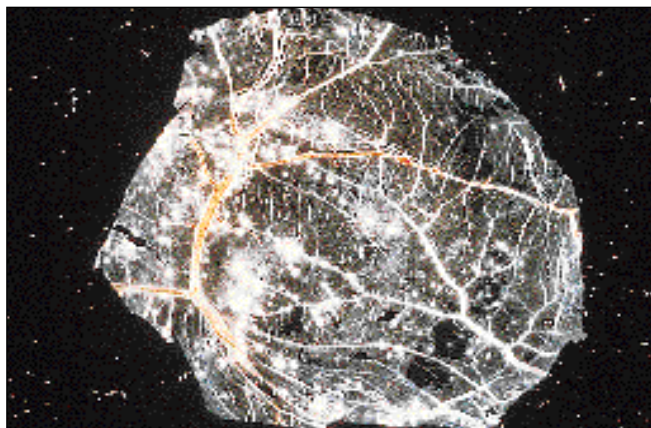


FOTO: WHO

**Variola major-virus**, odlat i ägg på chorioallantoismembran. I dag finns några hundra stammar av smittkoppsvirus kvar på två laboratorier, i Atlanta respektive Sibirien.

lo för det ändamål som Jenner så fram-synt förutsåg. Utrotningen krävde en aktion i global skala. De organisatoriska förutsättningarna skapades först 1948 då WHO bildades. Redan vid dess grundande identifierades smittkoppor-na såsom en av de sjukdomar som orga-nisationen borde prioritera. Men det var först 1966 som ett konkret, effektivt program antogs av WHO.

Det var onekligen att utmana en for-midabel motståndare. Antalet fall i vär-liden uppskattades vid den tiden till 15–20 miljoner per år, varav cirka 2 mil-joner med dödlig utgång. Smittkoppor-na var endemiska i 33 länder med en sam-manlagd befolkning på 1 200 miljoner. Sjukdomen fanns övervägande i länder med primitiva eller i varje fall outveck-lade hälsovårdssystem. Militära kon-flikter pågick i flera områden där smitt-koppor-na hade sina starkaste fästen. Skeptikerna var många. Det krävdes stort mod av dem som skulle gripa sig an uppgiften. Det finns två namn som i detta sammanhang bör ihågkommas: Viktor Schdanov, sovjetisk virolog som tog det ursprungliga initiativet, och D A Henderson, USA, som utsågs till chef för programmet 1966 och kvarstod i denna egenskap till 1977. De viktigaste milstolparna i programmet var följande:

1948: Första världshälsoförsam-lingen bildar »Joint study group on smallpox».

1958: Elfte världshälsoförsamling-en beslutar rekommendera medlems-länderna att starta särskilda program för utrotning av smittkoppor-na.

1966: Nittonde världshälsoförsam-lingen beslutar om ett intensifierat ut-rotningsprogram.

1977: Sista fallet av smittkoppor rapporteras.

1980: Trettiotredje världshälsoför-samlingen förklarar officiellt världen fri från smittkoppor.

Strategin för programmet var för-bluffande enkel. Den tog sikte på smitt-koppor-na ovannämnda akilleshäl. Vaccinationer skulle genomföras i en sådan omfattning att smittkedjan defi-nitivt skulle avbrytas, successivt i land ef-ter land. Målet uttrycktes genialt enkelt med orden »target zero», målet är noll. En särskild strategi utarbetades för att fastställa att målet nåtts och för att över-vaka det epidemiska läget i ett land se-dan det sista fallet registrerats.

Det tog elva år att genomföra det in-tensifierade program som WHO beslu-tade om 1966. Sjukdomen utrotades systematiskt i land efter land. Varje land förklarades fritt först två år efter att det sista fallet registrerats. Under denna tid finkammades landet i sökandet efter eventuellt missade fall. Det hände ald-rig att sjukdomen dök upp på nytt i ett land som förklarats fritt. Programmets tidsmässiga förlopp framgår av nedan-stående sammanställning. Årtalen an-ger tidpunkten för smittfriförklaring.

1970: Väst- och Centralafrika,

1971: Brasilien och därmed hela Sydamerika,

1972: Indonesien,

1973–1974: Öst- och Sydafrika med undantag av Afrikas horn,

1977: Indien,

1979: Afrikas horn.

### Indien och Afrikas horn sista fästena

Programmet fortskred i jämn takt utan allvarligare störningar tills man kom till Indien. Där blev det stopp. In-diens väldiga yta och enorma befolk-ning gjorde det omöjligt att nå de sista 10–15 procenten av befolkningen för att definitivt bryta smittkedjan. Strategin ändrades då så att huvudvikten lades vid att spåra upp fall, isolera dem och vac-cinera omgivningen. En indisk fältarbe-tare förklarade den nya strategin för en skeptisk hälsovårdsminister med orden:

»När ett hus brinner i den by jag kom-mer ifrån brukar vi inte hålla vatten över hela byn utan bara på det hus som brin-ner.» Den ändrade strategin visade sig snabbt mycket effektiv.

Indien var smittkoppor-na starkaste fästning på jorden. Den föll i maj 1975. Belägringen krävde mycket stora insat-ser. En tid antog programmet nästan mil-itära proportioner. Då det stod på sin höjdpunkt var 152 000 människor en-gagerade i det. För att kontrollera att inga hårdar missats besöktes 110 mil-joner hushåll i landet under åren 1976–1977, en stor del av dem flera gånger.

År 1975 hade smittkoppor-na ett enda fäste kvar, Afrikas horn (Etiopien och Somalia). Den belägringen tog ytterli-gare två år och den var i flera avseenden den svåraste. I Etiopien finns många svårtillgängliga trakter, landet hade skakats av revolution, det befann sig i krig med Somalia och ett inbördeskrig pågick i norra delen av landet. Det sista fallet rapporterades i augusti 1976. För-väntningarna var mycket stora att pro-grammet nu hade nått sitt mål. Smitt-koppor-na gjorde då ett sista förtvivlat försök att undkomma förintelsen. En patient i Etiopien rymde från isolering-en och färdades genom Ogadenöknen till Somalia. På sin färd gav han upphov till en epidemi på över 3 200 fall, vilket förlängde programmet med ett år. Det sista fallet i Somalia insjuknade i okto-ber 1977. Efter en intensiv epidemiologi-sk övervakning under två år kunde så Somalia förklaras fritt från smittkoppor 1979. Detta betydde samtidigt att vär-liden var fri från smittkoppor.

### U-länderna stod för stor del av kostnaderna

De flesta föreställer sig förmodligen att utrotningen av smittkoppor-na kosta-de mycket stora summor. De totala kostnaderna för programmet 1967–1980, det vill säga hela den tid då ett

verkligt aktivt program bedrevs, har av WHO uppskattats till 313 miljoner dollar [2], varav 200 miljoner kom från de berörda länderna själva; resten var bilateralt bistånd och bidrag från WHO. Det bör understrykas att u-länderna stod för större delen av kostnaderna, vilket är ovanligt i detta slag av projekt. Kostnader för enbart vaccinationer mot smittkoppor i hela världen uppskattades 1966, av WHO, till 1 miljard dollar.

Eftersom det är 18 år sedan det sista fallet av endemiska smittkoppor rapporterades torde farhågorna för att missade fall skulle kunna bli utgångspunkt för nya epidemier kunna avskrivas. Teoretiskt tänkbara risker existerar dock fortfarande. Den största risken – frånsett avsiktlig spridning av sjukdomen i terroristiskt eller militärt syfte – är troligen accidentell spridning från laboratorier som arbetar med levande smittkoppsvirus. Detta inträffade 1978 i ett viruslaboratorium i Birmingham i England, varvid tre personer smittades och en person dog. Utbrottet kvävdes dock snabbt i sin linda. Andra tänkbara risker är bortglömda prov i frysboxar och lik som legat infrusna i arktiska permafrostregioner.

Risk för uppkomsten av nya smittkoppsliknande varianter av poxvirus kommer alltid att finnas och kan vara förstärkt i regioner med utbredda HIV-infektioner [3]. En sådan variant är »monkey-poxvirus», som dök upp i Zaire 1970. Detta virus är patogent för apa, människa och ekorre. Den sjukdom det orsakar kan inte kliniskt skiljas från smittkoppor. Det är låginfektöst för människa. Av 404 fall, rapporterade till största delen från Zaire fram till 1986, var 33 dödliga. I inget fall innehöll infektionskedjan människa till människa mer än fyra länkar [3]. De genetiska skillnaderna mellan »monkey-poxvirus» och smittkoppsvirus är ganska stora och mutationer till fullfjädrat smittkoppsvirus osannolika. Det har påpekats att smittkoppsvirus skulle kunna framställas ur »monkey-poxvirus» med hjälp av homolog rekombinationsteknik. De erforderliga segmenten av smittkoppsvirusgenomet finns tillgängliga [4].

Den enda verkligt reella risken att smittkoppor skall komma tillbaka är sannolikt att människan själv släpper ut den fångna draken, såsom hände i den bekanta sagan om den onde anden i flaskan. Det är bland annat därför som det är så viktigt vad som händer med de nedfrusna stammarna i frysboxarna.

### Virusstammar kvar i Atlanta och Sibirien

Det är inte självklart att en biologisk art skall utrotas även om den heter smittkoppsvirus. Under flera år har en diskussion pågått bland mikrobiologer



FOTO: WHO

Sista endemiska fallet av smittkoppor i världen: Ali Maow Maalin, Merka, Somalia.

om den skall förintas eller ej. För närvarande förvaras 450 stammar på Center for Disease Control i Atlanta, USA. Tidigare fanns 150 stammar på Research Institute for Viral Preparations i Moskva [4]. De sistnämnda har enligt försljudande nyligen överförts till Institute of Molecular Biology i Koltsovo i Novosibirskregionen i Sibirien. Samlingarna innehåller representativa stammar från stora delar av världen. WHO:s ad hoc-kommitté för poxvirusinfektioner rekommenderade 1990 att alla stammar av smittkoppsvirus skulle förstöras senast den 31 december 1993 under förutsättning att två villkor var uppfyllda: smittkoppsvirusets DNA skulle vara sekvensbestämt och inga väsentliga vetenskapliga invändningar skulle ha tillkommit [4].

Sedan dess har tre stammar (två variola major och en minor) sekvensbestämts. Restriktionsfragment av smittkoppsvirus har klonats i bakteriella plasmider och finns numera tillgängliga. Kommitténs första villkor är alltså uppfyllt. Vid den nionde virologikongressen i Glasgow 1993 restes invändningar mot planerna på att slutgiltigt förstöra smittkoppsvirus av ett antal mikrobiologer [3]. Deras argument var i korthet att en destruktion av smittkoppsvirus inte skulle minska riskerna för återkomst av sjukdomen och att man skulle avhända sig ett ovärderligt material för det vetenskapliga studiet av patogenesen vid virusjukdomar och detta just vid en tidpunkt då man på allvar börjat kunna studera den på biokemisk och molekylär nivå.

WHO:s ovannämnda ad hoc-kommitté rekommenderade ånyo i september 1994 WHO att låta förstöra alla existerande stammar av variolavirus. Frågan togs inte upp av WHO:s verkställande styrelse på dess möte i juni i år. Den har uppenbarligen blivit ett problem vars lösning blockeras, inte av vetenskapliga utan av politiska hänsyn. Parterna litat inte på varandra. Det finns ingen garanti att inte någon av dem behåller några av stammarna. Denna misstro har säkerligen ökat på sistone beroende på den ovannämnda förflytt-

ningen av virusstammarna i Ryssland till Sibirien.

### Kan framgången upprepas?

Smittkoppsutrotningen är ett av WHO:s mest framgångsrika projekt [5, 6]. Uppskattningsvis har cirka två miljoner dödsfall, något eller några hundratusen fall av blindhet och 10–15 miljoner fall av sjukdomen, allt räknat per år, förebyggts. Vad detta innebär ifråga om minskning av mänskligt lidande kan inte mätas i siffror; det är även svärfångat i ord men ändå uppenbart. Inbesparingen i pengar för sjukvård ligger inom området 1 000–2 000 miljoner dollar per år. Projektet har varit till nytta för alla länder därigenom att kravet på vaccination mot smittkoppor vid internationella resor upphört i hela världen. Det kan vara av intresse i detta sammanhang att påpeka att det tog 11 år att utrota sjukdomen och ytterligare 7 år att »utrota» vaccinationen.

Den viktigaste lärdomen av projektet ligger nog däri att det visade att människan, trots alla sina svagheter, kunde befria sig från en infektionssjukdom som varit ett gissel i årtusenden. Det har blivit berättigat att fråga sig: finns det andra sjukdomar som kan dela smittkopporas öde? Varje sjukdom är unik och det går inte utan vidare att kopiera strategin för utrotningen av smittkoppor på andra sjukdomar. Men lärdomarna kan inspirera och många av dem utnyttjas för andra liknande projekt.

De två närmaste kandidaterna för utrotning är dracunculiasis (guineamask-sjukdomen) och polio. Världshälsoförsamlingen 1988 satte som mål att polio skall vara utrotad senast år 2000. Det finns goda utsikter att det målet kommer att nås, ehuru sannolikt något senare. I tur kan sedan stå flera specifikt humana sjukdomar såsom mässling, syfilis, yaws, lepra med flera. Här kan mycket hända i framtiden. I det perspektivet kan förstörandet av smittkoppsvirus få prejudicerande betydelse. Praeterea censeo variolam esse delendam.

### Litteratur

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Geneva: WHO, 1988.
2. WHO. Smallpox Eradication. Genève: WHO, 1979. (Dokument 152, bilaga 16).
3. Joklik W, Moss B, Fields BN, Bishop DHL, Sandakchiev LS. Why the smallpox virus stocks should not be destroyed. Science 1993; 262: 1225-6.
4. Mahy BWJ, Almond WA, Berns KI, Chanok RM, Lvov DK, Petterson RF et al. The remaining stocks of smallpox virus should be destroyed. Science 1993; 262: 1223-4.
5. Lundbaeck H. Ten years without smallpox. World Health Forum 1987; 8: 281-2.
6. Henderson DA. Smallpox eradication: a WHO success story. World Health Forum 1987; 8: 283-92