

Nálezy mutant vakcinálních poliovirů ve světě od července 2009 do března 2011

(Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, July 2009- March 2011)

Weekly epidemiological record, No. 27, 2011, 86, s. 277 – 288
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

V roce 1988 bylo rozhodnuto o eradikaci poliomyelitidy (**P**) ve světě. Po té došlo podle SZO zřízeného orgánu (*WHO Global Polio Eradication Initiative*) k poklesu výskytu P, vyvolávané divokými polioviry (*wild polioviruses- WPVs*) z odhadovaného počtu 350 000 v roce 1988 na 1288 hlášených případů v roce 2010. Klesl také počet zemí v nichž trval výskyt P z více než 125 na 4 státy (Afghánistán, Indie, Nigérie a Pákistán). Uvažovalo se, že po eradikaci přenosu všech WPVs na celém světě bude možné zrušit podávání orální poliovakcíny (**OPV**). Mutanty vakcinálních poliovirů (**VDPVs**) však mohou vyvolávat epidemie P v oblastech s nízkou proočkovanosť OPV a mohou se dlouhodobě u osob s imunodeficitem replikovat. Proto je třeba bránit vzniku těchto mutant. Tato práce shrnuje starší data o záchytu VDPVs a popisuje jejich výskyt ve světě v době od července 2009 do března 2011, hlášený ke 20.7.2011.

Byla zjištěna tři nová nahromadění (6-16 případů) cirkulace VDPVs v Afghánistánu, Etiopii a v Indii. V roce 2011 pokračovala tři již dříve známá nahromadění nemocí vyvolaných VDPVs v Demokratické republice Kongo (celkem 37 případů), v Nigérii (celkem 355 případů) a v Somálsku (celkem 13 případů). Dva státy hlásí zavlečení cirkulujících kmenů VDPVs z Nigérie. V 7 státech se střední a nízkou životní úrovní bylo zjištěno 9 nových případů obrny u pacientů s primárním imunodeficitem, kteří vylučovali VDPVs. Tyto viry byly nalezeny v 15 státech u lidí a ve vzorcích ze životního prostředí. K potlačení hrozby šíření VDPVs je důležité, aby všechny státy udržovaly vysokou proočkovanosť proti všem třem sérotypům polioviru. Nezbytné je také soustavné a pečlivé sledování zvyšujícího se výskytu mutant vakcinálních poliovirů.

Vlastnosti mutant vakcinálních poliovirů (VDPVs)

VDPVs mohou u lidí způsobit paralytickou poliomyelitidu a mohou v životním prostředí cirkulovat delší dobu. Biologicky připomínají divoké polioviry. Od většiny vakcinálních poliovirů se liší genetickou vlohou, která umožňuje jejich delší replikaci, nebo větší schopnost přenosu. Protože vývojová změna genomu polioviru činí asi 1 % za rok, začaly se kmeny vakcinálních poliovirů s >1% odlišnou pozicí nukleotidů než má příslušný kmen OPV (obvykle stanovenou sekvenováním regionu genomu, který kóduje hlavní

protein VP1 na povrchu viru) replikovat asi před ≥ 1 rokem u ≥ 1 osoby, která dostala dávku OPV. To je podstatně déle než trvá obvyklá doba replikace vakcinálních virů, která bývá u očkovaného OPV 4 – 6 týdnů.

Jsou tři sérotypy polioviru: Typ 1, typ 2 a typ 3. Izolované polioviry se řadí podle velikosti odchylky oblasti nukleotidu VP1 od příslušného kmene OPV do tří skupin : (a) mutanty typů 1 a 3 s $\leq 1\%$ odchylkou, nebo typu 2 s $\leq 0,6\%$ odchylkou ; (b) mutanty typů 1 a 3 mající odchylku $> 1\%$, nebo typu 2 s odchylkou $> 0,6\%$; (c) divoké polioviry (**WPVs**) bez genetických známek o původu z kteréhokoli vakcinálního kmene. Mutanty se dále označují jako

- (i) cirkulující mutanty (**cVDPVs**) jsou-li známky jejich interpersonálního přenosu v dané populaci;
- (ii) jako mutanty provázející imunodeficity (**iVDPVs**) pokud byly izolovány od osob s primárním imunodeficitem, u nichž je průběh infekce protražovaný ; a
- (iii) jako mutanty nejasného (*ambiguous*) původu (**aVDPVs**) což jsou kmeny izolované od pacientů bez známého imunodeficitu, nebo z odpadní vody, nebo bez uvedeného původu.

Laboratorní identifikace mutant vakcinálních poliovirů

Všechny izolované polioviry jsou vyšetřovány v Celosvětové síti laboratoří poliomyelitidy (*Global Polio Laboratory Network*). Původní protokol skríníngu těchto mutant využívá kombinaci metod určujících jejich molekulární a antigenní složení. Dnes je většinou nahrazen metodami RT-PCR k určení změn nukleotidu, objevujících se brzy po vzniku mutace. U kandidátních kmenů mutant se rutinně provádí skríníng regionu VP1, je-li třeba přesnější určení je sekvenován celý genom.

Zjištěné případy cirkulujících mutant vakcinálních poliovirů

Od posledního období signalizace došlo ke zvýšení počtu států na jejichž území probíhala cirkulace cVDPVs ze tří na šest. Ve všech mimo jednoho cirkulovala mutanta vakcinálního polioviru typu 2.

V **Afganistanu** izolovali od VI.2010 do I.2011 šest kmenů cVDPVs typu 2 (s 1,0-1,2% odchylkou) v jižní provincii Helmand, kde je nízká proočkovanost trivalentní OPV a kde ve stejné době cirkuloval také divoký poliovirus typu 1 (**WPV1**) a v dubnu 2010 izolovali také WPV3. V prosinci 2010 uskutečnili mimořádná očkování bivalentní OPV proti typům 1 a 3 a ve dvou ze 12 následujících doplňkových očkovacích akcích, realizovaných do dubna 2011, aplikovali trivalentní OPV.

V **Čadu** izolovali v Džameně od pacienta s akutní chabou obrnou v prosinci 2010 kmen cVDPV typu 2, úzce příbuzný s virem, který cirkuloval roku 2010 na severovýchodě nigerijských států.

V **Demokratické republice Kongo** trvala do konce prosince 2010 epidemie typu 2 cVDPVs, při níž bylo prokázáno 37 případů. V pěti provinciích izolovali

od pacientů s chabými obrnami 17 izolátů typu 2 cVDPVs (s 0,7-3,5% odchylkou od vakcinálního viru). Dalších 5 izolátů nejasného původu (aVDPV) s 0,7-1,4% odchylkou našli ve třech provinciích u pacientů s chabými obrnami. Všechny izolované kmeny představují mnohočetný, spolu nesouvisející vznik cVDPVs a aVDPVs typu 2.

V **Etiopii** získali ve 3 centrálních provinciích od pacientů s chabými obrnami sedm izolátů cVDPVs s 1,3-3,1% odchylkami.

V **Indii** izolovali při čtyřech nahromaděních pacientů s chabými obrnami 16 kmenů cVDPVs typu 2 (1,0-1,6% odchylka). Případy byly nahloučeny v západních distriktech státu Uttar Pradesh, v nichž bylo dříve velké riziko cirkulace divokých poliovirů (WPV1 a WPV3). Ačkoli pacienti byli při mimořádných akcích očkování více jak 7 dávkami monovalentní OPV proti typu 1, méně než polovina z nich dostala aspoň jednu dávku trivalentní OPV.

V **Nigeru** zachytili jeden kmen cVDPVs typu 2 (s 2,5% odchylkou) od pacienta z jihozápadní části státu, u něhož obrny začaly v červnu 2010. Kmen byl úzce příbuzný cVDPVs, které cirkulovaly v sousední nigerijské oblasti Sokoto. Od května 2006 byly zjištěny další 4 případy importu cVDPVs typu 2 z Nigérie, nikdy však nedošlo v Nigeru k jejich šíření.

V **Nigérii** bylo od roku 2005 hlášeno při epidemii cVDPVs typu 2 (s odchylkou 0,7-6,2 %) v 11 severních a ve 3 centrálních oblastech 355 případů chabých obrn. Vrchol epidemie se 153 případy byl roku 2009, ale dalších 27 případů zjistili v roce 2010 a do konce března 2011 ještě 5 případů. Genetická analýza izolovaných kmenů odhalila, že jde nejméně o 7 souběžně vzniklých ohnisek během let 2004-2006. Epidemie začala v severních oblastech s nízkou proočkovanosť trivalentní OPV. Doplnkové očkovací akce trivalentní OPV nebyly dostatečně časté.

V **Somálsku** prokazovali přítomnost VDPV typu 2 od roku 2005. Od července 2009 do března 2011 izolovali cVDPVs typu 2 (s 1,0-2,4% odchylkou) od 5 případů chabých obrn a 6 kontaktních osob v jednom ohnisku z okolí hlavního města Muqdisho. Bez návaznosti na toto ohnisko izolovali roku 2010 jiný kmen cVDPVs (0,7% odchylka) od případu chabé obrny v širší oblasti hlavního města.

Mutantů vakcinálních poliovirů, izolované od osob s imunodeficitem

Od dob zahájení očkování OPV v roce 1961 bylo asi u 50 osob s imunodeficitu B-buněk zjištěno vylučování iVDPVs, svědčící o protražované infekci. Většinou bylo vylučování zjištěno až po té, co se objevily chabé obrny. Intenzivní surveillance VDPVs ve státech s vysokou a střední životní úrovní a cílené vyšetřování exkrece těchto mutantů u osob s primárními imunodeficitu zvýšilo počet osob infikovaných iVDPVs ze 2 v předchozím sledovaném období na 9 v současném období. Sedm osob vylučovalo iVDPVs 2 typu. K dalším infekcím těmito mutanty bude docházet po celou dobu podávání OPV. Není známá žádná účinná terapie těchto infekcí. Postiženy byly děti ve věku 8 měsíců

až 11 let, trpící HLA-DR-imunodeficitem, agammaglobulinémií a jinými i kombinovanými imunodeficity. Všechny dostaly 1-19 dávek OPV, vylučování mutanty u nich trvalo asi 8 měsíců až 5 let, mimo jednoho se u všech objevily chabé obrny a dvě zemřely.

Mutanty vakcinálních poliovirů nejasného původu (aVDPVs)

V době od července 2009 do března 2011 byly tyto mutanty (aVDPVs) nejasného původu zachyceny v 15 státech. Jsou to mutanty nejvíce odlišné od vakcinálních poliovirů. Všechny byly získány ze vzorků odpadních vod v zemích s vysokou proočkovaností OPV. Při následném pátrání ve třech zemích nebyla nalezena žádná osoba infikovaná aVDPVs. Bylo to Estonsko, kde izolovali během roku 2010 tyto mutanty s velkou odchylkou (13,5-15,8 %), dále Finsko a Izrael. Ve Finsku našli v odpadní vodě mutanty aVDPVs proti všem 3 typům polioviru, často ve směsi kmenů s různě velkou odchylkou od vakcinálních poliovirů.

Poznámka editora WER

Tři kategorie mutant poliovirů nejsou z hlediska ochrany zdraví společnosti stejně závažné. Cirkulující mutanty (cVDPVs) získaly biologické vlastnosti divokých poliovirů. Jsou schopny dlouhodobé cirkulace v prostředí s nízkou proočkovaností příslušným typem OPV. Každý zjištěný případ chabých obrn reprezentuje, podobně jako u infekce divokým poliovirem, 100-1000 dalších nákaz u vnímavých dětí. Mutanty od osob s imunodeficitem mohou být jimi vylučovány řadu let, navíc některé chronické infekce jsou skryté. Mnoho osob s protažovanou infekcí iVDPVs se jí buď spontánně zbaví, nebo zemře na komplikace vyvolané imunodeficitem. Nicméně, protože není účinné antivirové terapie, jsou osoby infikované iVDPVs ohroženy vznikem paretické polio a mohou infikovat jiné, což v oblastech s nízkou proočkovaností OPV zvyšuje nebezpečí epidemií. Mutanty nejasného původu (aVDPVs) jsou heterogenní. Některé představují první izoláty při epidemiích vyvolaných cVDPVs, zvláště v oblastech, v nichž chybí typově specifická imunita, jiné, izolované při epidemiích cVDPVs, mohou být pozůstatky dříve nezjištěných mutant. Další aVDPVs, jako např. zachycené v odpadních vodách Estonska, Finska a Izraele, jsou pravděpodobně iVDPVs. Konečně, zbylé aVDPVs, zvláště jen slabě odchylné, mohou představovat omezené šíření vakcinálních OPV virů, nebo horní hranici odchylky OPV viru u jednoho imunokompetentního příjemce vakcíny.

Nález řady izolátů v Nigérii s více jak 1% odchylkou od linie původních kmenů cVDPVs typu 2 vedl Světovou síť laboratoří pro polio k úpravě definice VDPVs tak, že se hlásí všechny izoláty VDPV typu 2 s $>0,6\%$ odchylkou. Nová definice platí od počátku roku 2010.

Častější záchyt VDPVs než v předchozím období je zčásti dán lepší surveillance a dokonalejších laboratorních metod, ale hlavní faktor podporující vznik cirkulujících mutant vakcinálních poliovirů je rostoucí nedostatek typově specifické imunity. Zejména velmi časté podávání mono- a bivalentní OPV při doplňkových očkovacích akcích, navíc provázené nízkou proočkovaností trivalentní OPV během rutinních očkovacích akcí, vytváří vhodné podmínky ke vzniku mutant v podobě VDPV typu 2, jak tomu bylo v Demokratické republice Kongo, Indii, Nigérii a Somálsku. Vznik VDPV typu 3 se zdá být řídkým, ale došlo k němu v oblastech Etiopie, kde po vzniku cVDPV typu 2 v roce 2008 klesla proočkovanost trivalentní OPV.

Zkušenost zdůrazňuje význam rutinního (pravidelného) očkování inaktivovanou poliovakcínou, nebo trivalentní OPV, pro předcházení cirkulace VDPVs. Ve státech s nízkou proočkovaností při pravidelném očkování je nezbytné překlenout nedostatky imunity vůči všem třem sérotypům polioviru periodickým opakováním doplňkových očkovacích akcí. Důležité je také dbát na pečlivé sledování případů chabých obrn; každé územní či časové nahromadění mutant vakcinálních poliovirů stejného sérotypu by mělo vést k rychlému prošetření situace.

Poznámka překladatele

Perorální podávání poliovakcíny má nespornou výhodu ve vytvoření imunity v bráně vstupu původce nákazy do organismu. Při každém dalším setkání s tímto virem je lokální imunita ještě posílněna a vylučuje jeho průnik do těla. Překvapilo mne, že i u osob, které dostaly více (až 10) dávek OPV, se najednou objeví chabá obrna způsobená mutovaným vakcinálním poliovirem. Nutně se vkrádá pochybnost o hodnověrnosti údajů o předchozí vakcinaci, nebo o kvalitě podávané vakcíny, jejíž labilita je známá. Existují dostatečné důvody k náhradě OPV mnohem dražší, parenterálně aplikovanou IPV **na celém světě ?**