

## SOUBORNÝ REFERÁT

# Poliomyelitída a problémy eradikácie

## *Poliomyelitis and eradication problems*

Margita Špaleková

### Venované prof. Ervínu Adamovi k jeho 100. narodeninám

Ústav epidemiológie,  
Lekárska fakulta Univerzity  
Komenského v Bratislave

#### SÚHRN

##### Špaleková M. Poliomyelitída a problémy eradikácie

Poliomyelitis je závažná infekcia vyvolaná neurotropným vírusom. V minulosti ochoreli najmä deti do 5 rokov veku, v zaostalých oblastiach sa vyskytovali epidémie. Nákaza prebiehala asymptomaticky alebo ako febrilné chrípke podobné ochorenie a asi u 1% chorých sa manifestovala paralyzami končatín.

Už viac ako 60 rokov sa vo svete plošne očkujú deti inaktivovanou (IPV) vakcínou, ale najmä viac imunogénu orálnou živou vakcínou (OPV), obe s antigénmi troch typov poliovírusu (1, 2, 3).

V bývalom Československu sa začalo očkovať už v r. 1957 (IPV) a od r. 1960 (OPV). Patrili sme medzi prvé krajiny, ktoré očkovali a ktorým sa podarilo plošnou vakcináciou OPV a dôkladnou surveillance pomerne rýchlo dosiahnuť elimináciu cirkulácie divých poliovírusov a ochorení, neskôr eradikáciu.

V r. 1988 vyhlásila WHO celosvetový program eradikácie poliomyelitídy (Global Eradication Poliomyelitis Initiative), ktorého ciele sa naplnili na Americkom kontinente (r. 1994), v západnom Pacifiku (r. 2000) a v európskom WHO regióne (r. 2002). Finálna fáza eradikácie (The Polio Eradication Strategy 2022–2026) je problematická, predstavuje zastaviť prenos divých poliovírusov v endemických oblastiach (typ 1 v Afganistane a Pakistane) aj cirkulujúce vakcínou derivované poliovírusy (cVDPV typov 1 a 3), ktoré sa správajú ako divé poliovírusy a môžu vyvolať paralyzy. Problémom sú aj epidémie cVDPV typu 2 v Afrike a Ázii, na ich zvládnutie sa vyvinula nová geneticky stabilnejšia novel (nOPV2) vakcína. V súčasnosti zostáva pre potreby eliminácie ochorení vyvolaných poliovírusmi typu 1 a VDV1,3 bivalentná OPV a pre elimináciu infekcií typom 2 poliovírusu očkovanie trivalentnou OPV, monovakcínou mOPV2 alebo nOPV2 s následnou aspoň jednou dávkou IPV. V krajinách bez cirkulácie vírusu sa vyžaduje prechod z OPV na IPV. Naďalej je potrebná kvalitná surveillance s hlásením laboratórne potvrdených ochorení a akútnych chabých paréz, izoláciu vírusov od pacientov a z odpadových vôd, sekvenáciou vzoriek a plošnou vakcináciou.

**Kľúčové slová:** poliomyelitída, vakcíny, vakcinácia v Československu, surveillance, problémy finálnej globálnej eradikácie

#### SUMMARY

##### Špaleková M. Poliomyelitis and eradication problems

Poliomyelitis is serious infection caused by neurotropic virus. In the past, infection was contracted mostly by children less 5 years old, outbreaks occurred in underdeveloped regions. Infection could be asymptomatic or flu-like disease and about 1% ill persons manifested in paralytic form.

More than six decades since mass vaccination of children by inactivated vaccine (IPV) and more immunogenic oral live vaccine (OPV), both with antigens of three poliovirus types (1, 2, 3) has been used.

In the former Czechoslovakia vaccination started already in 1957 (IPV) and in 1960 (OPV). Our Republic was one of the leaders in immunization and by intensive surveillance early elimination of circulation of wild polioviruses and disease, later eradication were successful.

Global Eradication Poliomyelitis Initiative was launched in 1988 by WHO. The goals of this program were fulfilled in Americas (in 1994), in Western Pacific (in 2000) and in European WHO region (in 2002). Final phase (The Polio Eradication Strategy 2022–2026) started to be difficult. The target is to stop transmission of wild viruses in endemic areas (type 1 in Afghanistan, Pakistan) and also circulating vaccine derived polioviruses (cVDPV types 1, 3) behaving likewise wild polioviruses capable causing paralyses. Concerning other problematic tasks, there is also need to combat against epidemics caused by cVDPV type 2 in Africa and Asia, helpful could be new more genetic stable novel (nOPV2) vaccine. Currently, there is recommended for elimination type 1 diseases and VDV1,3 bivalent OPV (types

1, 3) and for type 2 infection trivalent OPV or monovalent mOPV2/ nOPV2 followed by at least one dose IPV. In the countries without circulation required is changing OPV to IPV. Necessary is to perform continuing high quality surveillance with notification of laboratory confirmed cases and acute flaccid paralyses, isolation of viruses from patients and sewage water, sequencing and mass vaccination.

**Key words:** poliomyelitis, vaccines, vaccination in Czechoslovakia, surveillance, problems of final global eradication

#### Korešpondenčná adresa

doc. MUDr. Margita Špaleková, PhD.  
Ústav epidemiológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave  
Špitálska ul. 24  
813 72 Bratislava

## KLINICKÝ OBRAZ A EPIDEMIOLOGIA

Poliomyelitída (poliomyelitis anterior acuta), detská obrna, je akútna vysoko infekčná vírusová infekcia gastrointestinálneho traktu, ktorá sa vyskytovala pravdepodobne už v dávnoteke. Prvé epidémie boli popísané v Európe už v 19. storočí. Človek sa infikuje pri bežnom sociálnom styku od chorého, ale najčastejšie od zdravého nosiča fekálno-orálnou cestou, v menšej miere sa môže preniesť aj kontaminovanou vodou a jedlom. Vírus sa vylučuje stolicou a z nazofaryngu už niekoľko dní pred klinickými príznakmi ako aj niekoľko týždňov po prekonaní ochorenia.<sup>(1)</sup> Po inkubačnej dobe 6–20 dní (rozsah 3–35 dní) sa vírus v organizme šíri lymfatickými cestami a hematogénne do buniek CNS, kde sa replikuje a dochádza k ich deštrukcii. Infekcia prebieha väčšinou bez príznakov, v 4–8 % ako mierne črevné alebo chrípke podobné ochorenie s teplotou počas 2–5 dní (abortívna forma). V druhej fáze ochorenia medzi 12. až 17. dňom sa objaví sekundárna virémia s horúčkou a prienik vírusu k meningom (aseptická meningitis) a neskôr asi u 1 % infikovaných sa ochorenie manifestuje paralýzami dolných a horných končatín (typická poliomyelitída). Lokalizácia v CNS je dôsledkom afinity poliovírusov k motorickým neurónom.

Pôvodcom ochorenia je neurotropný poliovírus (RNA vírus, genus Enterovirus, čeľaď *Picornaviridae*) troch antigénnych typov (sérotypy 1, 2, 3). Neurotropizmus je najvýraznejší pri type 1 s frekvenciou 1 : 190, menej pri type 3 (1 : 1100) a type 2 (1 : 1900). Vírus je pomerne odolný, vo vode prežíva týždne až mesiace,<sup>(3)</sup> odoláva éteru, 70 % alkoholu, ale ničí ho teplo, chlórové a aldehydové dezinfekčné látky.

Infekcia sa diagnostikuje izoláciou vírusu zo stolice a z likvoru, dôkazom RNA vírusu v PCR a detekciou vírus neutralizačných protilátok. Predpokladom poznania epidemiológie infekcie a cirkulujúceho pôvodcu je sekvenovanie vzoriek.<sup>(2)</sup>

Vírus sa v zlých hygienických podmienkach v preľudnených oblastiach s veľkým počtom úzkych kontaktov ľahko prenášal, intenzívne medzi ľuďmi cirkuloval, ochoreli najmä deti najnižších vekových skupín, kedy už neboli chránené materskými protilátkami. V takýchto oblastiach bolo 90 % detí do 5 rokov veku premorených poliovírusmi. Takto prebiehala nákaza najmä v krajinách trópov a subtropov. V starších vekových skupinách bol výskyt nákazy nízky. So

zlepšovaním sanitárnych opatrení a životného štandardu sa primoinfekcia posúvala do vyššieho veku populácie, chabé obrny u infikovaných boli častejšie a pozorovali sa rozsiahle epidémie. Nákaza sa na severnej pologuli vyskytovala každoročne väčšinou koncom leta. Výskyt infekcie a cirkulácia vírusu sa znížili až po zavedení očkovania v r. 1955 v USA a neskôr aj v ďalších krajinách.

## PREVENIA NÁKAZY OČKOVANÍM

O vývoj vakcín proti poliomyelitíde sa v 50. rokoch 20. storočia zaslúžili Jonas Salk, ktorý vyvinul v r. 1952 formalinovou inaktivovanú vakcínu (IPV),<sup>(1)</sup> a Albert Sabin, ktorý úspešne odskúšal živú orálnu vakcínu (OPV) v r. 1956 pre účely plošného očkovania v ZSSR, Afrike a Latinskej Amerike v rokoch 1957–1959. Na očkovanie detí sa volila najskôr inaktivovaná vakcína (IPV), ale lepšiu imunitu poskytovala živá vakcína (OPV), obe trivalentné, ciele na vytvorenie typovo špecifickej imunity proti trom typom poliovírusov (1, 2, 3).

IPV po i.m. alebo s.c. aplikácii vedie k tvorbe špecifických IgG protilátok, chráni hlavne pred paralytickou formou, nebráni však replikácii vírusu v čreve a neposkytuje lokálnu imunitu. Vakcínu IPV sa môžu očkovať aj gravidné. Reakcie po očkovaní IPV sú zriedkavé, môže byť prítomný erytém v mieste vpichu. IPV je kontraindikovaná u detí s alergickou reakciou na predchádzajúcu dávku IPV alebo streptomycin, polymyxin B, neomycin vo vakcíne. Očkovanie IPV vakcínou (primovakcinácia v troch dávkach) si vyžadovalo booster dávky a tak bola v r. 1977 vyvinutá tzv. enhanced inactivated polio vaccine (E-IPV) aplikovaná i.m. alebo s.c. v 1–2 dávkach.

Výhodou OPV oproti IPV bola jednoduchá p.o. forma aplikácie a skutočnosť, že atenuované vakcinačné kmene sa množia v zažívacom trakte a indukujú prirodzeným spôsobom všetky zložky imunity, vrátane sekrečnej imunity (IgA protilátky). Vakcína chráni pred ochorením, nakoľko bráni preniknutiu vírusu do CNS. Živou vakcínou sa očkovali 2–14 mesačné deti v kampaniach v ročnom období, kedy je nízka riziko interferencie s inými enterovírusmi, a o rok sa rovnakým spôsobom preočkovali. Systematickým plošným očkovaním orálnou vakcínou a aj vylučovaním týchto vírusov stolicou do okolia počas 2–3 týždňov sa podarilo preimunizovať

populáciu a zabezpečiť jej solidnú imunitu natoľko, že sa dosiahla eliminácia cirkulácie virulentných poliovírusov ako aj výskyt ochorení.

Niektoré krajiny (Švédsko) zotrvali na očkovaní IPV napriek výhodám OPV. Zohľadnili zriedkavé, ale závažné vedľajšie reakcie vakcíny v podobe s vakcínou asociovaných paralyz (VAPP – vaccine associated paralytic poliomyelitis) s frekvenciou 1/2,5 milióna dávok. OPV bola kontraindikovaná u detí s imunodeficitom. U osôb s imunosupresiou sa pozorovalo dlhodobé vylučovanie vírusu, ktorý môže nadobudnúť vlastnosti divého poliovírusu a vyvolať ochorenie, čo bolo rizikové pre takto oslabených ľudí a tehotné ženy.

## POLIOMYELITIS V ČESKOSLOVENSKU

Naša republika medzi prvými krajinami vo svete zahájila už v roku 1957–1958 očkovanie proti poliomyelitíde Salkovou IPV vakcínou s tromi typmi vírusov inaktivovanými formalínom. Podávala sa u dojčiat v troch dávkach, dve s intervalom 3 až 6 týždňov a posilňujúca dávka o 7–12 mesiacov. Začiatok vakcinácie spolu s intenzívnou protiepidemiickou prácou v ohniskách bola rýchlá reakcia na epidemický výskyt infekcie v predchádzajúcich desaťročiach. Vysvetlenie rôzneho výskytu vo vekových skupinách, nerovnomerného rozloženia prípadov a premorenosti obyvateľstva súviselo so sociálnou úrovňou a hygienickým štandardom, keď napr. v roku 1953 bolo chorých detí do 4. roku života 38% na českom území oproti 72% detí na Slovensku, čo súviselo s horšou životnou úrovňou ako v Čechách. Chorých vo veku nad 15 rokov bolo v Čechách 25,5% a v slovenských okresoch len 4,2%.<sup>(3)</sup> Závažnosť infekcie a nutnosť účinných opatrení možno dokumentovať údajmi z rokov 1946–1949, keď chorobnosť bola v Čechách 9,38/100 000, úmrtnosť 0,63/100 000 a smrtnosť 6,8%.<sup>(3)</sup> Na Slovensku bola pred zavedením očkovania incidencia ochorení 10–25/100 000.

Za úspech vakcinácie, kedy chorobnosť očkovaných detí do siedmich rokov oproti neočkovaným klesla v Čechách trojnásobne a na Slovensku štvornásobne, sa zaslúžili mnohí virológovia, epidemiológovia a klinickí pracovníci (okrem Ervína Adama aj Škovránek, Žáček, Slonim, Radkovský, Červenka, Procházka, Novák a ďalší). Od roku 1958 sa už očkovalo československou vakcínou.

V roku 1959 sa vyvinula vakcína zo živých atenuovaných vírusov podľa Sabina (OPV), po rozsiahlych terénnych štúdiách sa od r. 1960 začala používať aj u nás a odvtedy sa už prípady poliomyelitídy na našom území nezaznamenali. Očkovali sa dojčatá dvoma dávkami v apríli a máji (2 kvapky na kocku cukru, lyžičku so sirupom) a o rok sa rovnakým spôsobom preočkovali. Plošným očkovaním orálnou vakcínou a dlhodobou surveillancou sa podarilo navodiť kolektívnu imunitu, eliminovať ochorenia a cirkuláciu divých poliovírusov a prispieť tak ku eradikácii detskej obrny v Európe v r. 2002.

Po certifikácii eradikácie nákazy sa na udržanie kolektívnej imunity od r. 2005 aplikuje IPV vakcína, zväčša ako kombinovaná hexavakcína v troch dávkach u detí od 6.–8. týždňa

života s ukončením do jedného roku dieťaťa a s preočkovaním v 6. a 13. roku veku.

## PROGRAM GLOBÁLNEJ ERADIKÁCIE

Poliomyelitída bola závažná nákaza vhodná na eradikáciu, spĺňala niekoľko atribútov. Predpokladom boli skutočnosti, že prameňom nákazy je človek, k dispozícii bola účinná živá vakcína pre deti a bol vypracovaný systém surveillancie. Zatiaľ čo vyspelé krajiny veľmi skoro začali vakcinovať, problémom bola prevencia v rozvojových krajinách a najmä v komunitách nízkej hygienickej úrovne. V r. 1988 bolo ešte vo svete hlásených 350 000 paralytických ochorení vo viac ako 125 endemických krajinách a preto v tomto roku vyhlásila Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) program eradikácie poliomyelitídy vo svete (Global Polio Eradication Initiative – GPEI). Po 15 rokoch sa podarilo znížiť počet ochorení o 99%, zabránilo sa 1,25 miliónom úmrtiam a asi 5 miliónom trvalých poškodení. Postupne sa program eradikácie naplňoval v jednotlivých regiónoch SZO, v r. 1994 dosiahol tento cieľ americký kontinent, v r. 2000 západný Pacifik a v r. 2002 Európa.

Epidemiologický dohľad (surveillance) pozostáva z hlásení laboratórne potvrdených ochorení, z vysokej zaočkovanosti populácie, z diferenciálnej diagnostiky hlásených tzv. akútnych chabých paréz (ACHO) a vylúčenia ich poliovírusovej etiológie ako aj vyšetrenia odpadových vôd na výskyt vakcinačných poliovírusov, vírusov odvodených od vakcinačných kmeňov v OPV, tzv. vaccine derived polioviruses (VDPV), či divých poliovírusov. VDPV sú buď rekombinanty atenuovaných poliovírusov vo vakcínach alebo poliovírusov a iných nehumánnych enterovírusov.<sup>(4)</sup> Cirkulujúce VDPV (cVDPV) sa správajú rovnako ako divé poliovírusy v zmysle ľahkého prenosu v málo imunizovaných komunitách, môžu spôsobiť epidémie paralytických ochorení a vyžadujú rovnaké opatrenia, vrátane správnej stratégie intenzívneho plošného očkovania.

Globálne zavedenie polio imunizácie vo svete viedlo ku redukcii paralytických foriem z najmenej 600 000 prípadov za rok ku menej ako 1000 prípadov v roku 2000. V roku 1999 bol eradikovaný poliovírus typu 2, ale ďalej cirkulovali typy 1 a 3 v endemických krajinách Ázie a Afriky.<sup>(2)</sup> Finálna fáza eradikácie predstavovala zastaviť prenos divých poliovírusov v endemických oblastiach (typ 1 v Afganistane a Pakistane, typ 3 v Nigérii), zabezpečiť ochranu pred reinfekciami v oblastiach s elimináciou infekcie, zabrániť epidémiám vyvolaným cirkulujúcimi vakcínou derivovanými poliovírusmi (cVDPV) a dlhodobým vylučovaním týchto kmeňov u očkovaných a najmä u osôb s B bunečnou imunodeficienciou.

Od roku 2016 v 155 krajinách sveta, ktoré imunizovali klasickou trojvalentnou OPV, resp. bivalentnou OPV (antigény typov 1 a 3) s absenciou dostupnosti IPV, sa zistil pokles imunity populácií voči poliovírusu typu 2, čo vyústilo do epidémií v Afrike a Ázii s trojnásobným počtom ochorení medzi rokmi 2019 a 2020.<sup>(2,4)</sup> Išlo o taký veľký problém ako cirkulácia divého poliovírusu typu 1 v endemických krajinách. Výskyt epidémií vyvolaných cirkulujúcimi cVDPV1 a cVDPV3

bol nízky. Pre elimináciu cVDPV2 epidémií bola vyvinutá zlepšená viac geneticky stabilná verzia monovalentnej OPV2 (mOPV2) vakcíny, tzv. novelizovaná (novel – nOPV2) vakcína. Klinické štúdie ukázali porovnateľnú bezpečnosť a imunogenitu ako mOPV2, ale s menšou schopnosťou reverzie kmeňa do neurovirulencie ako aj indukcie s vakcínou asociovej paralytickej poliomyelitídy (VAPP) alebo epidémií spôsobených novými cVDPV2.<sup>(5)</sup> V roku 2019 sa podarilo eradikovať typ 3 poliovírusu, ale bolo ešte hlásených 175 ochorení v dvoch endemických krajinách (Pakistan, Afganistan) s cirkuláciou divého poliovírusu typu 1.

Globálna eradikácia poliomyelitídy si v súčasnosti podľa WHO (The Polio Eradication Strategy 2022–2026) vyžaduje niekoľko zásadných opatrení. Dôležité je v endemických krajinách s cirkuláciou divého vírusu pokračovať s imunizáciou detí OPV s následnou vakcináciou aspoň jednej dávky IPV. V krajinách bez cirkulácie vírusu je žiadúci prechod z podávania OPV na aplikáciu IPV, na elimináciu VAP a na zabránenie epidémií spôsobených cVDPV. V súčasnosti zostáva pre potreby eliminácie ochorení vyvolaných divými poliovírusmi typu 1, VDPV1 a VDPV3 bivalentná OPV a pre

elimináciu infekcií typom 2 poliovírusu očkovanie trivalentnou OPV alebo monovakcínou mOPV2, resp. nOPV2. Po ukončení očkovania OPV pri výskyte divých poliovírusov alebo VDPV sa uplatní kombinácia typovo špecifickej nOPV a IPV.<sup>(5)</sup>

## ZÁVER

Kvalitná surveillanca poliomyelitídy s hlásením ochorení a akútnych chabých paréz (u detí do 15 rokov a neskôr aj u dospelých) s laboratórnym potvrdením (priamy dôkaz RNA v PCR, sérologické vyšetrenie protilátok), identifikácia izolátov poliovírusov od pacientov (zo stolice), z vonkajšieho prostredia (z odpadových vôd) a sekvenovanie je predpokladom efektívnej intervencie v prípade výskytu divých a cirkulujúcich VDPV poliovírusov. Pre zvládnutie konečnej eradikácie poliomyelitídy vo svete je potrebné národné programy (vakcinačné prístupy, surveillanca) koordinovať s medzinárodnou surveillancou a spoluprácou, vrátane uchovávaní izolátov a infekčných materiálov v intenciách WHO programov. |

## LITERATÚRA

1. Salk J, Salk D. Control of influenza and poliomyelitis with killed virus vaccines. *Science* 1977; 195(4281): 834–847.
2. Bandyopadhyay AS, Macklin GR. Final frontiers of the polio eradication endgame. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33(5): 404–410.
3. Raška K. *Epidemiológia*. Martin: Osveta 1959.
4. Chumakov K, Ehrenfeld E, Agol VI, Wimmer E. Polio eradication at the crossroads. *Lancet Glob Health* 2021; 9: 1172–1175.
5. WHO Global Action Plan for Poliovirus Containment, Fourth edition (unedited version). Geneva: World Health Organization 2022.