

# Nationale Referenzzentrale für Polioviren

## Jahresbericht 2017

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 2017 waren österreichweit 88 neurologische und pädiatrische Kliniken in das nationale AFP- (= acute flaccid paralysis, akute schlaffe Lähmung) Überwachungs- und Meldesystem integriert. Es wurden 11 Stuhlproben von insgesamt 6 gemeldeten Fällen von schlaffen Lähmungen untersucht, davon drei Stuhlproben von Kindern unter 15 Jahren. In keiner der untersuchten AFP-Proben konnte Enterovirus nachgewiesen werden. Im Rahmen des epidemiologischen Netzwerkes für Enterovirus-Infektionen, in dem 2017 zehn Laboratorien landesweit eingebunden waren, wurden insgesamt 9.995 Proben untersucht. Non Polio-Enteroviren wurden dabei in 65 von 1.054 Stuhlproben nachgewiesen; Wildtyp Poliovirus wurden dabei in keiner Probe detektiert.

### Summary

In 2017, 88 neurological and pediatric hospitals throughout Austria were integrated into the national AFP (acute flaccid paralysis) surveillance and reporting system. Eleven stool samples from a total of 6 reported cases of flaccid paralysis were examined, including three stool samples from children under 15 years of age. Enterovirus could not be detected in any of the investigated AFP samples. As part of the epidemiological network for enterovirus infections, in which ten laboratories nationwide were involved in 2017, a total of 9,995 samples were examined. Of 1,054 stool samples tested, 65 yielded non-polio enteroviruses; wild-type poliovirus was not detected.

## Einleitung

Die globale Ausrottung der Poliomyelitis durch die Weltgesundheitsbehörde (WHO) ist zum Greifen nahe.

Weltweit wurde im Jahr 2017 mit 22 Poliomyelitis-Fällen die bislang geringste Anzahl an Erkrankungen registriert; alle Meldungen betrafen Wildtyp Poliovirus Typ 1 (WPT1) und waren auf wenige Gebiete in Pakistan (n=8) und Afghanistan (n=14) beschränkt. Die im Jahre 2017 weltweit durchgeführten Untersuchungen von Umwelt- bzw. Abwasserproben auf Vorhandensein von Wildtyp-Polioviren ergaben wie im Jahr zuvor lediglich in den zwei endemischen Ländern insgesamt in 152 Proben positive Resultate von WPT1 (Afghanistan n=42, Pakistan n=110) [1].

Im April 2017 ereignete sich ein Unfall in einem niederländischen Pharmaunternehmen. Während eines Arbeitsschrittes in der Impfstoffherstellung wurde Wildtyp Poliovirus Typ 2 unbeabsichtigt freigesetzt. Dieser Vorfall ist besonders dramatisch, da die WHO im Jahre 2015 diesen Poliovirus Typ als weltweit ausgerottet erklärte und im "WHO global action plan to minimize poliovirus facility-associated risk" (GAPIII) strenge Vorgaben zur weiteren Lagerung und Handhabung von Polioviren festlegte [2, 3]. Bei dieser unbeabsichtigten Freisetzung des Virus waren zwei vollständig geimpfte Mitarbeiter exponiert, wobei bei einer Person das Virus am 3. Tag nach Exposition im Stuhl nachgewiesen werden konnte. Unmittelbar nach bestätigtem WPV2-Nachweis wurde gemäß den internationalen Gesundheitsvorschriften des International Health Regulations Komitees (IHR) der Nachweis an die WHO gemeldet. Über das europäische Frühwarn- und Reaktionssystem (EU Early Warning and Response System, EWRS) wurden die europäische Kommission sowie zuständige Behörden der Mitgliedstaaten der europäischen Union (EU) informiert. Umfassende Untersuchungen wurden eingeleitet, Proben vom Infizierten, von Kontaktpersonen (Haushaltsmitglieder des Infizierten, positive Proben bearbeitende Mitarbeiter) sowie Abwasserproben wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen auf das Vorhandensein von Poliovirus untersucht, um eine etwaige Verbreitung des Virus rasch zu erkennen. Durch strikte hygienische Maßnahmen, Quarantäne und einer hohen Durchimpfungsrate der Bevölkerung im Umkreis des Geschehens konnte eine ungewollte Verbreitung des Virus verhindert werden [4].

Von zirkulierenden, von Lebendimpfstoffen abgeleiteten virulenten Polioviren (circulating vaccine-derived Poliovirus, cVDPV) verursachte Erkrankungsfälle mit Ursprung in Syrien (n=74) und der Demokratischen Republik Kongo (n=22), wurden weltweit insgesamt 96 Fälle registriert. Die im Vergleich zum Vorjahr (n=5) hohe Anzahl an durch cVDPV verursachten registrierten Fälle resultiert aus einem cVDPV Typ 2 Ausbruch in Syrien mit insgesamt 74 Fällen im Zeitraum Mai bis September 2017. In Syrien wurde die letzte vollständige Impfrunde mit trivalentem oralen Impfstoff (tOPV) im Oktober 2015 durchgeführt. Mit Mai 2016 wechselte Syrien entsprechend der WHO Vorgabe die Impfstrategie: die Verabreichung von tOPV wurde auf bivalentem Impfstoff (bOPV, enthält die Serotypen Typ1 und Typ3) in Kombination mit zumindest einer Dosis inaktiviertem Polioimpfstoff (IPV) geändert

[5]. Aus diesem Switch resultierte eine wachsende Kohorte junger Kinder, die keine Antikörper gegen Poliovirus Typ 2 haben, da die Impfabdeckung mit der neu eingeführten IPV niedrig war. Gründe dafür sind in sozialen, kulturellen, politischen und wirtschaftlichen Faktoren zu suchen. Daher ist die Ausbreitung von VDPV Typ 2 aus potentiell existierenden, aber bislang unentdeckten Foci im Hinblick auf den Einsatz von monovalentem oralen Impfstoff gegen Polioviren Typ 2 (mOPV2) entsprechend der WHO Ausbruchsbekämpfungsstrategie, ein wachsendes Problem [6]. OPV wurde 1963 als trivalenter Impfstoff eingeführt und wird seither für Massenimpfkampagnen zur Eindämmung von Poliovirusausbrüchen weltweit eingesetzt [7]. Die Vorteile dieser Impfung liegen in der einfachen Handhabung und Verabreichung („Schluckimpfung“) und - durch die Replikation im Intestinaltrakt - in der effizienten Induzierung einer Darmimmunität. Dabei wird die Virusausscheidung limitiert und somit das Risiko einer Mensch zu Mensch-Transmission verringert. Die Verwendung der attenuierten Impfviren in Form der OPV birgt allerdings auch das Risiko, dass während der intestinalen Replikation Mutationen im Virusgenom auftreten und somit die Impfviren in genetisch veränderte vakzine-abgeleitete Polioviren (VDPV) umgewandelt werden. Das Risiko eines VDPV Auftretens scheint in Gebieten mit niedrigen Durchimpfungsraten, schlechter Hygiene, sowie tropischem oder subtropischem Klima erhöht [8,9]. Laut WHO werden VDPVs definiert als OPV-verwandte Isolate mit > 1% (für Typ 1 und 3) bzw. > 0,6% (für Typ 2) Nukleotidsequenz Divergenz in der VP1-Region (major capsid surface Protein-Region) zum OPV Stamm und haben das Potential paralytische Erkrankungen beim Menschen zu verursachen sowie die Fähigkeit als zirkulierende Viren (cVDPVs) in minder immunisierten Populationen Mensch zu Mensch Transmission zu initiieren [10]. Die offensichtliche Notwendigkeit neue, genetisch stabile und somit sichere OPV Stämme in der Impfstoffproduktion zu verwenden, zeigt sich in einer humanen klinischen Phase 1 Studie, die 2017 von der Universität Antwerpen durchgeführt wurde. Im Projekt „Poliopolis“ wurden 2 Gruppen zu je 15 Personen mit zwei unterschiedlichen nOPV2 Varianten geimpft und über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen beobachtet. Vorläufige Ergebnisse der Phase1 nOPV Studie einschließlich Serologie, Virusausscheidung, Bewertung der phänotypischen und genetischen Stabilität wurden der WHO vorgelegt. Diese beiden nOPV2 Varianten sind die ersten neuen Polio-Impfstoffe, die seit den 60er Jahren dem Menschen verabreicht wurden [11,12].

## **Resultate**

Im Jahr 2017 wurden österreichweit insgesamt 10.006 Proben im Rahmen des WHO-Polioeradikationsprogrammes mittels Virusisolierung oder molekularbiologischer Methoden auf Enteroviren untersucht: 11 Stuhlproben im Rahmen der AFP-Surveillance und 9.995 Proben im Rahmen der Enterovirus-Surveillance (47 Stuhlproben von Fällen mit Meningitis oder Enzephalitis, drei Stuhlproben von Fällen mit respiratorischem Infekt, 604 Stuhlproben von Fällen mit Gastroenteritis, 400 Stuhlproben von Personen mit unbekannter Diagnose). Aus diesen insgesamt 1.054

Stuhlproben konnten in 65 Proben Non Polio-Enteroviren nachgewiesen werden. Der Hauptteil der im Rahmen der Enterovirus-Surveillance untersuchten Proben (n=8941) stellten andere Materialien wie u. a. Zerebrospinalflüssigkeiten, respiratorische Proben, Abstriche dar. Von diesen 8.941 untersuchten Proben wurden 728 Proben positiv getestet. Die im Rahmen der AFP-Surveillance und des epidemiologischen Labornetzwerks zur österreichweiten Enterovirus-Überwachung durchgeführten Untersuchungen erbrachten keine Poliovirus-positiven Resultate (Tabelle 1). Die molekularbiologischen Untersuchungen an der Referenzzentrale ergaben bei 84 % aller sequenzierten Virusisolate einen exakten EV-Serotyp. Für das Jahr 2017 konnten als dominante Serotypen ECHO 25 und Coxsackie A6 (je 19%), gefolgt von ECHO 30 (14%) bestimmt werden.

Im Rahmen der AFP-Surveillance wurden 11 Stuhlproben von sechs AFP-Fällen auf Enteroviren getestet, davon drei Stuhlproben von Kindern unter 15 Jahren. Die AFP-Inzidenz von 0,47 Fällen/100.000 Kindern liegt dabei unter dem Wert des Vorjahres (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 2017 wurden in drei von sechs Fällen (50%) Stuhlproben entsprechend dieser WHO Vorgabe an das Labor übermittelt (Tabelle 3). Die Nationale Referenzzentrale für Polioviren an der AGES Wien erreichte auch 2017 die volle Akkreditierung durch die WHO und ist Teil des Labornetzwerks auf EU Ebene.

**Tabelle 1:** Probenzahlen der im Rahmen des Polio-Eradikationsprogrammes in Österreich durchgeführten Untersuchungen (Ergebnisse der Untersuchungen mittels PCR oder Virusisolierung) der Jahre 2009 - 2017

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
	<b>gesamt</b>	<b>4.158</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>113</b>
2010	Stuhl	1.095	0	0	0	44
	andere Proben	3.156	0	0	0	33
	<b>gesamt</b>	<b>4.251</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>77</b>
2011	Stuhl	1.221	0	0	0	39
	andere Proben	3.932	0	0	0	34
	<b>gesamt</b>	<b>5.158</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>73</b>

2012	Stuhl	1.122	0	0	0	66
	andere Proben	3.714	0	0	0	73
	<b>gesamt</b>	<b>4.836</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>139</b>
2013	Stuhl	1.555	2	0	2	88
	andere Proben	3.666	0	0	0	74
	<b>gesamt</b>	<b>5.221</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>162</b>
2014	Stuhl	2.138	8	0	8	240
	andere Proben	3.962	0	0	0	54
	<b>gesamt</b>	<b>6.100</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>294</b>
2015	Stuhl	1.591	10	0	10	146
	andere Proben	3.807	0	0	0	48
	<b>gesamt</b>	<b>5.408</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>194</b>
2016	Stuhl	1.267	0	0	0	75
	andere Proben	6.732	0	0	0	506
	<b>gesamt</b>	<b>7.999</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>581</b>
2017	Stuhl	1.065	0	0	0	65
	andere Proben	8.941	0	0	0	728
	<b>gesamt</b>	<b>10.006</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>793</b>

**Tabelle 2:** Überwachung von Fällen mit akuter schlaffer Lähmung (AFP) in Österreich in den Jahren 2009 - 2017

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%

2017	6	1.263.740	0,47	3	50%
------	---	-----------	------	---	-----

\* Daten der Statistik Austria

\*\* zu erwartende Inzidenz laut WHO: 1 AFP-Fall pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren jährlich

**Tabelle 3:** WHO-Vorgaben zur AFP-Surveillance entsprechend „WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases“ [13]

	WHO Standard-Vorgaben	2017
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%	50%
Einwandfreier Probenzustand bei Eintreffen ins Labor	> 80%	100%
Probeneingang in ein WHO-akkreditiertes Labor innerhalb von 3 Tagen ab Versand (in Prozent)	>80%	73%
Befundung der Proben innerhalb von 28 Tagen nach Erhalt im Labor (in Prozent)	>80%	100%

## Diskussion

Im Jahr 2017 feierte die europäische Region der WHO den 15. Jahrestag der Zertifizierung als poliofreie Region. Solange irgendwo auf der Welt Polioviren zirkulieren, besteht jedoch die Gefahr einer Wiedereinfuhr in die europäische Region. Deshalb muss jedes Land weiterhin seinen Beitrag zur Erhaltung der Poliofreiheit leisten und weiterhin entsprechende Aufgaben umsetzen: Die Gewährleistung einer hohen Durchimpfungsrate, um eine mögliche Verbreitung des Virus zu verhindern, eine hochwertige und flächendeckende Enterovirus-Überwachung, um frühzeitig Fälle zu detektieren, sowie eine dem WHO Standard entsprechende, sichere Lagerung der Polioviren.

Österreich hat keinen Antrag auf Errichtung einer „poliovirus essential facility“ (PEF) an die WHO übermittelt. In der europäischen Region der WHO sind weltweit die meisten Polio-Forschungseinrichtungen und Polio-Impfstoffhersteller, die permanent mit Polioviren hantieren, angesiedelt [14]. Dass von diesen Einrichtungen vor allem in der Zeit der Posteradikation eine Gefahr der Wiedereinbringung von Polioviren ausgeht, liegt auf der Hand und wurde schon 2014 in Belgien sowie nun 2017 in den Niederlanden bewiesen, indem unbeabsichtigt Polioviren aus Laborbeständen freigesetzt wurden [4,15]. Angesichts der Risiken, die von VDPVs ausgehen, wird eine weitere Herausforderung der Posteradikationsphase deutlich: wenn Wildpolioviren weltweit eliminiert worden sind, kann die Immunität der Bevölkerung nur mehr durch Impfungen aufrechterhalten werden; das heißt bei Weiterverwendung der herkömmlichen OPV Impfstoffe könnten diese zur alleinigen Quelle neuerlicher Poliovirus Infektionen werden.

## Danksagung

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

## Literatur

- [1] Anonymus: EURO Poliomyelitis Eradication, global update for week 24, 2018
- [2] <http://polioeradication.org/news-post/global-eradication-of-wild-poliovirus-type-2-declared/> (abgefragt 18.07.2018)
- [3] 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](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/PostEradication/GAPIII_2014.pdf)
- [4] Duizer E., Ruijs W. LM., van der Weijden Ch. P., Timen A. (2017) Response to a wild poliovirus type 2 (WPV2) shedding event following accidental exposure to WPV2, the Netherlands, April 2017. Eurosurveillance Volume 22, Issue 21, 25.5.2017
- [5] <http://www.who.int/csr/don/13-June-2017-polio-syrian-arab-republic/en/> (abgefragt 17.07.2018)
- [6] Saleem A. F., Yousafzai M. T., Mach O., Khan A., Quadri F., Weldon W. C., Oberste M. St., Zaidi S. S., Alam M. M., Sutter R. W., Zaidi A. K. M. (2018) Evaluation of vaccine derived poliovirus type 2 outbreak response options: A randomized controlled trial, Karachi, Pakistan. Vaccine 36 (13) 1766-1771
- [7] Grassly N. C. (2013) The final stages of the global eradication of poliomyelitis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2013; 368 (1623): 20120140
- [8] Wassilak S., Pate M. A., Wannemuehler K., Jenks J., Burns C., Chenoweth P., Abanida E. A., Adu F., Baba M., Gasasira A., Iber J., Mkanda P., Williams A. J., Shaw S., Pallansch M., Kew O. (2010) Outbreak of type 2 Vaccine-derived Poliovirus in Nigeria: Emergence and widespread circulation in an underimmunized population. J. Infect. Dis. 2011; 203(7):898-909

- [9] Kew O. M., Sutter R. W., de Gourville E. M., Dowdle W. R., Pallansch M. A. (2005) Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005;59:587-635
- [10] Anonymus: Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV) GPEI Guidelines. WHO Global Eradication Initiative, August 2016
- [11] <https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/stories/welcome-to-poliopolis.html> (abgefragt 18.07.2018)
- [12] Anonymus: 15 th Meeting of the SAGE Polio Working Group- Conclusions and recommendations. 20.-21.2.2018, WHO (abgefragt 18.07.2018)
- [13] WHO Manual “WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases”  
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/683344>
- [14] WHO regional office for Europe: European regional polio laboratory network Meeting report, 29-31. August 2017. Copenhagen, Denmark  
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2017/meeting-of-the-european-regional-polio-laboratory-network-2017> (abgefragt 23.07.2018)
- [15] Duizer E., Rutjes S., de Roda Husman A. M., Schijven J. (2016) Risk assessment, risk management and risk based monitoring following a reported accidental release of poliovirus in Belgium, September to November 2014. *Eurosurveillance* Volume 21, Issue 11, 17.3.2016