

## Aktuelle Situation und neue diagnostische Entwicklungen

# Überwachung der Poliomyelitis in der Schweiz

Rainer Gosert<sup>a</sup>, Hans H. Hirsch<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Nationales WHO-Referenzlabor für Poliomyelitis, Abteilung Infektionsdiagnostik, Departement Biomedizin – Haus Petersplatz, Universität Basel

<sup>b</sup> Infektionskrankheiten & Spitalepidemiologie, Universitätsspital Basel

## Hintergrund

Ermutigt durch die Erfolge bei der Pockenbekämpfung hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 1988 die *Global Polio Eradication Initiative* formuliert ([www.polioeradication.org](http://www.polioeradication.org)). Ziel dieser Initiative ist, die Kinderlähmung (Poliomyelitis) durch Impfprävention weltweit auszurotten. Jeder auftretende Poliomyelitis-Fall hat daher internationale Bedeutung, insbesondere dann, wenn er in einer als Poliovirus-frei zertifizierten WHO-Region auftritt. Bereits ein einzelner bestätigter Poliomyelitis-Fall in der Schweiz wäre wie ein Ausbruchereignis einzustufen, weil das Ausmass der Viruszirkulation bei Auftreten eines klinischen Falles schwer zu beziffern ist: Weniger als 1% der Infektionen verlaufen unter dem Bild der akuten schlaffen Lähmung (*acute flaccid paralysis*, AFP). Das Auftreten von AFP anderer Ätiologien hat durch die Enterovirus-D68-Ausbrüche in Nordamerika eine neue Komplexität erreicht. In der Schweiz erfolgt die Abklärung aller AFP-Fälle mittels virologischer Abklärung bis zu einem Alter von 15 Jahren. Diese Untersuchung des *Nationalen WHO-Referenzlabors für Poliomyelitis* ist kostenlos. Da Polioviren periodisch ausgeschieden werden können, sollten zwei Stuhlproben im Abstand von 24 bis 48 Stunden genommen und eingesandt werden. Goldstandard für die Diagnose ist die zeitintensive Virusisolierung in Zellkultur. Neu gewinnen molekularbiologische Methoden an Bedeutung, da sie in kürzerer Zeit ein Ergebnis liefern können. Ebenso besteht ein Bedarf zur Bestimmung des Impfschutzes, welcher weiterhin auf dem Nachweis neutralisierender Antikörper in der Virus-Zellkultur basiert.



Rainer Gosert



Hans H. Hirsch

## Poliomyelitis

Poliomyelitis ist eine akute, übertragbare Infektionskrankheit und wird durch die den Gruppe-C-Enteroviren zugehörigen Polioviren verursacht. Es werden drei Serotypen unterschieden, die alle Lähmungen verursachen können. Die Mehrzahl der Infektionen verläuft klinisch inapparent oder wird von unspezifischen



© Martine Oger | Dreamstime.com

schen Symptomen begleitet (grippales oder gastrointestinales Syndrom). Klinisch verläuft die Krankheit in zwei Phasen. Nach der febrilen Phase kommt es bei der Minderheit der infizierten Personen zu einer Invasion des zentralen Nervensystems. In 0,1 bis 1% der Fälle treten schlaffe Lähmungen der Sklettmuskulatur oder lebensbedrohliche bulbäre Symptome auf (Abb. 1).

## Epidemiologie

Im Jahr 1988 war Wild-Poliovirus in mehr als 125 Ländern endemisch. Dies resultierte in jährlich geschätzten 350 000 Poliomyelitis-Fällen mit teilweise tödlichen Folgen. In den letzten zehn Jahren lag die Zahl der jährlichen Polio-Neuerkrankungen unter 2000 und erreichte im Jahr 2012 mit 223 Poliomyelitis-Fällen ein Allzeittief (Abb. 2). Heute findet nur noch in drei Ländern autochthone Wild-Poliovirus-Übertragung statt (Afghanistan, Pakistan und Nigeria). Der letzte Poliomyelitis-Fall, verursacht durch Wild-Poliovirus Typ 2, ereignete sich 1999 in Indien, seither gilt Typ 2 als eradiziert. Im Jahr 2013 gab es nur noch durch Wild-Poliovirus Typ 1 hervorgerufene Po-



**Abbildung 1:** Lähmungen verursacht durch Polioviren.

**A** Wild-Polioviren verursachen Paralyse hauptsächlich bei Kindern unterhalb von fünf Jahren.

**B** Erwachsener mit einem durch Poliomyelitis deformierten rechten Bein.

**C** Patienten mit Lähmung der Atemmuskulatur (bulbäre Form der Poliomyelitis) konnten nur in sogenannten Eisernen Lungen überleben.

Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der WHO und des Center for Disease Control and Prevention, USA.

liomyelitis-Fälle [1]. Dies legt nahe, dass Typ 3 an der Schwelle zur Eliminierung steht. Trotzdem lag die Anzahl der durch Wild-Poliiovirus verursachten Poliomyelitis mit 416 Fällen im Jahr 2013 über dem Wert des Vorjahres. Dies ist einem Poliomyelitis-Ausbruch mit über 200 Erkrankungen am Horn von Afrika und einem kleineren Ausbruch in Syrien mit 25 Wild-Poliiovirus-Diagnosen geschuldet [1].

Mitte November 2014 waren 279 Poliomyelitis-Fälle (alle Wild-Poliiovirus Typ 1) bekannt, davon wurde die Mehrzahl (93%) aus endemischen Ländern gemeldet [1]. Lediglich 19 Fälle gehen auf kleinere Ausbrüche in einigen afrikanischen Ländern und im Irak zurück. Dies zeigt, dass der Ausbruch am Horn von Afrika erfolgreich eingedämmt wurde. Trotzdem kommt es weiterhin zur Übertragung von Wild-Polioviren über Landesgrenzen hinaus. Dies zeigt, dass nur genügend hohe Impfraten (WHO-Empfehlung  $\geq 95\%$ ) das Ausbreiten von Wild-Polioviren verhindern können [1].

### Polioimpfstoffe

Zur Bekämpfung der Poliomyelitis stehen die inaktivierten Poliovakzine (IPV) und die attenuierten Lebendimpfstoffe (orale Poliovakzine, OPV) zur Verfügung. Während in Industrienationen die teure, inaktive, steril zu injizierenden IPV nach Salk eingesetzt werden, verwenden Gesundheitssysteme mit begrenzten Ressourcen die billigeren OPV nach Sabin. Die oral verabreichten Stämme vermehren sich im Darm, lösen eine gute Immunität aus und werden ausgeschieden. Sie können jedoch zu neurovirulen-

ten Formen rückmutieren. Durch Kontaminierung kann es bei nicht geimpften bzw. nicht-immunen Personen zu einer Poliomyelitis kommen. Die orale Impfung greift also nur, wenn gleichzeitig alle empfänglichen Personen geimpft werden.

### Impferfolg in der Schweiz

In der Schweiz konnte durch die Poliomyelitis-Impfung seit 1957 die Zahl der Erkrankungen innerhalb kurzer Zeit drastisch reduziert und gemäss WHO-Definition eine Eradikation erreicht werden. Vor Einführung der Impfung wurden jährlich durchschnittlich 850 Erkrankungen und 70 Todesfälle gemeldet (1950 bis 1955), von 1962 bis 1968 waren es noch fünf Erkrankungen pro Jahr. Der letzte durch Wild-Poliiovirus verursachte Fall in der Schweiz geht auf das Jahr 1982 zurück. Der letzte, im Jahre 1989 gemeldete Fall in der Schweiz war ein OPV-assoziiertes Polio-Fall.

### Impfempfehlung

Die heute aktuell gültige Impfempfehlung für die Schweiz basiert auf der IPV und sieht Impfungen im Alter von 2, 4, 6 und 15 bis 24 Monaten sowie die letzte Impfung im Alter von 4 bis 7 Jahren vor. Auffrischungsimpfungen sind bei Erwachsenen nur bei erhöhtem Risiko indiziert, also bei Reisenden in Endemiegebiete und Personen, die mit Polioviren arbeiten [2].

### Risiken durch OPV

Obwohl die attenuierten Sabinstämmen im OPV die Hauptwaffe gegen durch Wild-Polioviren verursachte Poliomyelitis darstellen, birgt OPV Risiken, die die

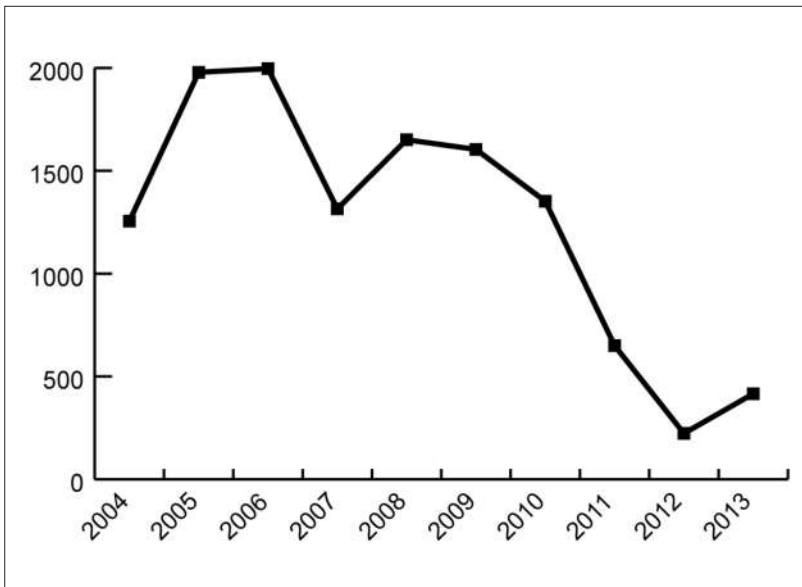


Abbildung 2: Anzahl der weltweit gemeldeten Poliomyelitisfälle, verursacht durch Wild-Poliioviren, in den letzten zehn Jahren.

weltweite Eradikation von Polioviren erschwert. OPV besteht aus lebenden RNA-Viren, die während der Replikation im Darm zu neurovirulenten Viren rückmutieren können. Eine Folge ist bei Geimpften oder deren Kontaktpersonen eine sehr selten auftretende Vakzin-assoziierte paralytische Poliomyelitis (VAPP). Die Häufigkeit beträgt 1 Fall auf ca. 750 000 Erstdosen und 1 Fall auf 5 Millionen für Folgedosen [3]. Replizieren die OPV-Viren, begünstigt durch eine geringe Impftrate, über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Jahr in der Bevölkerung, entwickeln sich sogenannte «zirkulierende von der Vakzine abstammende Polioviren» (*circulating vaccine-derived polioviruses*, cVDPV). Das Genom dieser cVDPV unterscheidet sich in nur 1% bis maximal 15% von den OPV-Stämmen, und cVDPV lösen, genau wie Wild-Poliioviren, eine Paralyse aus. Diese cVDPV-Erkrankung wurde zum ersten Mal 2001 in der Dominikanischen Republik und Haiti beobachtet [4]. Seither konnten in 21 Ländern 23 Ausbrüche von cVDPV mit mehr als 759 Poliomyelitis-Fällen identifiziert werden [5]. Deshalb ist die Aufrechterhaltung einer hohen ( $\geq 95\%$ ) Durchimpfung der Bevölkerung auch heute noch sehr wichtig und verdeutlicht die Limitationen einer Polio-Eradikationsstrategie mit OPV.

#### Gefahrlose OPV-Stämme

Seit langem existieren Bestrebungen, stabile und damit sichere OPV-Stämme herzustellen, die nicht oder nur schwer rückmutieren. Verschiedene Ansätze beinhalten Codon-Deoptimierung (Reduktion der viralen Fitness durch Verwendung seltener Codons in der Kapsidregion), Polioviren mit einer «High-Fidelity»-

Polymerase auszustatten oder die 5' nicht-kodierende Region (5'NCR) des Virus zu stabilisieren (5'NCR enthält die wichtigste Determinante der attenuierten Sabinstämmes). Jedoch wird das Etablieren eines neuen, stabilen OPV erschwert durch die Auflage sehr kostenintensiver, klinischer Studien und damit verbundenen ethischen Fragen (Einsatz von Primaten zur Vakzintestung).

#### Alternative Impfschemata

Da die heutigen OPV-Stämme die Gefahr einer VAPP oder die Ausbreitung von cVDPV in sich bergen, andererseits die IPV teuer ist und nur eine geringe IgA-Immunität im Darm induziert, kann eine optimierte Impfstrategie die Nachteile der verschiedenen Poliovirus-Impfstoffe minimieren. Entsprechend wird, nach WHO-Empfehlung, in Ländern mit begrenzten Ressourcen dazu übergegangen, zuerst mit der teuren IPV, gefolgt von mehreren Dosen OPV, zu impfen. Hierbei kommen ganze oder nur Teile einer IPV-Dosis zum Einsatz [6–8]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die initiale Impfung mit IPV die Zahl der VAPP-Fälle reduziert sowie Zahl und Dauer der Ausscheidung von Polioviren im Stuhl vermindert [9, 10]. Dadurch wird die Entstehung von neurovirulenten cVDPV erschwert. Der Einsatz von mindestens einer Dosis IPV hält zudem die Immunität gegen Wild-Poliiovirus Typ 2 aufrecht, wenn vom trivalenten zum bivalenten OPV (bOPV, Sabin 1 und 3) gewechselt wird.

#### Überwachung der *acute flaccid paralysis*

Die Wild-Poliiovirus-Ausbrüche des letzten Jahres haben gezeigt, dass eine weltweite Überwachung der Poliomyelitis unerlässlich ist. Gemäss der *Global Polio Eradication Initiative* verlangt die WHO, dass jedes Land geeignete Massnahmen implementiert, die ein frühzeitiges Auftreten von Poliomyelitis-Fällen zeitnah erkennen und eine Ausbreitung, vor allem unter nicht-immunen Personen und Immunsupprimierten, verhindern. Die Schweiz hat sich, wie viele andere Länder, für die AFP-Überwachung entschieden. Bei hoher Sensitivität und geringem finanziellem Aufwand zeigt die AFP-Überwachung das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Die AFP-Überwachung basiert auf zwei Vorgaben. AFP-Fälle treten mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1/100 000 Personen im Alter von  $\leq 15$  Jahren auf. Es handelt sich dabei meistens um das Guillain-Barré-Syndrom. Zum anderen müssen von  $\geq 80\%$  der AFP-Fälle die zwei geforderten Stuhlproben für den viro-



\* Nationales WHO-Referenzlabor für Poliomyelitis, Abteilung Infektionsdiagnostik, Departement Biomedizin – Haus Petersplatz Universität Basel Petersplatz 10 CH-4051 Basel

logischen Nachweis an das *Nationale Referenzzentrum\** eingesandt werden. Dieses Vorgehen erlaubt, dass auch klinisch wenig typische Polio-Erkrankungen erkannt werden. Zusätzlich kann die AFP-Überwachung statistisch überprüft werden. In der Schweiz sollen pro Jahr etwa zwölf AFP-Fälle auftreten. Allerdings werden seit mehreren Jahren diese Vorgaben in der Schweiz (2013: 1 Fall mit 2 Stuhlproben), wie in vielen anderen Ländern Europas, nicht mehr erfüllt.

### Stuhlprobenversand

Die Stuhlproben können, gekennzeichnet als diagnostische Probe, in handelsüblichen Transportboxen (mit Umröhrchen und Auslaufschutz) verschickt werden. Für den Versand lädt der Arzt ein spezielles Begleitformular und eine detaillierte Anleitung für das Verpacken der Proben als PDF-Dokument aus dem Internet ([www.imm.unibas.ch](http://www.imm.unibas.ch)). Wichtige Angaben sind Name des Patienten, die Polio-Impfanamnese und ob klinisch ein AFP-Fall vorliegt. Der virologische Nachweis ist für den Einsender und den Patienten gratis, da die Kosten vom BAG getragen werden.

### Umwelt-Überwachung

Die AFP-Überwachung ist zurzeit der wichtigste Mechanismus für das frühzeitige Erkennen von Wild-Poliioviren. Mit der fortschreitenden Eradizierung von Wild-Poliioviren gewinnt die Umwelt-Überwachung immer mehr an Bedeutung. Ab Februar 2013 wurden Wild-Poliioviren in Abwasseranlagen im Süden Israels gefunden, die Ähnlichkeit zu Stämmen aus Pakistan und Ägypten zeigen. Durch die Gabe einer einzelnen Dosis bOPV, gepaart mit intensivierter Umwelt-Überwachung, konnte die Übertragung von Wild-Poliioviren gestoppt werden [11]. Nur durch das systematische Testen der Abwässer konnte die Übertragung von Wild-Poliioviren entdeckt werden.

### Enterovirus D68 – Hintergrund und aktueller Stand

Im Mittleren Westen und Westen der USA wurden in den letzten Monaten Häufungen schwer verlaufender Atemwegsinfektionen durch Enterovirus D68 (EV-D68) beobachtet [12]. EV-D68 wurde erstmals 1962 aus respiratorischen Proben von vier Kindern mit Pneumonien und Bronchiolitis isoliert, in den Folgejahrzehnten aber nur sehr selten detektiert [13]. Seit Mitte August 2014 wurden mehr als 1100 Fälle aus 47 Bundesstaaten der USA mit positivem Virusnachweis bestätigt [14]. Die Kinder litten unter Atemnot, Hypoxämie und teilweise asthmaartigen Beschwer-

den, wobei die meisten Kinder eine Asthmaerkrankung in der Vorgeschichte hatten. Viele mussten auf der Intensivstation behandelt und einige beatmet werden. Trotz schwerer Erkrankung litten nur wenige Patienten unter Fieber. Mittlerweile hat sich die Epidemie nach Kanada ausgebreitet; bis Anfang November 2014 wurden in acht Provinzen 214 Proben positiv getestet [15]. In einigen Fällen kam es ein bis zwei Wochen nach Auftreten der respiratorischen Symptome zu neurologischen Komplikationen mit Polio-ähnlichen Symptomen (schlaffe Lähmungen der Extremitäten). In elf Todesfällen wurde EV-D68 nachgewiesen; eine ursächliche Beteiligung des Virus muss noch geklärt werden.

Vom *European Centre for Disease Prevention and Control* wird berichtet, dass auf Basis von Daten aus den Niederlanden, Grossbritannien, Finnland und Frankreich nur sporadisch respiratorische Erkrankungen mit EV-D68 assoziiert sind. Aus Frankreich wurde jedoch der Fall eines vierjährigen Jungen mit akuter schlaffer Lähmung berichtet, bei dem neben neurologischen Symptomen auch eine Pneumonie diagnostiziert wurde [16].

### Virusdiagnostik

#### Poliovirus

Die Viren werden vorzugsweise aus Stuhl oder Liquor (evtl. aus Rachenabstrich) durch Isolierung in der Zellkultur nachgewiesen (cytopathischer Effekt, CPE). Die Typisierung (Serotyp 1–3) der Virusisolate erfolgt mittels Immunfluoreszenz (intertypische Differenzierung). Tritt nach fünf Tagen kein CPE auf, erfolgt eine Blindpassage auf eine andere permissive Zellart, gefolgt von einer weiteren fünftägigen Inkubation. Zur Unterscheidung von Wild-Poliiovirus, cVDPV oder OPV-Stämmen werden entsprechende virale Genomabschnitte vermehrt und sequenziert (intratypische Differenzierung).

Beim molekularbiologischen Nachweis wird durch geeignete Extraktionsmethoden RNA aus der Stuhlprobe gewonnen. Anschliessend stehen verschiedene quantitative Reverse-Transkription-(RT-)Real-time-PCRs (*polymerase chain reactions*) für die Differenzierung zur Verfügung. Primär erlaubt eine Pan-Polio-PCR den Nachweis von Poliovirus-RNA. Bei einem positiven Resultat stehen spezifische PCRs zur Verfügung, die eine Unterscheidung zwischen Wild-Poliiovirus und OPV-(Sabin-)Stämmen erlauben sowie eine Differenzierung in die drei jeweiligen Serotypen. Extraktion und PCRs können innerhalb eines Tages durchgeführt werden. Lediglich die Identifizierung von cVDPV verlangt eine Sequenzierung.

Obwohl Polioviren eine spezifische humorale Immunität induzieren (IgM und IgG), tritt die Serologie in den Hintergrund, da Antikörper gegen Polio durch eine hohe Impftrate weit verbreitet und zuverlässige IgM-Nachweise nicht verfügbar sind. Ein IgG-Nachweis ist nur in Form eines Neutralisationstests sinnvoll. Das aufwendige Verfahren ist jedoch in Bezug auf Sensitivität und Kosten der Isolierung bei Weitem unterlegen.

### Nicht-Polio-Enteroviren

Andere Vertreter der Enteroviren, die sogenannten Nicht-Polio-Enteroviren (NPEV), wie z.B. Coxsackie-A- und -B-, Echo- und Parechoviren, verursachen weitgefächerte klinische Erkrankungen (Hand-Fuss- und Mund-Krankheit, Meningitiden, Enzephalitiden). Bei akuten Manifestationen erfolgt der initiale Nachweis der viralen RNA mit Hilfe einer quantitativen RT-Real-time-PCR aus dem Liquor, da viele Enteroviren nicht kultivierbar sind. Auch hier spielt die Serologie eine untergeordnete Rolle, da die Seroprävalenz hoch ist und für viele NPEV kein Neutralisationstest zur Verfügung steht.

### Widmung

Wir möchten diesen Artikel dem geschätzten und langjährigen Mitarbeiter des Hauses Petersplatz, Prof. Dr. Kurt Bienz, widmen, für seine grossen Verdienste zur Erforschung des Poliovirus. Prof. Bienz, am 12. September 1940 in Basel geboren, war seit 1983 Extraordinarius für Virologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie (heute: Departement Biomedizin – Haus Petersplatz) an der Universität Basel. Er hatte schon unter Professor Löffler die Elektronenmikroskopie aufgebaut und weiterentwickelt. Dabei kombinierte er in seiner Forschung elektronenoptische Verfahren mit Techniken der Molekularbiologie, um ein Modell der komplexen Replikation der RNA-Viren, speziell Polio-, Hepatitis-C- und Maus-Hepatitis-Virus, zu entwickeln. Diese Arbeiten hatten einen beachtlichen internationalen Einfluss. Er emeritierte 2003. Professor Bienz ist, nach kurzer, schwerer Krankheit, am 14. Oktober 2014 verstorben.

### Finanzierung / Interessenkonflikte

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

- 1 Global Polio Eradication Initiative. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>. Zugriff 18. November 2014.
- 2 Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF). Schweizerischer Impfplan 2014. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: BAG, 2014.
- 3 Joce R, Wood D, Brown D, Begg N. Paralytic poliomyelitis in England and Wales, 1985–91. *BMJ* 1992;305:79–82.
- 4 Outbreak of Poliomyelitis. Dominican Republic and Haiti, 2000–2001. *MMWR* 2001;50:147.
- 5 Global Polio Eradication Initiative. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccine-derivedpoliovirus.aspx>. Zugriff 18. November 2014.
- 6 Resik S, Tejeda A, Sutter RW, et al. Priming after a fractional dose of inactivated poliovirus vaccine. *N Engl J Med* 2013;368:416–24.
- 7 Mohammed AJ, AlAwaida S, Bawikar S, et al. Fractional doses of inactivated poliovirus vaccine in Oman. *N Eng J Med* 2010;362:2351–9.
- 8 Cuba IPV Study collaborative Group. Randomize, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *N Engl J Med* 2007;356:1536–44.
- 9 Schoub B. D. Introduction of inactivated polio vaccine (IPV) into the routine immunization schedule of South Africa. *Vaccine* 2012;30S:C35–7.
- 10 Jafari H, Deshpande JM, Sutter RW, et al. Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. *Science* 2014;345:922–5.
- 11 Kopel E, Kaliner E, Grotto I. Lessons from a public health emergency – importation of wild poliovirus to Israel. *N Engl J Med* 2014;371:981–3.
- 12 [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6336a4.htm?s\\_cid=mm6336a4\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6336a4.htm?s_cid=mm6336a4_w)
- 13 Schieble JH, Fox VL, Lennette EH. A probable new human picornavirus associated with respiratory disease. *Am J Epidemiology* 1967;85:297–310.
- 14 <http://www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/outbreaks/EV-D68-outbreaks.html>
- 15 <http://www.nccid.ca/disease-debrief-ev-d68#Q1>
- 16 Lang M, Mirand A, Savy N, et al. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20952.

Korrespondenz:  
Rainer Gosert, PD Dr. rer. nat.  
Leiter Nationales WHO-Referenzlabor für Poliomyelitis  
Abteilung Infektionsdiagnostik, Departement Biomedizin – Haus Petersplatz  
Universität Basel  
Petersplatz 10  
CH-4051 Basel  
[rainer.gosert\[at\]unibas.ch](mailto:rainer.gosert[at]unibas.ch)