

Anders Tegnell, överläkare, Kunskapscentrum för mikrobiologisk beredskap (KCB), Smittskyddsinstitutet (SMI), Solna
Britta Wahren, professor, avdelningen för virologi, SMI
Fredrik Elgh, docent, KCB/SMI samt Totalförsvarets forskningsinstitut, Umeå (FOI) (*fredrik.elgh@foi.se*)

Smittkoppor – utrotad sjukdom och potentiellt terroristvapen

■ Smittkoppor är en svår infektionssjukdom med hög dödlighet och smittsamhet samt svåra resttillstånd hos människor som överlever sjukdomen. Sjukdomen har drabbat människosläktet mycket hårt under de senaste tre årtusendena och är vår hittills värsta epidemiska sjukdom. Smittkoppor orsakas av variolavirus, ett stort och komplicerat virus som tillhör den så kallade ortopoxvirusfamiljen. Variola smittar endast människor. Ett effektivt, levande vaccin finns sedan mer än 200 år. Smittkoppor kunde förklaras utrotat av Världshälsoorganisationen (WHO) 1980, efter en mycket ambitiös global vaccinationskampanj. Virus finns vid utvalda laboratorier i USA och Ryssland för att viktig forskning om vaccin och motmedel ska kunna utföras.

Mycket smittsam sjukdom med hög mortalitet

Smittkoppor har en inkubationstid på mellan 7 och 19 dagar, vanligen 12–14 dagar [1]. Efter inkubationstiden insjuknar patienten i plötslig hög feber, värk i kroppen, huvudvärk och allmän sjukdomskänsla. Efter cirka tre dagar uppträder utslag i ansiktet som under ett par dygn sprids till bålen och sedan över ben och armar. Under en tvåveckorsperiod övergår utslagen till blåsor, som sedan torkar ut till skorpor. En minoritet av fallen får en snabbt förlöpande form av sjukdomen som ger blödningar och oftast leder till döden. Bakteriella infektioner i blåsorna förekommer och kan spridas till blodet och till kroppens olika organ samt skelett och leder. Komplikationer till smittkoppor är vanliga hos dem som överlever. Det är bl a svåra, vanställande ärrbildningar som kan leda till blindhet på grund av ärr på hornhinnan. Man räknar med att dödligheten i den svårare formen av smittkoppor (variola major) är 20–30 procent.

Patienten är smittsam från slutet av inkubationstiden. Den mest smittsamma perioden är dagarna 7–10 efter debuten, men även skorporerna under utläkningstiden innehåller smittsamt virus. Smittan sprids framför allt med aerosolpartiklar från övre luftvägarna men även via material från blåsor. Smittkoppor sprids mycket lätt framför allt under vård på sjukhus. Man räknade med att en smittkoppspatient i medeltal genererade fem nya fall. Idag med en betydligt mer mottaglig befolkning finns det en oro för att ett fall skulle kunna ge upp till 10–20 nya fall. I en mer detaljerad analys av tidigare smittkoppsutbrott, gjord av R Gani och S Leach [2],

SAMMANFATTAT

Smittkoppor är en svår infektionssjukdom med hög dödlighet och smittsamhet samt svåra resttillstånd hos människor som överlever sjukdomen.

Sjukdomen har drabbat människosläktet mycket hårt under de senaste tre årtusendena och är vår hittills värsta epidemiska sjukdom.

Smittkoppor orsakas av variolavirus, ett stort och komplicerat virus som tillhör den så kallade ortopoxvirusfamiljen.

Variola smittar endast människor, och ett effektivt, levande vaccin finns sedan mer än 200 år.

Smittkoppor kunde förklaras utrotat av Världshälsoorganisationen (WHO) 1980 efter en mycket ambitiös, global vaccinationskampanj.

Virus finns vid utvalda laboratorier i USA och Ryssland för att viktig forskning om vaccin och motmedel ska kunna utföras.

Sovjetunionen har utvecklat smittkoppor till biologiskt vapen i strid med internationella fördrag. Det är oklart om det sovjetiska smittkoppsprogrammet orsakat att virus därigenom nått andra organisationer med intentioner att använda det som ett vapen.

kommer man fram till att mellan tre och fem personer kommer att smittas av varje fall i dagens befolkning. Allt är beroende på hur energiska och effektiva motåtgärder som sätts in.

Historiken leder över 3 000 år bakåt

Smittkoppsjukdomen existerade i Kina, Indien och Egypten för mer än 3 000 år sedan. Till Europa kom den på 700-talet och spreds vidare till den amerikanska kontinenten på 1500-

*»Hela kroppen från huvud till fötter är be-
täckt med otaliga sammanflytande koppor
som bränner som eld. Ansiktet är fasligen
uppsvullet och vanställt, ögonen är berö-
vade ljuset. Det tillsvullnade rosslande
svalget andas en ruttan stank. Ur ögonen
flyter tårar och var, ur munnen beständigt
en skarp saliv, ur tarmarna ruttna eksk-
re-
menter ofta blandade med var och blod.
Hela kroppen är en böld. Man ser inte mer
en människa i den sjuke.«*

*Eberhard Zacharias Munch af Rosenschöld (1775–1840),
läkare i Lund som introducerade smittkoppsvaccinering i
Sverige den 23 oktober 1801 [5].*

Edward Jenner (1749–1823).

talet där den fick ödesdigra konsekvenser för den helt oskyddade inhemska befolkningen. I Sverige nämns sjukdomen första gången i början av 1500-talet i ett par brev till riksförståndaren Svante Sture. Framför allt 1700-talet blev smittkopporas århundrade, troligen på grund av det ökande resandet och den pågående urbaniseringen. I Europa fick årligen mer än en halv miljon människor sätta livet till i otaliga epidemier.

Det är väl belagt att smittkoppsvirus användes som biologiskt vapen av brittiska styrkor i Nordamerika under de fransk-indianska krigarna 1754–1767 [3]. Man distribuerade filter som använts av smittkoppspatienter och åstadkom på så sätt utbrott av sjukdomen bland indianbefolkningen.

Vaccinering ledde till utrotning

Redan före år 1000 kände man till att det var möjligt att skydda sig mot sjukdomen genom att införa aktivt smittkoppsvirus genom en rispa i huden. Denna metod föll i glömska men återupptogs och spreds över Europa på 1700-talet. Metoden kallas variolisation, alternativt inokulation eller koppypning och fungerade genom att ge den inokulerade en lokal smittkoppsjukdom i huden, som sedan gav tillräckligt skydd mot inandad smittkoppsvirus. Metoden är förenad med betydande risker för att få fullt utvecklad smittkoppsjukdom.

På grund av de stora riskerna med koppypning fanns det ett stort behov av en säkrare metod. Den engelske landsortsläkaren Edward Jenner (1749–1823) fann att mjölkerskor som fått kokoppor på händerna i samband med mjölkning aldrig drabbades av sjukdom i de återkommande smittkopps-epidemierna. Efter hårt motstånd från det brittiska läkaretablissemanget provade Jenner att »vaccinera« ett barn med mate-

rial från kokoppor och sedan efter en tid infektera barnet med smittkoppor [4]. Barnet fick inte minsta tecken på sjukdomen, och vaccinering som metod för skydd mot smittkoppor accepterades mycket fort över världen. Den första vaccinationen i Sverige utfördes 1801 av lundaläkaren Eberhard Zacharias Munch af Rosenschöld (1775–1840) [5]. Sverige var det första land som i lag stadgade att smittkoppsvaccination skulle utföras på alla barn under 2 års ålder (1816).

Då variola endast förekommer hos människor och det var relativt lätt att identifiera smittsamma människor och verkamt vaccin fanns tillgängligt beslutade WHO 1959 att genomföra en global utrotningskampanj. Denna kom att effektueras först 1967, och efter massiva insatser kunde man konstatera att det sista fallet av naturlig smittkoppsinfektion uppträdde 1977. 1980 förklarades smittkoppsjukdomen utrotad i världen [1]. WHO beslutade också att variolavirus skulle lagras vid två referenslaboratorier, ett i USA vid Center for Disease Control och ett i Moskva (Institutet för viruspreparationer).

Återinförande av vaccination diskuteras

Det vaccin som finns idag ger ett bra skydd (91–97 procent) och är mycket stabilt. Det ger till och med ett skydd mot ett allvarligt förlopp av sjukdomen om det ges inom några dagar efter smittillfället. Idag är situationen den att allmän vaccination mot smittkoppor inte förekommit på 20 år. En stor del av befolkningen är helt oskyddad. Man räknar med att de som vaccinerats i barndomen har ett dåligt eller inget skydd alls mot att insjukna, men ett visst skydd mot allvarlig sjukdom. En kalkyl som presenterats ger vid handen att ca 15 procent av ett lands befolkning skulle ha ett någorlunda bra skydd mot sjukdomen [6].

När man nu diskuterar att åter börja vaccinera måste man komma ihåg att det inte är helt riskfritt att vaccinera med det nu existerande vaccinet. Ett antal olika komplikationer finns beskrivna [7]. Spridning av vaccinia till eksem förekom hos personer med hudseksem (eczema vaccinatum). Ibland förekom då också allmänna sjukdomstecken som feber och lymfkörtelsvullnad. Hos immunsupprimerade kunde man se en

som ett fall av smittkoppor till en början. De första fallen där diagnos ställdes upptäcktes i stället i början av maj, då epidemin var inne på sin tredje generation. Man började genast vaccinera kontakter, och efter några dagar planerades massvaccination i området runt Stockholm. Sammanlagt beräknas 420 000 personer ha vaccinerats innan utbrottet var över. I detta utbrott insjuknade 27 personer, och av dessa dog fyra (alla dessa ovaccinerade). Smittan spreds i sju generationer innan den stoppades. Liksom i andra utbrott vid den här tiden skedde större delen av smittan inom familjen eller på sjukhus, i just detta utbrott ungefär hälften i varje. Det stora problemet var att hitta isoleringsplatser till 5 000 människor som isolerades under olika perioder.

Det sista smittkoppsutbrottet i Europa ägde rum i det forna Jugoslavien 1972 [1]. En pilgrim från Mecka återvände till hemlandet och insjuknade i smittkoppor. Han smittade en rad människor på olika håll i landet, vilka i sin tur smittade i medeltal 13 ytterligare personer innan sjukdomsutbrottet kunde hejdas. Då hade alla grannländer stängt sina gränser, och man hade under några veckors tid vaccinerat 20 miljoner och isolerat 10 000 personer. Utbrottets resultat efter nio veckor blev 175 smittade och 35 döda. Detta skedde i ett land där i stort sett hela befolkningen vaccinerats i barndomen. Man använde en strategi som var allmän under smittkoppsutrotningens slutfas. Denna gick i korthet ut på en aktiv övervakning och snabb identifikation av nya fall av smittkoppor. Sedan sattes snabba åtgärder in i form av vaccinering och isolering av alla kontakter till fallet. Genom vaccination påverkades sjukdomsförloppet hos dem som redan var smittade. Nya fall isolerades för att hindra vidare spridning av sjukdomen.

Variola major smittkoppsvirus.

progredierande vacciniainfektion med utslag över hela kroppen (vaccinia gangrenosa). Förloppet var ofta allvarligt med en hög mortalitet. Incidensen var 0,4–6,9 fall per miljon vaccinerade [8, 9]. En vanligen ganska mild sjukdom var generaliserad vacciniainfektion med koppor på olika ställen på kroppen (generaliserad vaccinia). Kopporna läktes på samma sätt som vid en vaccination. Incidensen var 140–400 fall per miljon vaccinerade. Den vanligaste komplikationen var en spridning av viruset till lokala lymfkörtlar med svullnad och ibland smältning. Det fanns också svårare komplikationer i form av encefaliter (postvaccinal encefalit). Incidensen var 3,5–10 fall per miljon vaccinerade med en mortalitet på mellan 10 och 35 procent. Vaccinia kan också spridas mellan personer vid nära kontakt och då ge upphov till något av de ovan angivna symtomen.

Hur många komplikationer som förekommer beror på vilket vaccin som används och vilken population som vaccineras. Det finns flera stammar av vaccinia som används i olika delar av världen. Dessutom ökar de flesta typerna av komplikationer med åldern men minskar med antalet doser som personen fått. Att vaccinera vuxna personer för första gången ger den största incidensen komplikationer.

I Frankrike har man gjort beräkningar grundade på de erfarenheter som finns om bieffekter av vaccinet i olika åldersgrupper. Enligt dessa skulle en allmän vaccination i Frankrike orsaka över 20 000 komplikationer med mer än 300 dödsfall [10]. Detta skulle motsvara mer än 3 000 komplikationer och 50 dödsfall i Sverige.

30 år sedan Europas sista smittkoppsutbrott

Det sista utbrottet i Sverige var våren 1963 [11, 12]. Det fall som utlöste epidemin var en sjöman som rest med flyg genom Asien innan han kom till Sverige i slutet av mars. Han insjuknade efter två veckor i hemlandet, men uppfattades inte

Smitta genom bioterroristattacker kräver annan typ av vaccin

Det är svårt att bedöma hur de vacciner som nu skall användas kommer att verka mot smittkoppor. Under utrotningsskampanjen mot smittkoppor på 1940–70-talet användes huvudsakligen två vaccinstammar: New York Board of Health (NYCBH) användes i USA och i de länder där USA producerade vaccinet; Lister-Elstree-stammar, som togs fram i England, användes i Europa. Dessa vacciner var mycket verkningsfulla, och man lyckades, dels genom att vaccinera hela befolkningar (lagstiftat i flera länder), dels genom att re-vaccinera runt fall som uppkom, att slutligen helt eliminera sjukdomen.

Den smitta som skulle uppkomma vid en bioterroristattack skulle sannolikt te sig annorlunda än den vid den endemiska situationen, som bekämpades genom att vaccinera hela befolkningar. Vid laboratorier som åtagit sig att utföra diagnostik av poxvirus och andra smittfarliga agens vaccineras personalen kontinuerligt. Indikation för vaccinia-vaccinering är idag:

1. Vid hantering av större mängder vaccinia. Detta sker vid produktion av vaccin eller vid uppodling av rekombinanta vacciniavirus.
2. Som vaccin mot monkeypox. Utbrott av denna sjukdom förekommer i vissa afrikanska länder.
3. Som militär skyddsåtgärd. Detta har tillämpats av amerikanska och ryska arméerna. I Israel vaccineras både kvinnor och män, vilka alla gör värnplik.
4. Med vaccinia som bärare immuniseras försöksvis mot HIV eller andra infektionssjukdomar. Denna vaccinationsform prövas i många länder i liten skala.

En aktiv utveckling av vaccinerna har även lett till att vaccinia attenuerats genom molekylär manipulation eller genom odling i cellkultur. Dessa försvagade vacciner får mindre biverkningar, eftersom de inte tillväxer lika snabbt och länge och utsöndrar mindre virus hos den vaccinerade. Det principiella problemet är dock att det idag saknas metoder för att

värdera huruvida dessa vacciner skyddar mot infektion och sjukdom med variola eftersom variola inte längre finns. Indirekta metoder, såsom koppans tillväxt och läkning samt resistens mot efterföljande koppvaccinering och utveckling av neutraliserande antikroppar eller cellmedierad immunitet, är tecken på sådan immunitet. EU-kommissionen och läkemedelsverket i Europa (EMEA) har tagit som sin uppgift att redan under år 2002 ha försett sina länder med kunskap, ledning till vaccinval och rådgivning till vaccinproducenter. Flera möjligheter att minska biverkningsfrekvensen finns: Att använda attenuerat vaccin, att späda befintligt vaccin [12] samt att ge upprepade doser av försvagat eller spätt vaccin.

Tillgängligt vaccin i flera länder

De flesta länder avslutade sina nationella vaccinationsprogram i och med att smittkoppor utrotats. Sverige slutade 1982. Idag är en stor del av jordens befolkning ovaccinerad eller har ett mycket svagt immunologiskt skydd mot sjukdomen. Vaccin har dock lagrats på olika ställen i världen. WHO har enligt uppgift 500 000 doser, och USA anses ha 6–7 miljoner doser (nyligen rapporteras om ett betydligt större förråd hos en vaccinproducent i USA). Många andra länder har också förråd av varierande storlek, men de exakta mängderna är inte kända. Dessa lager utgörs av blåsvätska från kalv- respektive fårhud med viruskoncentrat. Andra akutlager består av ägg- eller vävnadsodlad materiel, framställd med modernare och mer kontrollerade tekniker. Det rapporteras nu från flera håll om aktiviteter för att producera mer vaccin och också för att få fram nytt vaccin.

Eftersom den viktigaste avsikten med vacciniavaccinering idag är att skydda vid plötslig terrorinitierad spridning och smitta har vaccinfrågorna kommit i ett nytt läge. För akut påkommande behov är man beredd att acceptera de vaccinlager som finns i olika länder och hos WHO. För skydd i ett något längre perspektiv förser sig t ex USA inom år 2002 med ett lager som skall räcka till hela den amerikanska befolkningen (250 miljoner doser).

Specifik behandling

Av stort intresse är att även ett antiviralt medel, cidofovir, visat sig kunna hämma replikation av poxvirus [13]. Denna nukleosidanalog används för behandling av generaliserad cytomegalovirusinfektion men har en något ofördelaktig biverkningsprofil på grund av njurpåverkan. Som ett preparat vid inträffad variolainfektion respektive vid svåra biverkningar av vaccinia kan det dock komma att få en betydelsefull plats.

Immunglobuliner av specifik art har kunnat mildra symptom eller vara profylaktiska vid infektion liknande den profylax man kan se med immunglobulin eller monoklonala antikroppar mot rabies, hepatit A, respiratoriskt syncytievirus eller mässling. Som terapi vid svåra vaccinationsbiverkningar förekom preparatet tidigare. Det rekommenderas fortfarande vid t ex eczema vaccinatum (WHO). Preparatet har även använts som profylax vid primärvaccination hos vuxna. Idag är detta preparat en bristvara, eftersom dessa immunglobuliner producerades för ett 30-tal år sedan. Att preparera immunglobuliner från vacciniavaccinerade eller att producera humana monoklonala antikroppar är försöksverksamhet som ännu inte lett till allmänt tillgängliga produkter.

Diagnostik och verifiering av variola utvecklas

Poxvirusfamiljen hör till våra största virus, och den primära diagnostiken sker genom elektronmikroskopi på blåsmaterial [14]. Den karakteristiska bilden är rektanglar (ca 350 × 270 nm) med tydlig innerstruktur. I Sverige samverkar Smittskyddsinstitutet och Totalförsvarets forskningsinstitut

Militärövning i tätortsförsvaret vid anfall med biologiska eller kemiska stridsmedel.

för att ta fram snabba diagnostiska test baserade på påvisande av DNA. Där ingår att medelst sekvensering snabbt kunna avgöra vilken typ av poxvirus man har att göra med. Mätning av antikropps nivå kan avgöra om den humoral immuniteten kvarstår och huruvida man producerar neutraliserande antikroppar. Ett större program har initierats för att utreda den cellulära immuniteten mot vaccinia/variola, något som först nu blivit möjligt på grund av införandet av reaktiva peptider.

Återstående virusstammar i USA och Ryssland

WHOs kommitté för ortopoxvirusinfektioner har tidigare beslutat att de återstående virusstammarna skulle förstöras i juni 1999. Detta kom inte till stånd då både USA, Ryssland med flera stater anser att det är viktigt att behålla levande virus. I januari 2002 har WHO bestämt att variola fortsatt får hysas i USA och Ryssland. Förnyad prövning om destruktion blir om tre år. Virus anses behövas för att kunna ta fram effektiv antiviral behandling, för att kunna utveckla effektiva vacciner av modern typ och för att ta fram ny kunskap om virus unika egenskaper i relation till människans immunologiska försvar [15].

Sovjettryckt biovapenprogram ett hot?

Variola introducerades i det sovjetiska biovapenprogrammet 1980 enligt Ken Alibek, en avhoppare som varit programmets ställföreträdande chef [16]. De virusstammar som förvarades i Moskva överflyttades till ett forskningscentrum i Koltsovo, Novosibirsk. Där och möjligen på andra ställen odlades variola i stora kvantiteter och laddades i bomber och interkontinentala robotar. Enligt Alibek fortsätter Ryssland sitt forskningsprogram gällande smittkoppor, och man ägnar sig bl a åt att ta fram varianter som är ännu mer aggressiva än

de naturligt förekommande. Detta arbete sker främst med hjälp av genteknologi.

På grund av den tilltagande oförmågan hos Ryssland att finansiera de forskningsinstitut som förmodas syssla med denna typ av aktiviteter är oron nu stor att spridning av variola och liknande organismer skall ske till regimer och terroristgrupper via ryska vetenskapsmän som söker sin utkomst på annat håll än i Ryssland. Flera länder, bland annat Sverige, har nu samarbetsprogram med de ryska forskarna, bl a för att förhindra denna utveckling.

Riskerna underskattade

Det har tidigare ansetts att smittkoppor inte lämpade sig särskilt bra för biologisk krigsföring på grund av den stora smittsamheten. Därigenom riskerar ju hela världen, inklusive den egna befolkningen, att drabbas. För angripnarlandets befolkning kunde man möjligen snabbt genomföra ett stort vaccinationsprogram, men hatet från hela världen skulle drabba de skyldiga.

Terrorister saknar möjligheter att låta vaccinera stora grupper och har mindre möjligheter att sköta storskalig virusodling. Det har därför ansetts troligare att de skulle föredra bakteriella smittämnen, t ex antrax, där risken för okontrollerbara epidemier är mindre. Terrorister kan å andra sidan möjligen vara mer fanatiska och hänsynslösa, särskilt när religioner influerar ideologin. Angreppen i USA den 11 september visar på en mycket stor hänsynslöshet och på att man haft tillgång till betydande resurser. Angreppen med antraxbakterier visade på slughet, tillgång till patogener och på en betydande uthållighet hos avsändarna.

En terroriströrelse eller ett lands militära ledning skulle numera kunna komma till övertygelsen att ett angrepp med smittkoppsvirus på USA kommer att kunna hållas inom landet genom de angripnas effektiva motåtgärder. Risken för en allvarlig världsepidemi skulle vara liten, varför man skulle kunna vara beredd att göra en attack.

Antrax av vapenkaraktär tycks ha kommit ut från ett amerikanskt laboratorium och har spritts via infekterade brev. Sovjet och senare Ryssland har trots internationella överenskommelser arbetat med vapenutveckling av variola.

Allt detta sammantaget gör att riskerna för användning av variola i terroryfte synes ha underskattats tidigare.

Sammanfattning

Smittkoppor är en sjukdom som följt och påverkat mänskligheten fram till för 30 år sedan. Den har hög smittsamhet och dödlighet, men det finns ett effektivt vaccin som har möjliggjort att sjukdomen kunnat utrotas. Om terrorister skulle sprida virus har världens befolkning idag ett dåligt immunologiskt skydd. I utvecklingsländerna förbereds därför för att ha vaccin tillhands vid utbrott. Att återinföra en allmän vaccination med det tidigare vaccinet skulle medföra allvarliga biverkningar, och en utveckling av försvagade eller rekombinanta virus pågår intensivt. En strategi med stor vaksamhet för fall av smittkoppor och god beredskap för att sätta in motåtgärder är även viktigt.

Referenser

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. History of International Public Health, No 6. Geneva: World Health Organization; 1988.
2. Gani R, Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary populations. *Nature* 2001;414:748-51.
3. Geissler E, van Courtland Moon JE. Biological and toxin weapons research. Development and use from the middle ages to 1945. SIPRI (Stockholm International Peace Research Institute) Chemical & Biological Warfare Studies no 18. Oxford: Oxford University Press; 1999.
4. Jenner E. An inquiry into the causes and effects of Variolæ vaccinæ, a disease, discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of Cow Pox. London; 1798. Reprinted in: Camac CNB, ed. Classics in medicine and surgery. New York: Dover books on science. Denver Publications; 1959: 241-76.
5. Tollerud B. 200-årsjubileum för första svenska vaccinationen. Svårt för Munck af Rosenschöld övertyga »den okunniga och envisa allmogen«. *Läkartidningen* 2001;98:1944-8.
6. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Jahrling PB, et al. Smallpox as a biological weapon. *Journal of the American Medical Association* 1999;281:2127-37.
7. Bengtsson E, Hansson S, Nyström B. Smallpox outbreak and vaccination problems in Stockholm, Sweden 1963. V. Postvaccinal reactions and complications. *Acta Med Scand Suppl* 1966;464:87-104.
8. Haim M, Gdalevich M, Mimouni D, Ashkenazi I, Shemer J. Adverse reactions to smallpox vaccine: the Israel Defense Force experience, 1991 to 1996. A comparison with previous surveys. *Mil Med* 2000;165:287-9.
9. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination 1968: results of ten statewide surveys. *J Infect Dis* 1970;122:303-9.
10. Institut de Veille Sanitaire: Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination 2001. (http://www.invs.sante.fr/publications/variole_2001/variole_2001.html)
11. Zetterberg B, Ringertz O, Svedmyr A, Wallmark G, Alin K. Epidemiology of smallpox in Stockholm 1963. *Acta Med Scand Suppl* 1966;464:7-42.
12. Espmark A, Biberfeld G, Fagraeus A, Johnsson T, Jonsson J, Magnusson B. Virological findings during the smallpox outbreak in Stockholm in 1963. *Acta Med Scand Suppl* 1966;464:71-86.
13. Bray M, Martinez M, Smee DF, Kefauver D, Thompson E, Huggins JW. Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cowpox virus challenge. *J Infect Dis* 2000;181:10-9.
14. Grandien M, Wahren B. Poxvirus: Smittkoppor, apkoppor, kokoppor och vaccinia samt orf och milker's nodules. *Smittskydd, SMI* 4: 15-18, 1998.
15. Committee on the Assessment of Future Scientific Needs for Live Variola Virus. Institute of Medicine. Board on global health. National Academy of Sciences, USA. Washington DC: National Academy Press, USA; 1999.
16. Alibek K, Handelman S. Biohazard. The chilling true story of the largest covert biological weapons program in the world. New York: Random House; 1999.

SUMMARY

Smallpox – eradicated disease, a terrorist threat

Anders Tegnell, Britta Wahren, Fredrik Elgh

Läkartidningen 2002;99:2145-9

Smallpox is a disease that followed humanity for thousands of years up until thirty years ago. It was possible to eradicate, since an effective live vaccine from crossreacting vaccinia could be developed. Twenty years passed since vaccinations stopped and very few people are protected against the disease today. Variola today has become an object of discussion due to the possibility that it can be used as a bioweapon. Due to the number of complications that can be expected a general vaccination is probably not possible. Research is ongoing to develop new vaccines. Many countries are improving their capabilities to respond to a renewed threat of a smallpox epidemic.

Correspondence: Fredrik Elgh, Centre for Microbiological Preparedness, Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden.