

Nationale Referenzzentrale für Polioviren

Jahresbericht 2016

Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Währinger Straße 25a
A-1090 Wien
Telefon: 050555 37111
Email: humanmed.wien@ages.at

Ansprechperson:
Mag. Birgit Prochazka

Zusammenfassung

Im Jahre 2016 waren österreichweit 90 Einrichtungen in das nationale AFP- (= acute flaccid paralysis, akute schlaffe Lähmung) Überwachungs- und Meldesystem integriert. Es wurden 30 Stuhlproben von insgesamt 16 gemeldeten Fällen von schlaffen Lähmungen untersucht, davon 9 Patienten unter 15 Jahren. Bei einem AFP Fall konnte aus den eingesandten Stuhlproben das Enterovirus ECHO 18 isoliert werden, bei einem anderen AFP Fall wurden die Stuhlproben negativ getestet, die untersuchte Liquorprobe zeigte jedoch ein positives Enterovirus D68 (EVD68) Ergebnis. Im Rahmen des epidemiologischen Netzwerkes für Enterovirus-Infektionen, in dem 2016 zehn Laboratorien landesweit eingebunden waren, wurden 7.969 Proben untersucht und in 579 Proben wurden Non Polio-Enteroviren nachgewiesen; in keiner Probe wurde Wildtyp Poliovirus detektiert.

Summary

In 2016 90 clinics were involved in the Austrian AFP (acute flaccid paralysis) surveillance system. A total of 30 samples from 16 reported cases of AFP were tested. In one AFP case, ECHO 18 was isolated from the stool specimens, in another AFP case the faeces-specimens were negative, but a corresponding CSF sample grew enterovirus D68 (EVD68). As part of the epidemiological network for enterovirus infections 7,969 samples were tested in ten participating laboratories. 579 samples yielded Non polio enteroviruses, no wild-type poliovirus was found.

Einleitung

Für die Endphase der globalen Polioeradikation im Zeitraum 2013- 2018 hatte die WHO einen eigenen Strategieplan erarbeitet. Wesentliche Ziele waren: (1) Beendigung der Wildtyp Poliovirus-Transmission, (2) Umstellung der Impfstrategie

von trivalentem oralen Impfstoff (tOPV) auf bivalentem Impfstoff (bOPV, enthält die Serotypen Typ1 und Typ3) in Kombination mit zumindest einer Dosis inaktiviertem Polioimpfstoff (IPV) bzw. gänzliche Umstellung auf IPV, sowie (3) Etablierung eines entsprechend sicheren Laborcontainments (Aufbewahrung und Lagerung) für Polioviren [1]. Diese Ziele wurden auch im Jahre 2016 kontinuierlich und erfolgreich weiterverfolgt: Von den 3 Wildtyp Poliovirus Stämmen (Typ 1, Typ2 und Typ3) konnte Wildtyp-Poliovirus Typ 2 (WPV2) seit 1999 nicht mehr detektiert werden. Die offizielle Erklärung der weltweiten Eradikation dieses Typs am 20. September 2015 durch die globale Zertifizierungskommission, stellt einen großen Erfolg auf dem Weg zur globalen Polioeradikation dar [2]. Wildtyp-Poliovirus Typ 3 (WPV3) wurde letztmalig im November 2012 in Nigeria nachgewiesen, somit scheint eine WPV3 Transmission endgültig gestoppt und eine Deklaration zur weltweiten Eradikation auch für diesen Typ in greifbarer Nähe zu sein. Wildtyp-Poliovirus Typ 1 (WPV1) verursachte 100% der im Jahre 2016 registrierten Fälle von Kinderlähmung: weltweit wurden 37 von der WHO bestätigte Poliomyelitisfälle verursacht durch WPV1 gemeldet; damit erreichte die Zahl der registrierten Erkrankungsfälle ein historisches Tief. Alle 37 Fälle wurden in den drei endemischen Ländern Afghanistan (n=13), Pakistan (n= 20) und Nigeria (n= 4) registriert [3]. Nigeria konnte zwar im Herbst 2015 formell von der Liste der Endemieländer gestrichen werden (der letzte Poliofall wurde am 24.Juli 2014 registriert) [4], wurde jedoch nach dem Wiederauftreten von Poliomyelitisfällen im krisengeplagten Nordosten des Landes von der WHO im September 2016 wieder als „endemisch“ eingestuft [5].

Die im Jahre 2016 weltweit durchgeführten Untersuchungen von Umwelt- bzw. Abwasserproben auf Vorhandensein von Wildtyp-Polioviren ergaben wie im Jahr zuvor lediglich in zwei endemischen Ländern positive Resultate von WPV1 (Afghanistan n= 2, Pakistan n=62) [6].

Die Durchführung der globalen Umstellung der Polioimpfstrategie wurde im Zeitraum vom 18. April bis 1. Mai 2016 von der WHO in Angriff genommen und stellt das bisher größte weltweit koordinierte Erfolgsprojekt der Impfgeschichte dar. Weltweit beteiligten sich 155 Länder an dem Vorgehen [7]. Durch die Einführung der Verwendung von bOPV in Kombination mit IPV konnte das weltweite Auftreten von durch zirkulierendes, von Lebendimpfstoffen abgeleitetes virulentes Poliovirus (circulating vaccine-derived Poliovirus, cVDPV) verursachten Erkrankungsfälle von 32 registrierten Fälle im Jahr 2015 auf lediglich 5 gemeldete Fälle im Jahr 2016 verringert werden (Laos n=3, Pakistan n=1, Nigeria n=1) [3]. Voraussetzung für den Erfolg dieses Projektes waren einerseits die globale Eradikation von WPV 2, sowie andererseits strenge WHO Containment-Vorgaben zur Lagerung von Polioviren in den Laboratorien, um ein Freisetzen (beabsichtigt oder auch unbeabsichtigt) von Polioviren aus Laboreinrichtungen zu verhindern. Entsprechend dem “WHO global action plan to minimize poliovirus facility-associated risk” (GAPIII) darf seit Anfang 2016 nur mehr in einer speziell deklarierten, von einer nationalen Behörde genehmigten und von der WHO akkreditierten Einrichtung („poliovirus essential facility“, PEF) mit WPV2 gearbeitet werden [8]. Seit 1. August 2016 sind von dieser Regelung auch Arbeiten mit Polioimpfviren des Typs 2 betroffen [9].

Resultate

Im Jahr 2016 wurden österreichweit insgesamt 7.999 Proben im Rahmen des WHO-Polioeradikationsprogrammes mittels Virusisolierung oder molekularbiologischer Methoden auf Enteroviren untersucht: 30 Proben im Rahmen der AFP-Surveillance und 7.969 Proben im Rahmen der Enterovirus-Surveillance. Insgesamt konnten in 581 Proben Non Polio-Enteroviren nachgewiesen werden. Die im Rahmen der AFP-Surveillance und des epidemiologischen Labornetzwerks zur österreichweiten Enterovirus-Überwachung durchgeführten Untersuchungen ergaben keine Poliovirus-positiven Resultate (Tabelle 1).

Im Rahmen der AFP-Surveillance wurden 16 AFP-Fälle, davon 9 Patienten im Alter von unter 15 Jahren, mit unterschiedlichen Diagnosen untersucht: Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) (n=1); Transverse Myelitis (n=1); Spinal intermittierende Facialisparesie (n=1); andere spezifische neurologische Erkrankung (n=2, in beiden Fällen FSME); Polyradiculoneuritis/GBS (n=6); andere akute Lähmung inklusive Facialisparesie (n=2); Paresie unklarer Ursache (n=1); Polio-like Syndrom (verursacht durch andere Enteroviren) (n=1); Myelitis C2-C7 (n=1). Die Inzidenz von 0,72/100.000 Fällen liegt über dem Durchschnitt der letzten Jahre (Tabelle 2).

Entsprechend dem von der WHO empfohlenen Surveillance-Standard erfolgte die Bearbeitung aller AFP-Proben innerhalb von 48 Stunden nach Eintreffen ins Labor (100 %); des Weiteren konnte die Untersuchung aller Proben innerhalb von 28 Tage abgeschlossen werden (Tabelle 3). Laut WHO-Kriterien sollten zwei Stuhlproben im Abstand von 24 - 48h und innerhalb von 14 Tagen nach Krankheitsbeginn bei jedem AFP-Fall an das nationale Referenzlabor übermittelt werden. Im Jahr 2016 wurden nur in sieben von 16 Fällen (44%) Stuhlproben entsprechend dieser WHO Vorgabe an das Labor übermittelt (Tabelle 3). In vier Fällen wurde keine Stuhlprobe an die Referenzzentrale zur Abklärung geschickt; in vier Fällen wurden je drei Stuhlproben zur Analyse an die Referenzzentrale übermittelt. Bei keinem AFP Fall konnten Polioviren nachgewiesen werden; bei einem Fall wurde in beiden Stuhlproben das Enterovirus ECHO 18 angezüchtet. Bei einem AFP Fall wurde zusätzlich zu den von der WHO vorgeschriebenen zwei adäquaten Stuhlproben, in denen mittels Zellkultur kein Enterovirus isoliert werden konnte, Liquor untersucht. In der Liquorprobe konnte mittels PCR Enterovirus D68 detektiert werden.

Im Rahmen des epidemiologischen Netzwerkes für Enterovirus-Infektionen wurden 7.969 Proben untersucht, dabei wurden in 579 Proben Non Polio-Enteroviren nachgewiesen. Wie in den Jahren zuvor konnte in keiner Probe Wildtyp Poliovirus detektiert werden. Die molekularbiologischen Untersuchungen an der Referenzzentrale ergaben bei 80 % aller sequenzierten Virusisolate einen exakten EV-Serotyp. Für das Jahr 2016 konnten als dominante Serotypen ECHO 6 (16%), gefolgt von ECHO 30 und Enterovirus 71 (je 13%) bestimmt werden.

Die Referenzzentrale für Polioviren an der AGES Wien konnte im Jahre 2016 die Untersuchungen im Rahmen des epidemiologischen Netzwerkes für Enteroviren insofern ausweiten, als eine routinemäßige Testung von respiratorischen Materialien gezielt auf EVD68 etabliert wurde. Alle Proben, die im Rahmen dieser Surveillance in

die Referenzzentrale einlangen, werden sowohl molekularbiologisch als auch mittels Zellkultur für den Einsender kostenfrei untersucht.

Da in Österreich keine Etablierung eines „poliovirus essential facility“ geplant ist, wurden 2016 aufgrund der strengen WHO Containment Vorgaben alle WPV2, Polioimpfviren des Typs 2 sowie alle Bestände an Poliovirus Typ 2- Nukleinsäuren österreichweit vernichtet und dies der WHO im Juli 2016 vom Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (BMGF) bestätigt.

Tabelle 1: Probenzahlen der im Rahmen des Polio-Eradikationsprogrammes in Österreich durchgeführten Untersuchungen (Ergebnisse der Untersuchungen mittels PCR oder Virusisolierung) der Jahre 2009 - 2016

Jahr	untersuchtes Material	untersuchte Proben	Poliovirus positive Proben	Wildtyp-Poliovirus positive Proben	Sabin-like Poliovirus positive Proben	Non-Polio-Enterovirus positive Proben
2009	Stuhl	915	0	0	0	51
	andere Proben	3.243	0	0	0	62
	gesamt	4.158	0	0	0	113
2010	Stuhl	1.095	0	0	0	44
	andere Proben	3.156	0	0	0	33
	gesamt	4.251	0	0	0	77
2011	Stuhl	1.221	0	0	0	39
	andere Proben	3.932	0	0	0	34
	gesamt	5.158	0	0	0	73
2012	Stuhl	1.122	0	0	0	66
	andere Proben	3.714	0	0	0	73
	gesamt	4.836	0	0	0	139
2013	Stuhl	1.555	2	0	2	88
	andere Proben	3.666	0	0	0	74
	gesamt	5.221	2	0	2	162
2014	Stuhl	2.138	8	0	8	240
	andere Proben	3.962	0	0	0	54
	gesamt	6.100	8	0	8	294
2015	Stuhl	1.591	10	0	10	146
	andere Proben	3.807	0	0	0	48
	gesamt	5.408	10	0	10	194
2016	Stuhl	1.267	0	0	0	75
	andere Proben	6.732	0	0	0	506
	gesamt	7.999	0	0	0	581

Tabelle 2: Überwachung von Fällen mit akuter schlaffer Lähmung (AFP) in Österreich in den Jahren 2009 - 2016

Jahr	gemeldete AFP-Fälle	Bevölkerung <15a *	AFP-Inzidenz (pro 100.000)**	AFP-Fälle mit zwei Stuhlproben	AFP-Fälle mit adäquaten Stuhlproben
2009	6	1.261.588	0,48	5	17%
2010	4	1.244.870	0,32	4	0%
2011	1	1.229.156	0,08	1	0%
2012	1	1.220.614	0,08	1	100%
2013	4	1.218.844	0,33	4	25%
2014	3	1.221.821	0,25	2	66%
2015	8	1.246.847	0,64	2	25%
2016	16	1.246.847	0,72	12	44%

* Daten der Statistik Austria

** erwartete Inzidenz (Vorgabe der WHO): 1 AFP-Fall pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren jährlich

Tabelle 3: WHO-Standard-Vorgaben zur AFP-Surveillance entsprechend „WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases“[11]

	WHO Standard-Vorgaben	2016
AFP-Fälle , die innerhalb von 48 Stunden untersucht wurden (in Prozent)	> 80%	100%
AFP-Fälle mit zwei adäquaten Stuhlproben, abgenommen im Abstand von 24-48 Stunden innerhalb der ersten 14 Tage ab Krankheitsbeginn (in Prozent)	> 80%	44%
Einwandfreier Probenzustand bei Eintreffen ins Labor	> 80%	100%
Probeneingang in ein WHO-akkreditiertes Labor innerhalb von 3 Tagen ab Versand (in Prozent)	>80%	50%
Befundung der Proben innerhalb von 28 Tagen nach Erhalt im Labor (in Prozent)	>80%	100%

Diskussion

Im fortgeschrittenen globalen Polioeradikationsprozess wird nicht nur das flächendeckende Erkennen und Überwachen von Polioviren immer wichtiger, es muss auch eine ausreichende und gewissenhaft geführte Enterovirus-Surveillance landesweit etabliert sein. EVD68 und andere Enteroviren der Gruppe C zeigen, dass es auch in einer poliofreien Welt Pathogene gibt, die verheerende Krankheitsbilder mit schweren neurologischen Verläufen und lebensbedrohlichen respiratorischen Erkrankungen verursachen können. Die Wahl der zu untersuchenden Materialien (Stuhl, Liquor, respiratorisches Material, Umweltprobe) spielt eine immer wichtigere Rolle um eine gewissenhafte und aussagekräftige Surveillance gewährleisten zu können [10].

Nach der globalen Zertifizierung der Poliofreiheit werden Einrichtungen, die weiterhin mit Polioviren arbeiten müssen, eine potentielle Gefahr darstellen. Die im WHO GAPIII Dokument beschriebenen Richtlinien und Vorgaben für solche durch die WHO akkreditierten „poliovirus essential facilities“ sind kostenintensiv und aufwendig; sie sind aber strikt einzuhalten, um das Risiko eines unbeabsichtigten oder absichtlichen Freisetzens von Polioviren aus Laborbeständen zu minimieren [8]. Aber auch nach der globalen Polioeradikation besteht in manchen Bereichen noch immer ein dringender Bedarf an Arbeiten mit Polioviren, z.B. zur Qualitätstestung im Zuge der Immunglobulin Herstellung oder zur Poliotiterbestimmung aus humanen Seren um die essentielle Aufrechterhaltung der Immunität der Bevölkerung zu prüfen. Um ein sicheres Arbeiten mit Polioviren auch nach Polioeradikation zu ermöglichen, haben verschiedene Forschungsgruppen neue Polioviren entwickelt, die eine höhere Attenuierung und Stabilität aufweisen als die bisher existierenden Polioviren. Diese gentechnisch modifizierten Viren können Menschen nicht mehr infizieren, stellen somit kein Risiko einer erneuten Polio-Exposition gegenüber der Menschheit dar und können unter S2-Laborbedingungen bearbeitet werden [12, 13]. Derzeit gelten jedoch auch solche modifizierten, hyperattenuierten Polioviren laut GAPIII Dokument als „Wildtyp-Polioviren“ [8]. Eine Überarbeitung des aktuell gültigen GAP III Dokumentes sowie eine entsprechende Adaptierung der WHO-Vorgaben ist somit zur Sicherstellung der Immunglobulin-Verfügbarkeit und zur Ermöglichung von Polio-Titerbestimmungen in Ländern ohne „poliovirus essential facility“ dringend erforderlich.

Danksagung

Jenen Laboratorien, die im epidemiologischen Netzwerk für Enterovirus-Infektionen mitarbeiten, wird herzlich gedankt. Weiters wird auch den Kontaktpersonen der in das Meldesystem eingebundenen Spitäler für die gute Zusammenarbeit gedankt.

Literatur

- [1] WHO Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013–2018.: Global Polio Eradication Initiative; 2013. Available at <http://polioeradication.org/who-we-are/strategy/>
- [2] <http://polioeradication.org/news-post/global-eradication-of-wild-poliovirus-type-2-declared/> (abgefragt 17.07.2017)
- [3] Anonymus: EURO Poliomyelitis Eradication, global update for week 20, 2017
- [4] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/nigeria-polio/en/> (abgefragt 13.07.2017)
- [5] <http://reliefweb.int/report/nigeria/polio-week-27-september-2016> (abgefragt 17.07.2017)
- [6] <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/> (abgefragt 17.07.2017)
- [7] Anonymus: WHO Global Eradication Initiative, News April 2016, The Oral Polio Vaccine Switch (abgefragt 17.07.2017)
- [8] World Health Organization. GAPIII: WHO global action plan to minimize poliovirus facility-associated risk. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/PostEradication/GAPIII_2014.pdf
- [9] Anonymus: “WHO Containment_keypoints_27Jan2017.pdf” <http://polioeradication.org/>
- [10] Holm-Hansen C. C., The importance of enterovirus surveillance in a Post-polio world. Clin. Microbiology and Infection 23 (2017) 352-354
- [11] WHO Manual “WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases”

<http://apps.who.int/iris/handle/10665/68334>

[12] Knowlson S, Burlison J, Giles E, Fox H, Macadam AJ, Minor PD (2015) New Strains Intended for the Production of Inactivated Polio Vaccine at Low-Containment After Eradication. PLoS Pathog 11(12): e1005316. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005316>

[13] Minor PD, et al., Scientific consultation on the safety and containment of new poliovirus strains for vaccine production, clinical/regulatory testing and research. Report of a meeting held at NIBSC, Potters Bar, Hertfordshire, UK, 6/7th July 2016, Biologicals (2017)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biologicals.2017.05.001>