

## Enterovirussurveillance zur Überwachung der Poliofreiheit in Deutschland

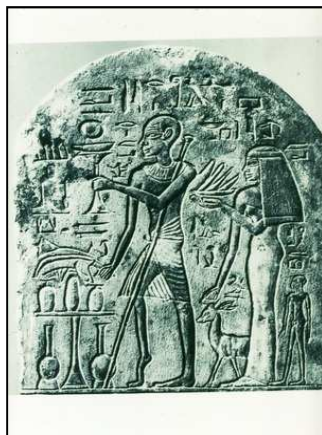
**Dr. med. Sabine Diedrich**

Nationales Referenzzentrum für Poliomyelitis  
und Enteroviren



## Was Sie heute hören werden...

- Globale Polioeradikationsinitiative (GPEI) der WHO
- Überwachung der Poliofreiheit in DEU (Enterovirusüberwachung, EVSurv)
  - Ergebnisse
  - Beispiel für wissenschaftliche Fragestellungen (molekulare Überwachung EV-A71)
  - Untersuchungen von Asylbewerbern (Stuhlsurveillance, Antikörperprävalenz)



Ägyptische Stele  
ca. 1400 v. Chr.



Rathaus Wernigerode  
ca. 1830

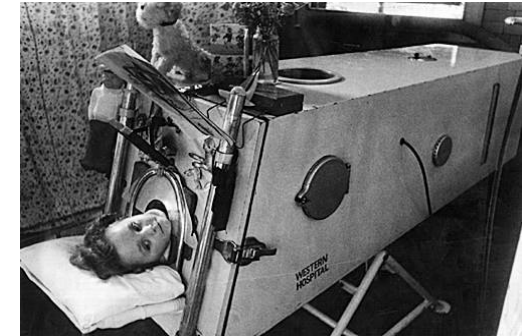


Polio-Erkrankter, Pakistan  
2007



## Die Schrecken der Polio ... die Eiserne Lunge (1929)

- 1916: erster Ausbruch in N.Y. (27.000 Fälle, 9.000 Tote)
- 1952: Größte Polio-Epidemie in USA (57.628 Fälle)
- 1952: Ausbruch in Deutschland (9.500 Fälle, 745 Tote)
- Bei Befall der Atemmuskulatur war ein Überleben nur in der eisernen Lunge möglich (letzte Patientin starb 2009 nach 60 Jahren)



Quelle: Catawba County Historical Association, 1944





# Die Hoffnung ... der Impfstoff

**Jonas Salk**  
Totimpfstoff (IPV)  
1955

**Albert Sabin**  
Lebendimpfstoff (OPV)  
1960



DR. SALK VACCINATING DAVID ROSENBLUM, 7, IN PITTSBURGH  
On V-day, "ohs" and "ows."



Quelle: DVV



Quelle: PAHO





## Grundlagen der Polioeradikation

- Was macht es **möglich**?
  - Mensch ist der einzige Wirt
  - Kein Vektor
  - Wirksame Impfstoffe
  - Lebenslange Immunität
  - Keine langandauernde Ausscheidung
  - Kurzes Überleben der Viren in der Umwelt
- Was macht es **schwierig**?
  - Häufig symptomlose Infektion
  - Andere Krankheiten haben ähnliche Symptome

## Und ... Was braucht man noch?

- Starker politischer Wille
- Kompetente und engagierte Partner
- Viele Mitstreiter und Freiwillige



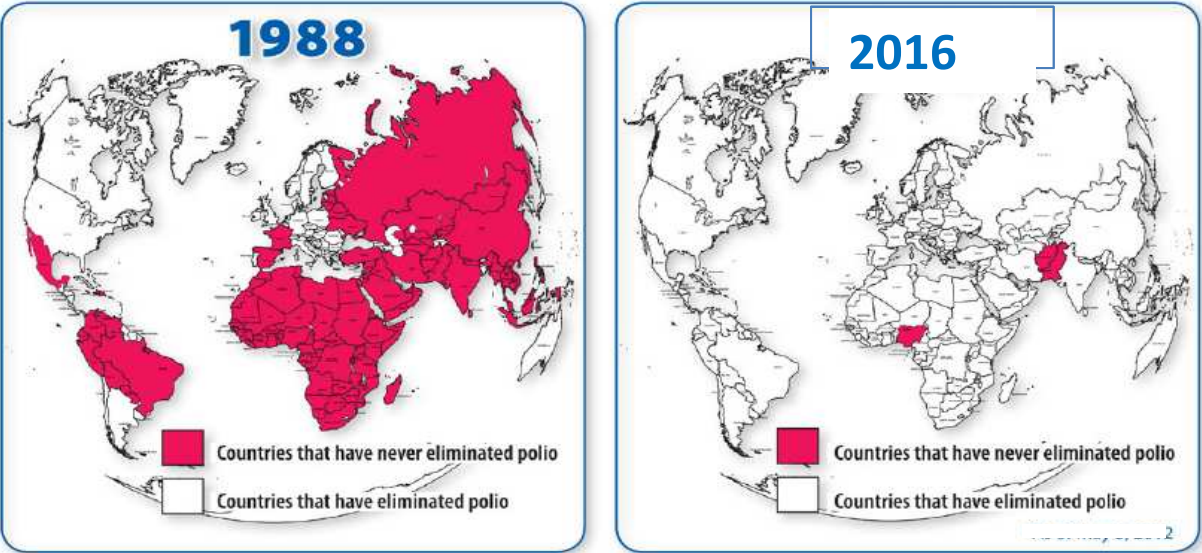
BILL & MELINDA  
GATES foundation



# Fortschritte der Polioeradikation 1988-2016

Reduktion: über 99,9 %

350.000 Fälle  
125 Länder



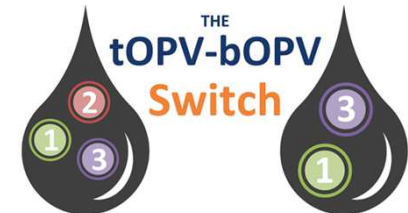
Jahr	Poliofälle	n Endemieländer
2012	223	5 (ANG, IND, NIG, PAK, AFG)
2014	359	3 (NIG, PAK, AFG)
2015	74	2 (PAK, AFG)
2016 (Stand 25.10.)	27	3 (NIG, PAK, AFG)



## Erfolge der Polioeradikation 2014 - 2016

- Nur zwei (drei) Endemieländer verblieben -PAK, AFG (NIG)
  - Eradikation von Poliowildviren (WPV) Typ 2 erklärt (letzter Nachweis 1999)
  - kein Nachweis von WPV3 seit Nov. 2012
  - 4 von 6 WHO- Regionen poliofrei
    - Amerika 1994
    - Westpazifik 2000
    - Europa 2002
    - Südostasien 2014 (Indien!)
- } 80% der Weltbevölkerung
- Ziel: Eradikation bis 2018/2019 (neuer WHO Strategieplan 2013-2018)

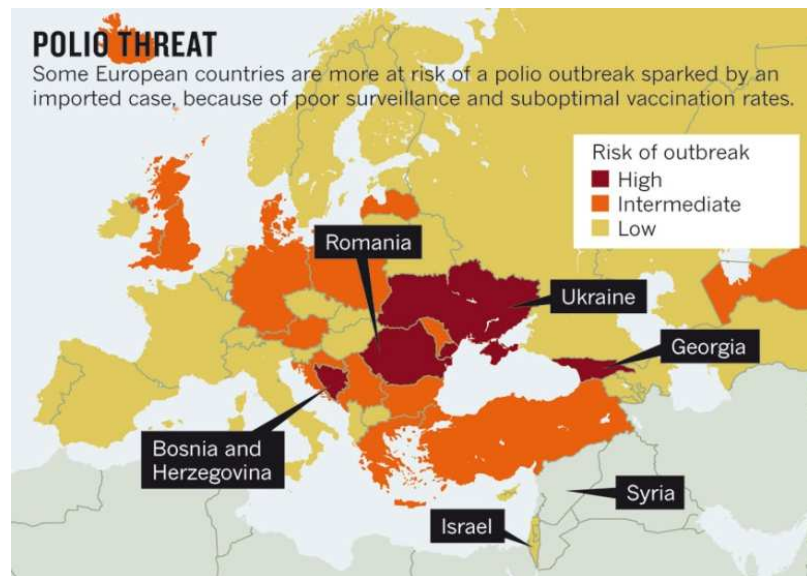
- bOPV 1+3 - Einführung im April 2016
- Mind. 1x IPV (Verhinderung von VAPP, P2 Immunität)
- **Containment** begonnen (Sicherheitslagerung von WPV2, später alle PV)



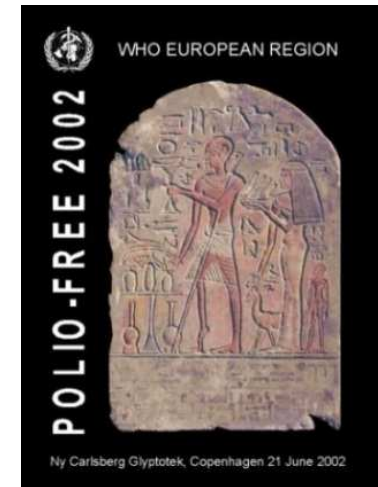


## Europa ist seit 2002 poliofrei

- Gefahr der Wiedereinschleppung ist real gegeben
  - Polioausbruch in Tadschikistan 2010
    - 460 Fälle (Import u.a. nach Moskau)
  - zwei Poliofälle in der Ukraine 2015 (cVDPV);
    - Impfquoten 2014: < 50%



Butler D., Nature 2013 Oct 31;502(7473):601-2.



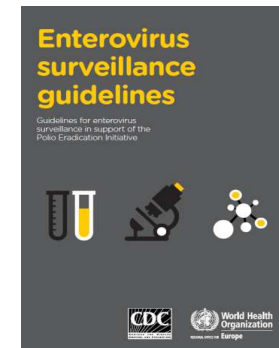
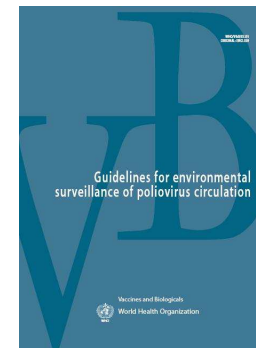
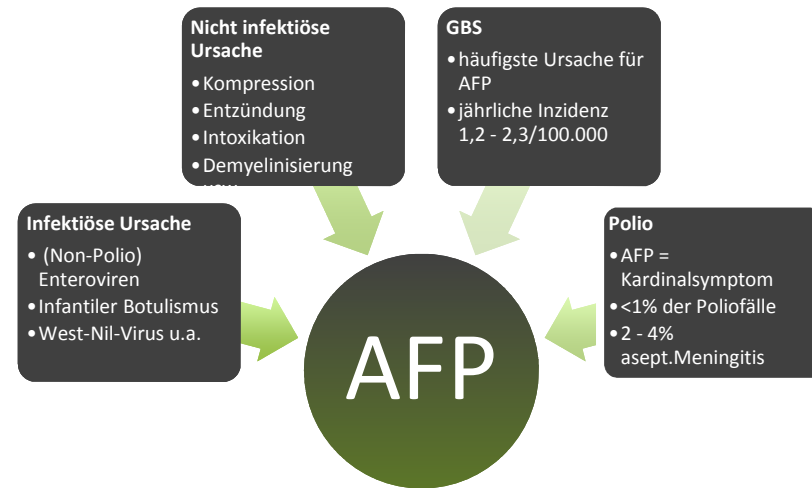




# Auch poliofreie Länder müssen durch geeignete Surveillance die Poliofreiheit belegen



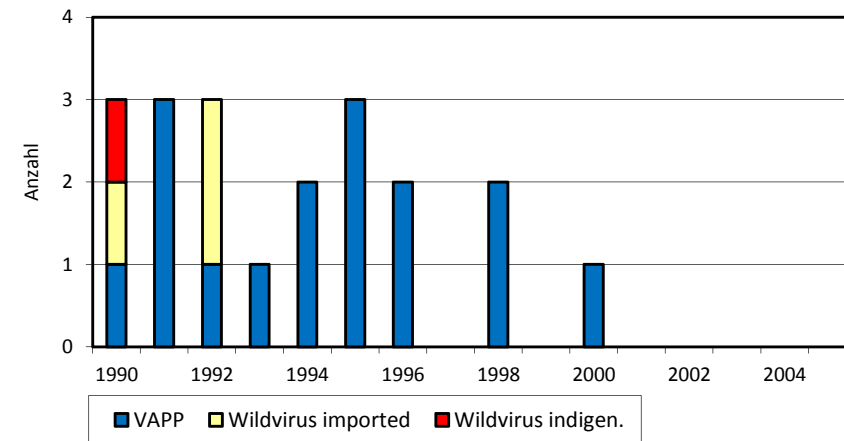
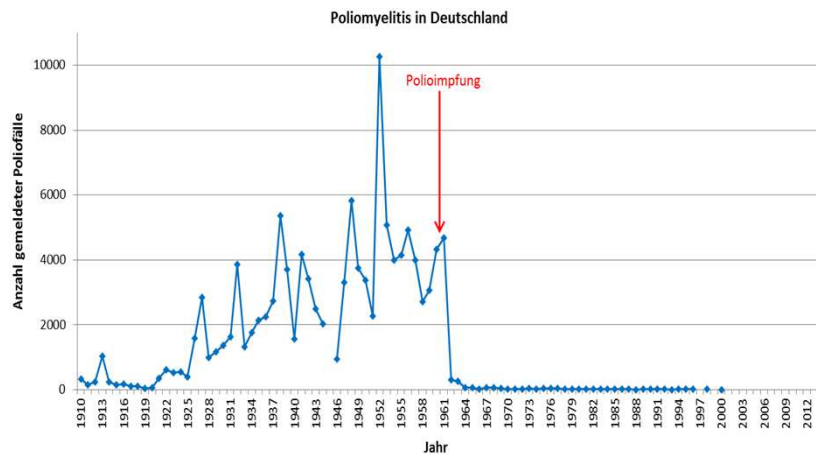
- AFP-Surveillance
- Umweltmonitoring
- Enterovirus (EV) - Surveillance





# Poliomyelitis in Deutschland

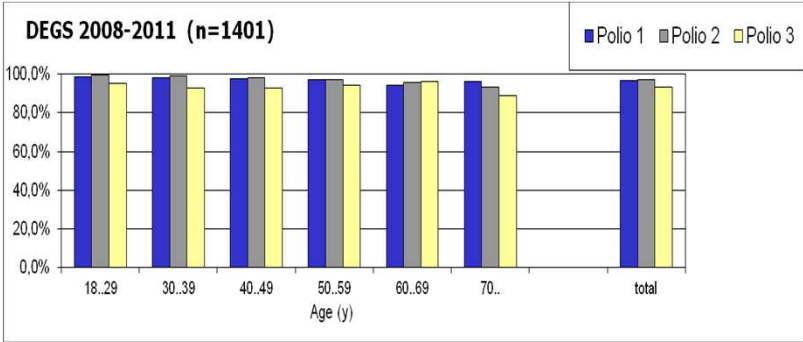
- Einführung der OPV-Polio-Impfung 1960 (Ost) bzw. 1962 (West)
- Letzter Fall durch einheimische Poliowildviren 1990
- Zwei WPV-Importe 1992
- Danach 0-3 vakzine-assoziierte Fälle (VAPP) pro Jahr
- 1998: Änderung der Impfstrategie (IPV)
- Polio-Dauerausscheiderin (iVDPV, 2000 bis 2008)





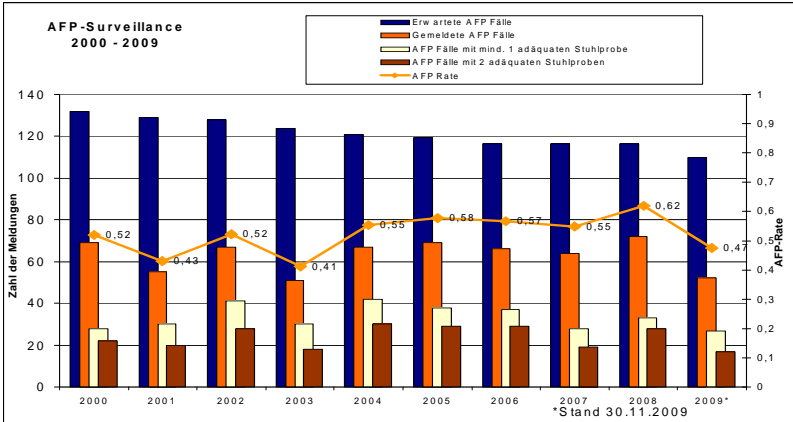
# Polioüberwachung in Deutschland

1. Hohe Impfquoten (Ziel: 95%)
  - Seroprävalenzstudien (KiGGS, DEGS)
2. Meldepflicht (IfSG, §6,7)
3. Surveillance
  - AFP (1997 - 2009)
  - AFP plus EVSurv (2006 - 2010)
  - EVSurv (seit 2010)

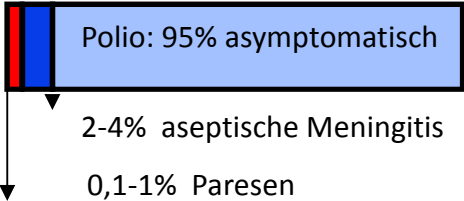


## Rationale für Enterovirus-Surveillance (EVSurv)

- Unzureichende AFP-Surveillance
- 2-4% Poliovirus-Infizierter mit asept. Meningitis
  - 80% durch Enteroviren
- Aussagen zur Zirkulation von Polioviren möglich (Genus Enterovirus)



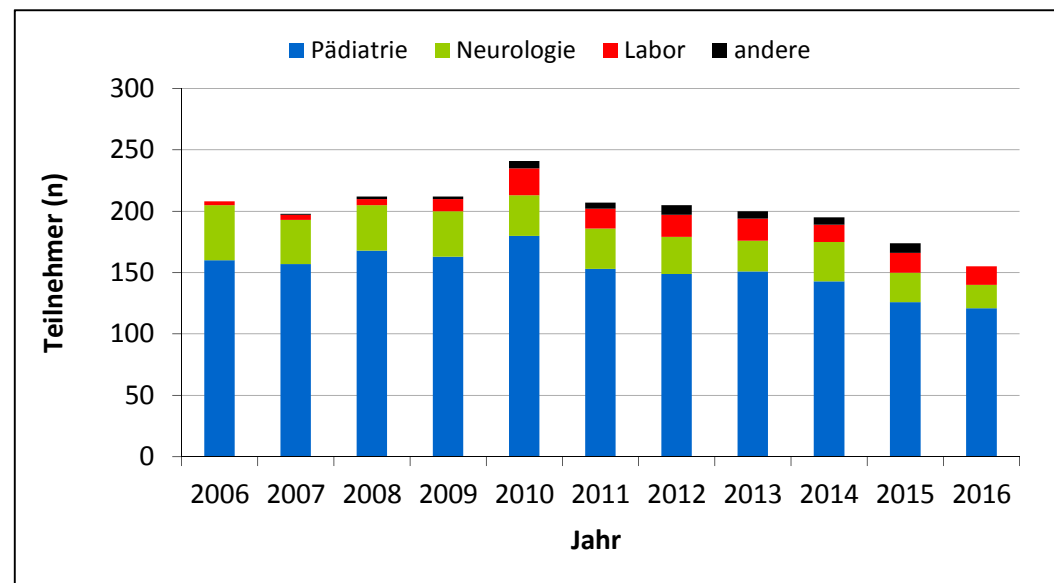
## 4. Containment





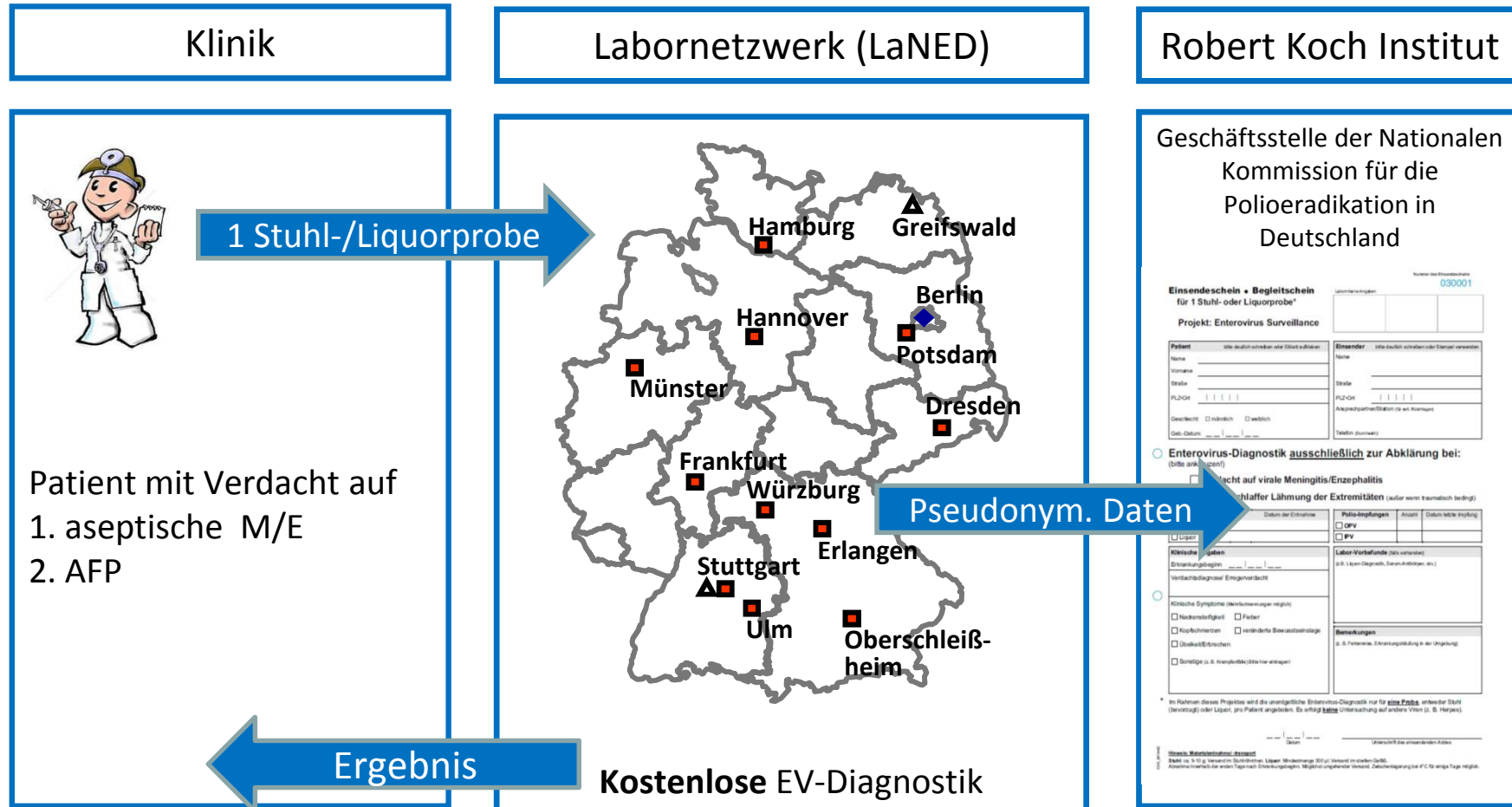
## Enterovirus Surveillance (EVSurv) - Details

- Pilotprojekt 2005 gestartet
- 679 Kliniken kontaktiert (383 Kinderkliniken, 296 neurologische Stationen)
- 287 Zusagen / ca. 200 Teilnehmer (stabil seit 2006)
- Non-sentinel Surveillance / Syndromische Surveillance
- Keine strenge Falldefinition (Einschlusskriterium = aseptische M/E oder AFP)
- **kostenlose** Untersuchung für Kliniken
- Erwartung: 3.000-5.000 Fälle pro Jahr (Daten aus BSeuchG vor 2001)





# Wie funktioniert die EVSurv?



- PCR
- Virusanzucht
- Serologische/Molekulare Typisierung
- Regelmäßige Ringversuche

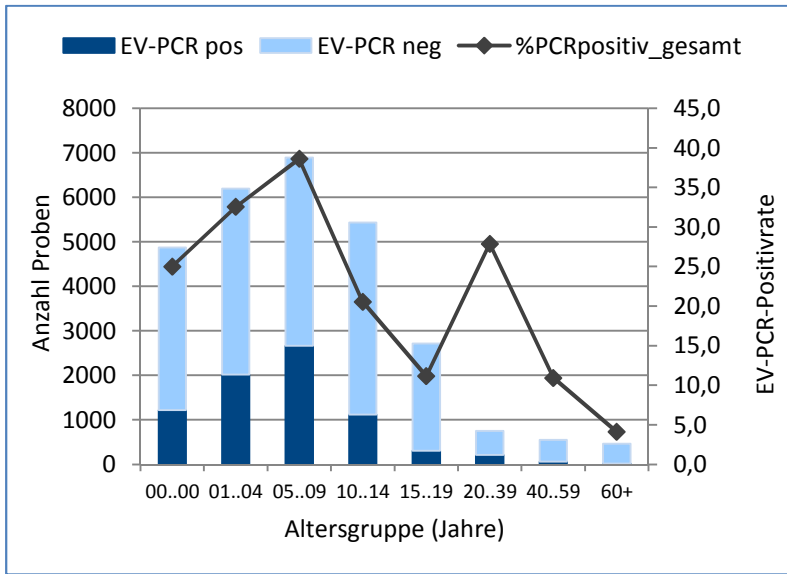
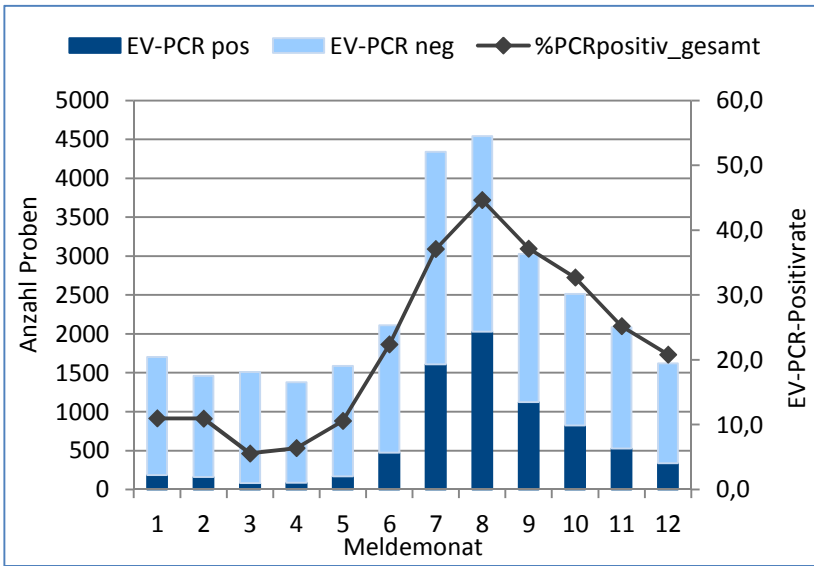
Geschlecht,  
Geb.Monat/Jahr  
3-stellige PLZ, ErkrDatum,  
Symptome, Impfstatus  
Material, Reiseanamnese



# Ergebnisse der EVSurv 2005-2016 (20.10.2016)

- ca. 29.000 Proben untersucht (2.500 – 3.000 pro Jahr)
- ca. 30% EV PCR positiv
- Maximum im Juli – September
  - 43% der Proben im Jahr; 62 % der EV-Nachweise
  - 40 % PCR Positivrate
- 85 % der Proben von Kindern <15 Jahren
  - 16 % der Patienten <1 Jahr
- Höchste Positivrate bei 5-9 Jährigen (40%)

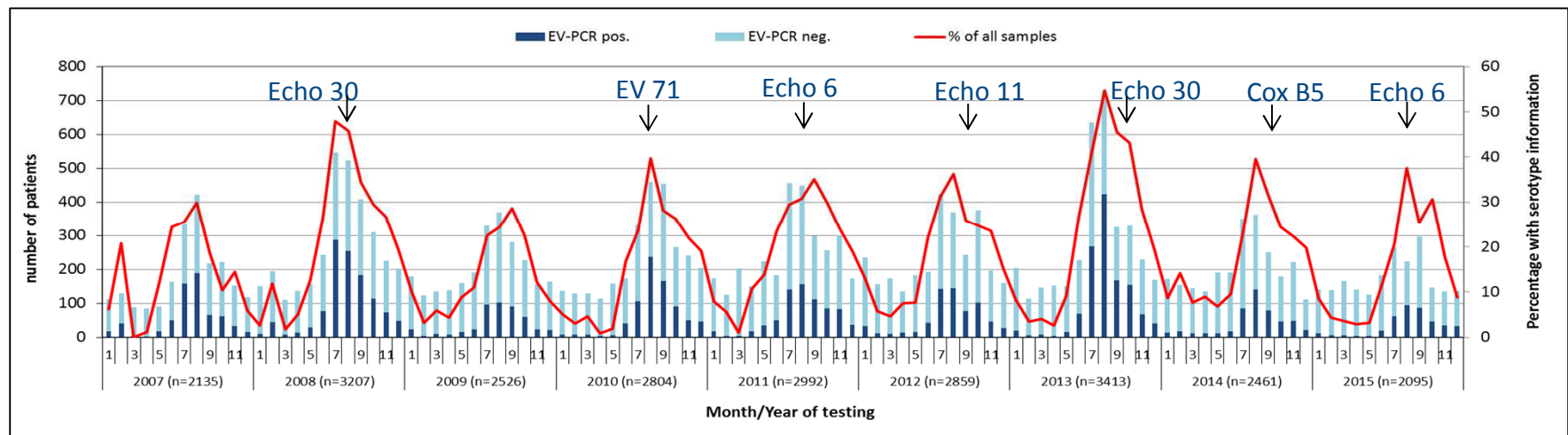
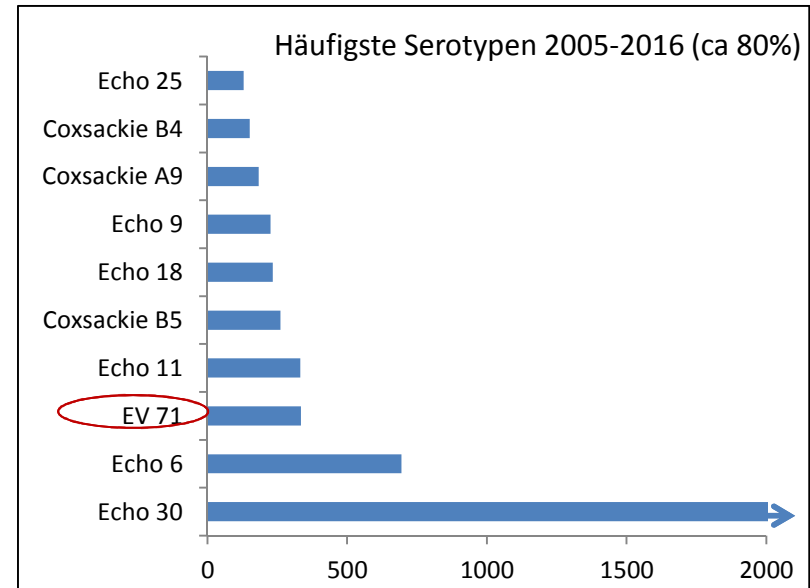
Jahr	n Gesamt	% PCR pos.
2005	323	25,4
2006	1856	34,8
2007	2135	30,8
2008	3207	35,5
2009	2526	19,8
2010	2804	27,5
2011	2992	24,7
2012	2859	23,4
2013	3413	36,3
2014	2461	20,6
2015	2158	19,4
2016	1918	21,7
<b>alle</b>	<b>28 653</b>	<b>27,3</b>





# EVSurv- Serotypen 2005 – 2016 (Stand: 20.10.2016)

- > 80 % der pos. EV Nachweise mit Typisierung
- fast 6000 Typisierungen (52 Serotypen)
- Jährliche Änderung prädominanter Serotypen
- **Keine Polioviren**





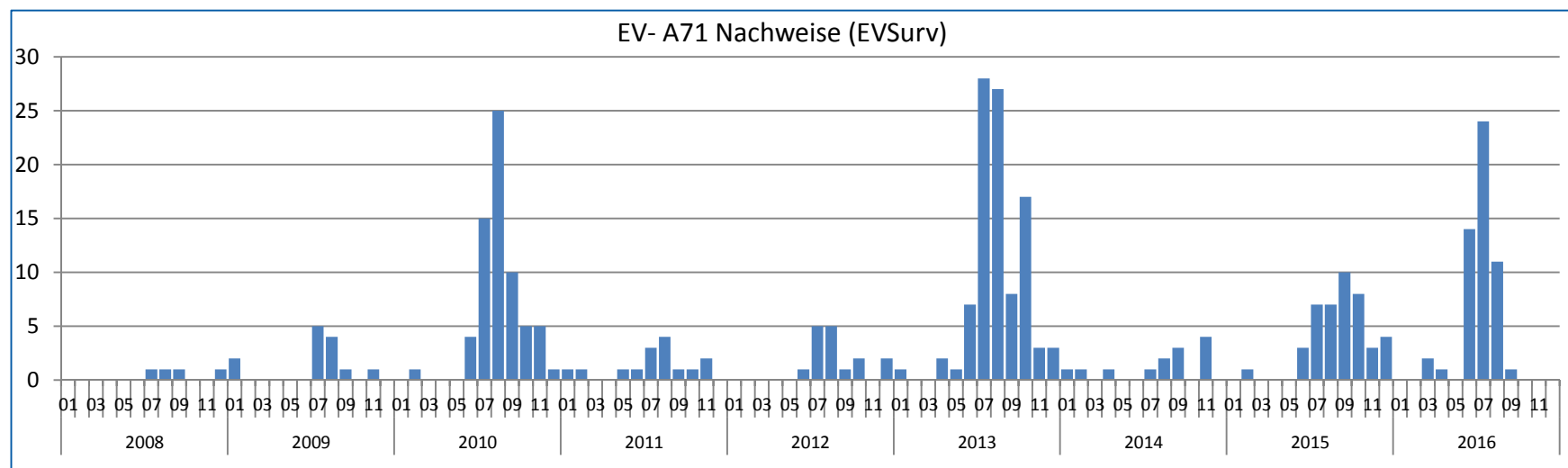
## Enterovirus 71 (EV-A71)

- Symptome: Exantheme (z. B. HFMK), Herpangina, ZNS-Erkrankungen des (M/E, AFP)
- große Epidemien in Südostasien mit fatalen Verläufen
- Impfstoff verfügbar seit 2015 (Asien)

Jahr	Land	Fälle	Todesfälle
2010	China	1,8 Mio	> 800
2011	Vietnam	150.000	163
2012	China	2,2 Mio.	> 560
2013	China	1,9 Mio	
2014	China	2,7 Mio	384
2015	China	2,0 Mio	124

### ... in Deutschland

- vor 2007 selten nachgewiesen
- Anstieg in 2010, 2013 (zweithäufigster Serotyp bei Patienten mit M/E)
- 2016: bisher am häufigsten nachgewiesener Serotyp (Stand Oktober)







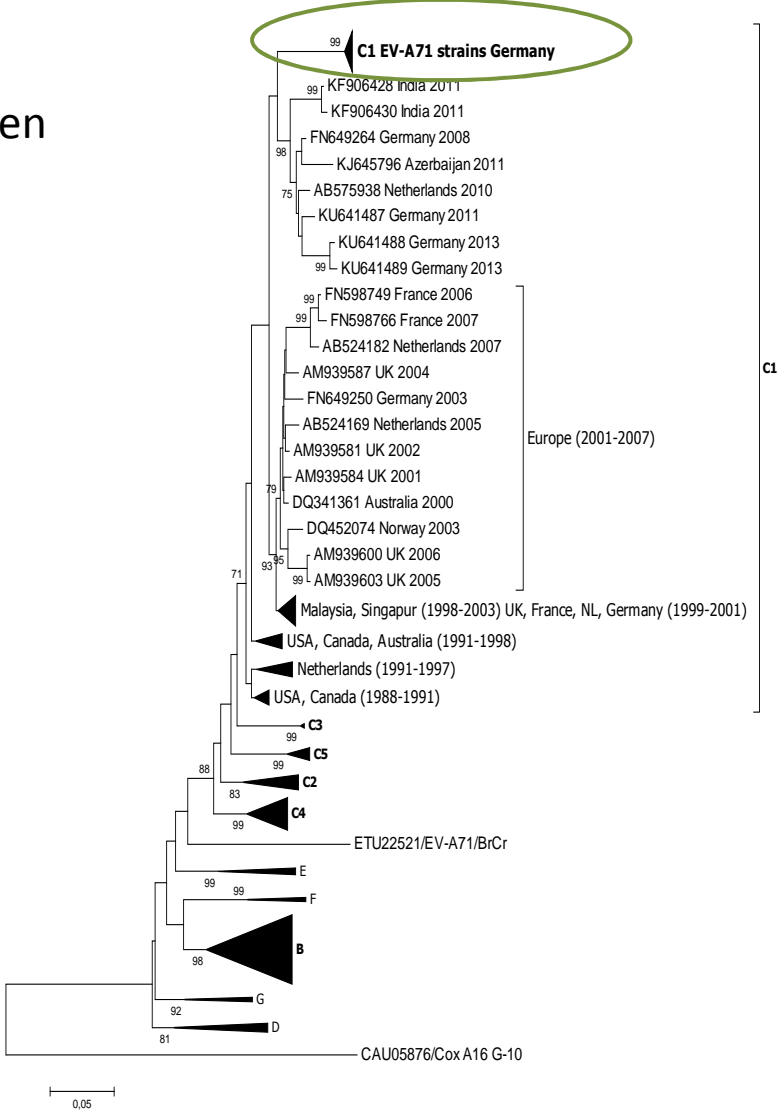
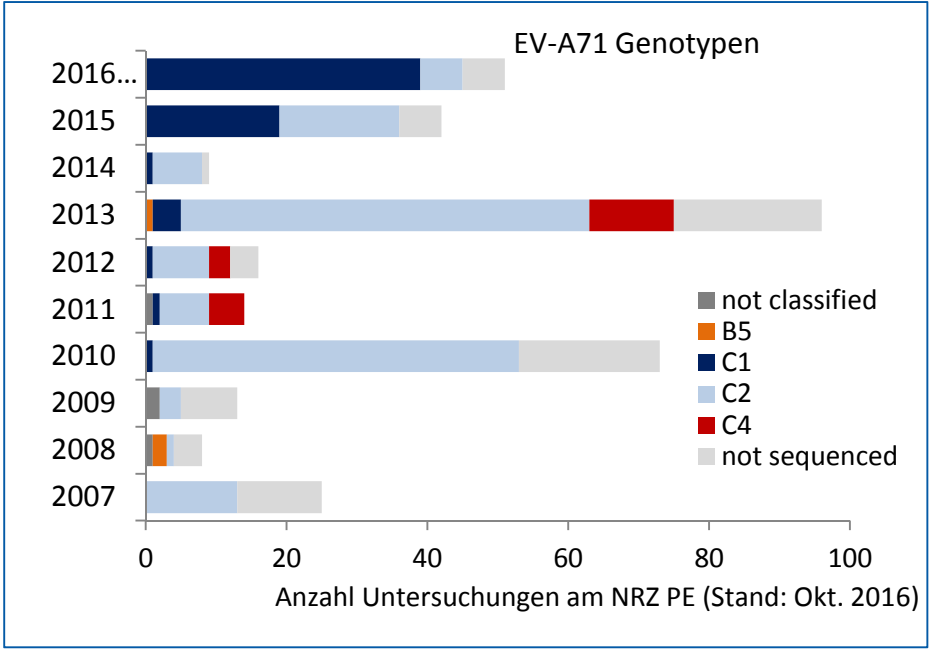
# Molekulare Surveillance EV-A71

## Hintergrund

- weltweit zirkulieren verschiedene Sub-Genotypen
- C4 -Genogruppe mitschweren Verläufe in Asien

## Ergebnisse (Erregerwechsel)

- Dominanz Genogruppe C2 bis 2015
- Neues C1-Cluster in 2015 (+ Rekombination)
- C1 in 2016





# Stuhl-Surveillance bei syrischen Kleinkindern

## Hintergrund

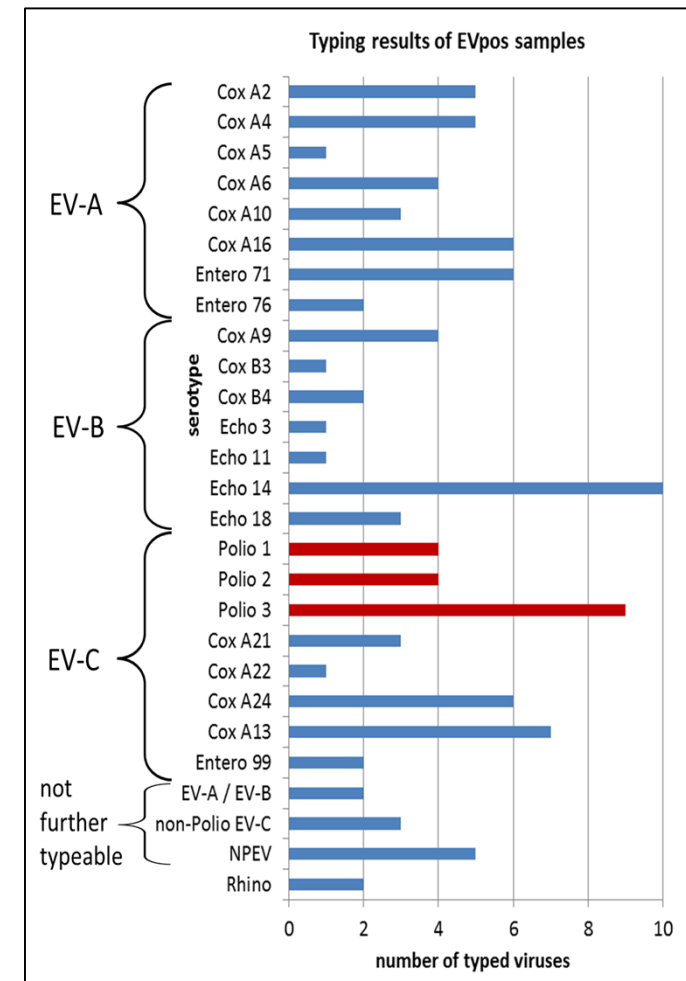
- Polioausbruch in Syrien (10/2013 – 1/2014), 36 laborbestätigte Fälle
- steigende Asylbewerberzahlen in Deutschland

## ➤ RKI-Empfehlung: Stuhl-Surveillance zur Einschätzung des Risikos eines WPV-Importes

- November 2013 - April 2014
- 629 Proben von > 100 Einsendern aus allen BL
- EV/PV-Diagnostik: NRZ PE + drei LaNED-Labore

## Ergebnisse

- kein Nachweis von WPV
- 93 EV-positive Proben (14,8 %)
- 12 Proben Polio-Impfvirusnachweis
- 81 NPEV (EV-A, B, C)



# Polio-Antikörperprävalenz bei Asylsuchenden 2015

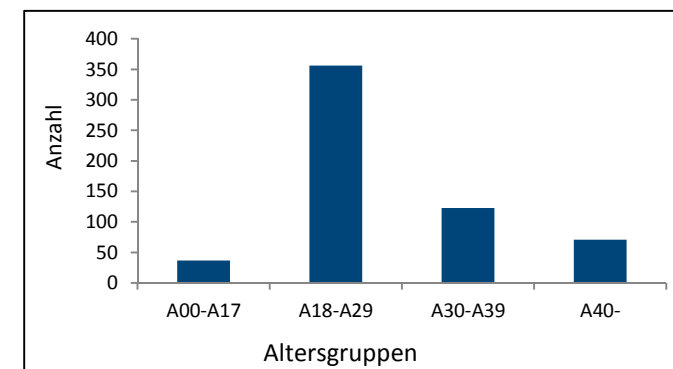
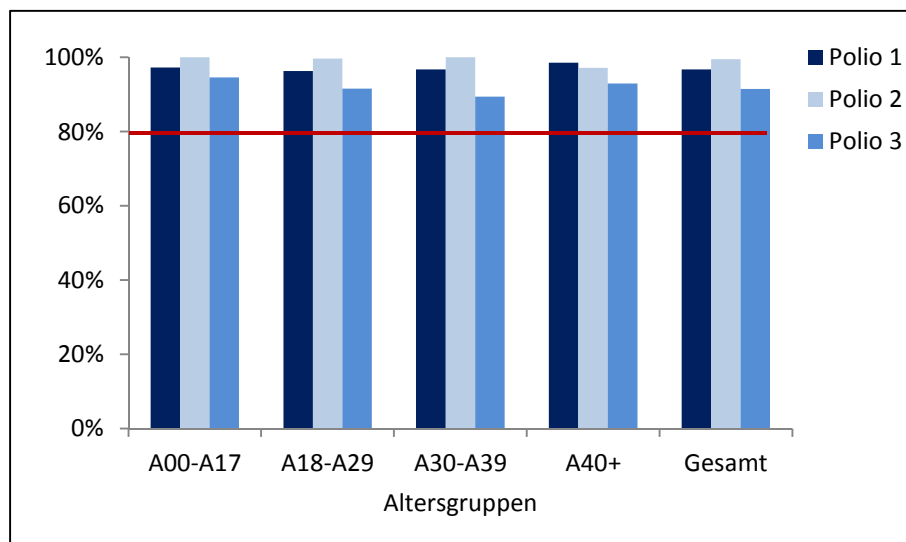


## Hintergrund

- Pilotstudie zur Immunitätslage bei Asylsuchenden aus Polio-Risikogebieten (587 Seren, Alter der Personen: 12 - 68 Jahre → überwiegend junge Männer - 83%)

## Ergebnisse

- sehr hohe Seroprävalenzen (Polio 1: 96,8%, Polio 2: 99,5%, Polio 3: 91,5%)
- unabhängig vom Herkunftsland und Alter
- vergleichbare Daten wie bei deutschen Erwachsenen (DEGS 2011)



➤ **Fazit:** Kein generelles Screening empfohlen → impfen!



# Hintergrund Laborcontainment



= sichere Nutzung und Lagerung von Polioviren im Labor

- Mit Fortschritt der GPEI muss das Risiko einer unbeabsichtigten/ absichtlichen Freisetzung von Polioviren aus Laborbeständen minimiert werden (einzige potenzielle Infektionsquelle)
- WHO fordert von Mitgliedsstaaten die Vernichtung oder nachweislich sichere Lagerung von
  - Polioviren
  - poliovirus-infiziertem oder
  - potenziell infektiösem Material
- Deutschland ist 1997 der GPEI beigetreten und hat sich verpflichtet, alle WHO-Ziele /Maßnahmen zu unterstützen →



The Leaders of the Group of Seven commit to Polio Eradication (42nd G7 Summit on 26-27 May 2016 in Ise-Shima, Japan)

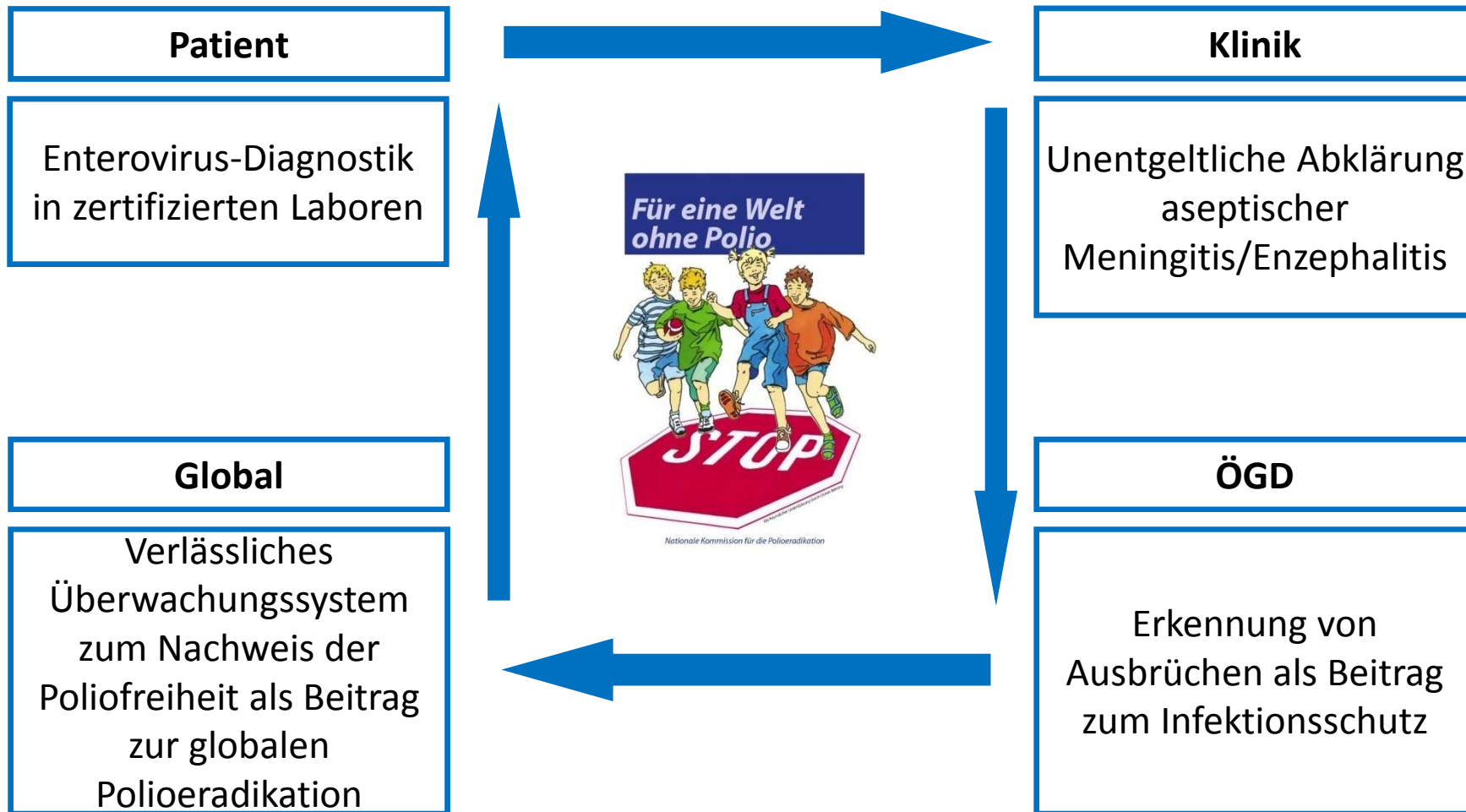


## Anzahl der Labore, die weiterhin gezielt mit Polioviren arbeiten muss sinnvoll begrenzt werden

- Weltweit ca. 20 Labore = *polio essential facilities* (PEFs)
- Funktionen :
  - Impfstoffherstellung und Vakzine-Qualitätssicherung
  - Herstellung von diagnostischen Reagenzien
  - die Eradikation unterstützende Poliovirus-Forschung
- Genehmigung durch nationalen Behörde, WHO -Akkreditierung
- Anforderungen im WHO Global Action Plan III (GAPIII) festgelegt
  
- Seit **Januar 2016** keine Labortätigkeiten mit **WPV2**
- Seit **August 2016** gilt für **OPV2** (Wegfall in Ringversuchen , NT ect)
- Ab voraussichtlich 2019 Ausweitung des Containments auf Polio 1 und 3



# Zusammenfassung: Nutzen der EVSurv





## Take home message... Polioeradikation

- Erfolge sind beachtlich (4/6 WHO-Regionen poliofrei)
  - Auch poliofreie Regionen müssen Überwachung aufrecht erhalten
  - In DEU wird im Rahmen der EVSurv eine kostenlose EV Diagnostik bei Patienten mit M/E und APF angeboten
  - Containment 2016 ff. wird uns noch intensiv beschäftigen
    - Gezielte Tätigkeiten mit Poliovirus Typ 2 in DEU unzulässig
    - Nachweis von Polioviren möglich, wenn Poliovirus-enthaltendes Material nach Abschluss der Primärdiagnostik vernichtet wird.
- Polioeradikation ist ohne das Laborcontainment nicht erreichbar
- Kein Selbstläufer





## Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



### Weitere Informationen

- Polio-Diagnostik:
  - NRZ Poliomyelitis und Enteroviren am RKI
  - Email: [polio@rki.de](mailto:polio@rki.de)
- Containment:
  - Geschäftsstelle der Poliokommission am RKI
  - Email: [EVSurv@rki.de](mailto:EVSurv@rki.de)





## EVSurv: Stuhl vs. Liquor

**Stuhlproben** (65% der untersuchten Proben) sind sehr gut geeignet zum Nachweis von EV/PV

- Höhere EV-PCR Positivrate: Stuhl 33,4 % vs. Liquor 19,8 %
- Längeres Nachweisintervall (geringe Viruslast im Liquor 2 Tage nach Symptombeginn)
- Nicht-invasive Materialgewinnung

