

ERADIKACIJA POLIOMIJELITISA - KORAK DO CILJA

SUNČANICA LJUBIN-STERNAK, BERNARD KAIĆ¹,
TATJANA VILIBIĆ-ČAVLEK i GORDANA MLINARIĆ-GALINOVIĆ

*Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Odjel za virologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i
¹ Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Zagreb, Hrvatska*

Dječja paraliza - bolest uzrokovana poliovirusom - poznata je od davnina. S pojavom epidemija u dvadesetom stoljeću poliomijelitis postaje globalni javno zdravstveni problem. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 1988. godine započinje kampanju s ciljem eradikacije poliomijelitisa te je do danas broj slučajeva smanjen za više od 99 %. U Hrvatskoj je cijepljenje protiv dječje paralize započelo već 1961. godine i dovelo do dramatičnog smanjenja obolijevanja. Eradikacija poliomijelitisa u Hrvatskoj proglašena je 2002. godine istodobno s eradikacijom ove bolesti u Europi. Ipak, krajnji cilj - *polio-free world* još nije postignut. Stoga, radna skupina globalne inicijative za eradikaciju poliomijelitisa donosi „Završni strateški plan 2013-2018“ u kojem su razrađeni postupci s ciljem rješavanja: a) trajnog prijenosa divljeg soja u endemskim zemljama, b) reinfekcije područja bez poliomijelitisa i c) epidemija dječje paralize uzrokovanih cirkulirajućim sojevima proizašlim iz cjepiva (cVDPV, engl. *vaccine derived poliovirus*). Slijedi povlačenje oralnog, atenuiranog poliovirusnog cjepiva (OPV) i uvođenje inaktiviranog cjepiva (IPV) na globalnoj razini.

Ključne riječi: poliomijelitis, oralno poliovirusno cjepivo, iz cjepiva proizašli sojevi, eradikacija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Sunčanica Ljubin-Sternak, prim., dr. med.
Katedra za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju
Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“
Rockefellerova 4
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 01 4590115; E-pošta: sljsternak@vip.hr

UVOD

Poliomijelitis je jedna od najviše zastrašujućih virusnih bolesti 20. stoljeća zbog svoje kontagioznosti, nepostojanja specifičnog lijeka, trajnih posljedica i mogućeg fatalnog ishoda. Samo ime bolesti složenica je grčkih riječi *πολιός* - siv i *μυελός* - tvar, označavajući time mjesto djelovanja uzročnika, tj. sivu tvar kralježnične moždine u čijim se prednjim rogovima nalaze tijela motornih neurona odnosno ciljane stanice za poliovirus. Kako se bolest obično javljala u ranoj dječjoj dobi poznata je i kao „dječja paraliza“, a susrećemo je i pod nazivom „Heine-Medinova“ bolest prema Jakobu Heinu, njemačkom ortopedu koji je 1840. godine bolest po prvi put opisao kao zaseban klinički entitet (1), te Karlu Oskaru Medinu, švedskom pedijatru koji je opisao epidemijski karakter bolesti (2). Ipak, prvi kli-

nički opis dječje paralize potječe iz 1784. godine i pripisuje se britanskom liječniku Michaelu Underwoodu (3). Poliomijelitis je drevna bolest – poznata je slika egipatskih hijeroglifa iz drugog tisućljeća prije Krista koja prikazuje mladog čovjeka s atrofijom donjeg ekstremiteta - tipičnom posljedicom preboljelog poliomijelitisa. Međutim, tek početkom 20. stoljeća poliomijelitis dobiva na značenju kada se počinju javljati prve epidemije ove bolesti (4). Otkrićem učinkovitog i sigurnog cjepiva omogućena je specifična prevencija poliomijelitisa. Rasprostranjena uporaba cjepiva ubrzo je dovela do značajnog pada njene incidencije u cijelom svijetu. Od 1988. godine kada je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) započela Globalnom inicijativom čiji je cilj eradikacija poliomijelitisa, broj slučajeva bolesti smanjio se od 350 000 na svega 400 koliko je zabilježeno cijelom svijetu u 2013. godini (5).

O POLIOVIRUSU

Virusnu etiologiju dječje paralize dokazali su Landsteiner i Popper 1909. godine kada su uspješno inficirali majmuna homogeniziranom suspenzijom tkiva središnjeg živčanog sustava (SŽS) osobe preminule od posljedica bolesti (6). Poliovirus je mali (30 nm u promjeru), okrugli virus, ikozaedralne simetrije koji pripada porodici *Picornaviridae*, rodu *Enterovirus* (7). Prema najnovijoj klasifikaciji uvršten je u vrstu C ljudskih enterovirusa zajedno s više tipova *Coxsackie A* virusa (8). Virus je otporan na mnoge uobičajene dezinficijense uključujući 70 %-tni etanol, kvarterne amonijeve spojeve, eter, kloroform i druga lipidna otapala. Stabilan je tjednima na 4° C na sobnoj temperaturi, ali ga sušenje, UV zrake, formaldehid i slobodan klor brzo inaktiviraju (9). Genom je jednolančana ribonukleinska kiselina (RNK) veličine 7500 nukletida s malim proteinom (VPg) kovalentno vezanim uz 5' kraj. Genom na 5' kraju započinje kraćom nekodirajućom regijom čija je svrha spajanje na ribosom i početak translacije (IRES, od engl. *Internal Ribosome Entry Site*) (10). Slijedi jedan jedini otvoreni okvir čitanja (ORF, od engl. *Open Reading Frame*) podijeljen u 3 regije (P1, P2 i P3) koji kodira za strukturne i nestrukturne proteine (11). Kapsida (proteinska ovojnica koja štiti genom i ima ključnu ulogu pri ulasku virusa u stanicu) građena je od 60 istih podjedinica, sastavljenih od četiri strukturna proteina (12).

Postoje tri serotipa poliovirusa (tip 1, 2 i 3); stečena specifična protutijela na jedan tip ne štite od infekcije drugim tipovima. Svi se vežu na isti stanični receptor za poliovirus, tzv. CD155 koji se nalazi na stanicama viših primata (13). Stanice glije ne ekspimiraju ovaj receptor pa se ne mogu niti inficirati poliovirusom. Međutim, ekspresija CD155 na površini ciljnih stanica nije jedini razlog izrazite osjetljivosti motornih neurona na infekciju poliovirusom. Postoje velike količine CD155 i u drugim tkivima (npr. pluća, srce, jetra) koja uobičajeno nisu oštećena tijekom infekcije (14,15). Osim distribucije receptora za poliovirus i dodatni čimbenici sudjeluju u patogenezi poliovirusne infekcije kao što je način infekcije (transgenični miše-

vi koji nose gen za CD155 prijemčivi su za virus unesen parenteralnim putem, ali ne i oralnim), ali i same značajke virusa (16). Tako je tijekom epidemijske ere u SAD opaženo da različiti tipovi imaju različiti neurovirulentni potencijal, tj. za 80 % paralitičkih oblika bolesti bio je odgovaran tip 1 (17). Nadalje, promjene u IRES dijelu genoma imaju ključnu ulogu u atenuaciji / neurovirulenciji virusa (18).

PATOGENEZA, KLINIČKA SLIKA I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA BOLESTI

Prirodan put infekcije u ljudi odvija se putem probavnog sustava i virus se tjednima izlučuje stolicom. Iako se pretpostavlja da je primarno mjesto umnažanja virusa mukozno i limfno tkivo (tonzile i Peyerove ploče) probavnog sustava, tip stanica i specifično mjesto primarnog umnažanja nije do danas utvrđeno (19,20). U većine inficiranih slijedi prolazna, primarna viremija bez neuroloških komplikacija. Posljedično, velika većina infekcija (~95 %) uključujući gotovo sve infekcije s primarnom viremijom su asimptomatske (21). Kako infekcija napreduje virus dospijeva u stanice retikuloendotelnog sustava, te u 4-8 % osoba koje razviju primarnu viremiju slijedi sekundarna viremija koja se povezuje s kliničkom slikom tzv. nespecifične bolesti poznate pod nazivom abortivni poliomijelitis ili morbus minor. Samo manji dio osoba sa sekundarnom viremijom klinički će se manifestirati sindromom aseptičkog meningitisa, a najrjeđi je paralitički oblik bolesti koji se javlja u otprilike jedne osobe na 200 inficiranih (tablica 1) (7,22). Smrtnost kod paralitičkog oblika bolesti iznosi 2-5% u djece i 15-30% u odraslih, a oko 40 % osoba koje prebole paralitički oblik bolesti razvit će tzv. post-polio sindrom koji je karakteriziran progresivnom mišićnom slabošću i atrofijom zahvaćenog mišića (22,23). Mehanizam invazije SŽS-a poliovirusom nije do kraja razjašnjen i moguća su tri načina: a) invazija retrogradnim aksonalnim transportom (24), b) prolaz kroz krvno-moždanu barijeru neovisno o poliovirusnom receptoru (25) i c) mehanizam trojanskog konja, tj. preko inficiranih makrofaga (26).

Tablica 1.
 Klinički oblici infekcije poliovirusom

	Asimptomatska infekcija	Abortivni poliomijelitis	Serozni meningitis	Paralitički poliomijelitis
Učestalost pojedinog oblika infekcije	95 %	4-8 %	1-2 %	0,1-1 %
Klinički sindromi i simptomi	/	a) infekcija gornjeg respiratornog sustava karakterizirana grloboljom i vrućicom b) bolest probavnog sustava - mučnina povraćanje, zatvor ili rjeđe proljev c) sindrom gripe karakteriziran glavoboljom, bolovima u mišićima i slabošću	Meningitički simptomi bez pojave paralize - kočenje vrata, leđa i donjih udova uz povećani broj leukocita (10-200 stanica/mm ³) i povećane vrijednosti proteina (40-50 mg/dL) u likvoru.	a) spinalni oblik karakteriziran akutnom mlohavom kljenuti nakon destrukcije spinalnih neurona b) bulbarni oblik s kljenutima respiratornih mišića kao posljedica zahvaćenosti moždanog debla c) bulbospinalni oblik koji uključuje simptome oba oblika paralitičkog poliomijelitisa

Iako se razvitkom molekularne dijagnostike uvelike promijenio pristup mikrobiološkoj dijagnostici zaraznih bolesti, još uvijek nema dovoljno specifične i osjetljive metode koja bi unutar nekoliko sati mogla otkriti i tipizirati poliovirus u kliničkom uzorku (stolica, cerebrospinalni likvor, bris ždrijela). Stoga dijagnostika počiva na izolaciji virusa u staničnoj kulturi u za to posebno opremljenim i akreditiranim laboratorijima koji pripadaju mreži laboratorija SZO (engl. *global polio laboratory network*). Virus se kultivira na najmanje dvije stanične kulture istodobno: a) posebno staničnoj kulturi dizajniranoj za umnažanje isključivo poliovirusa - tzv. L20B kulturi (mišji fibroblasti koji na svojoj površini eksprimiraju CD155) i b) kulturi koja podržava uzgoj i drugih enterovirusa - tzv. RD (ljudske stanice rabdomiosarkoma). U slučaju porasta virusa na L20B stanicama virus se iz nacionalnih i subregionalnih laboratorija odmah transportira u referentne laboratorije SZO na detaljnu intratipnu determinaciju odnosno sekvenciranje, što omogućava brzu determinaciju virusa na globalnoj razini (27).

O CJEPIVU I POTOMCIMA CJEPNIH SOJEVA (VDPV - VACCINE DERIVED POLIOVIRUS)

Jedan od najvažnijih uspjeha medicine 20. stoljeća bio je pronalazak učinkovitog i sigurnog cjepiva za prevenciju dječje paralize. Među prvim istraživačima koji su radili na razvoju cjepiva bio je Hilary Koprowski koji je 1950. godine, pasirajući sojeve virusa u mozgove miševa i štakora, dobio oslabljeni soj - prototip oralnog atenuiranog cjepiva (OPV) (28). Godine 1954. John Enders, Thomas Weller i Frederick Robbins dobivaju Nobelovu nagradu za uspješnu kultivaciju poliovirusa u različitim staničnim kulturama, što je omogućilo masovnu proizvodnju obje vrste cjepiva: inaktiviranog cjepiva (IPV) i OPV-a (29). Iako su prva istraživanja rađena sa živim, oslabljenim virusom u svrhu proizvodnje OPV-a, prvo cjepivo odobreno za široku upotrebu bilo je umrtvljeno cjepivo koje je licencirao Jonas Salk 1955. godine. Radi se o cjepivu koje sadržava sva tri tipa poliovirusa uzgojenog na Vero stanicama (stanice bubrega majmuna) inaktiviranog formalinom, koje se primjenjuje parenteralnim putem (30). Krajem 50-ih i početkom 60-ih godina prošlog stoljeća na scenu stupa i OPV. Osim Koprowskog, na proizvodnji oslabljenog živog soja radio je i Albert Sabin. U dijelu Europe (Poljska, Švicarska, Hrvatska) i bivšem Sovjetskom Savezu u početku se koristilo cjepivo proizvedeno iz sojeva Koprowskog (31,32), dok se u SAD-u, a kasnije i u cijelom svijetu (uključivo i Hrvatsku od 1983. godine) koristi Sabinovo cjepivo (33). Obje vrste cjepiva (IPV i OPV) imaju svoje prednosti, ali i nedostatke. Glavna prednost IPV-a je da ne sadrži živi virus te je zbog

toga vrlo siguran za uporabu čak i u imunokompromitiranih osoba. Prednosti OPV-a su: lakša primjena koja ne zahtijeva skupo medicinsko osoblje, niska cijena (cca 11-14 US centa po dozi) i kao najvažnije sposobnost da izazove lokalni imunitet, tj. produkciju sekretornih IgA protutijela. Nadalje, umnažajući se u probavnom sustavu cijepljene osobe, virus se nekoliko tjedana izlučuje fecesom u okolinu te se bliskim kontaktom može prenijeti na druge osobe - u zemljama s niskim higijenskim standardom to može rezultirati procjepljivanjem osoba koje nisu bile izravno cijepljene što jača imuni status cijele zajednice. Međutim, glavni nedostatak atenuiranog cjepiva je mogućnost mutacije virusa (34) tijekom umnažanja u probavnom sustavu rezultirajući pojavom neurovirulentnog soja koji može uzrokovati paralitički poliomijelitis (VAPP - engl. *Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis*). Većina slučajeva VAPP-a javlja se nakon primitka prve doze cjepiva (7). Incidencija VAPP-a u zemljama Europe koje su koristile OPV procijenjena je na 0,4 do 3,0 slučajeva na milijun cijepljene djece (35,36). Nadalje, iz kliničkih uzoraka primaoca OPV-a i/ili njihovih kontakata mogu se izolirati i sojevi virusa koji nisu identični s cjepnim sojem i najčešće nisu povezani s pojavom paraliza. Većina tih izolata ne razlikuje se više od 1 % u sekvenci VP1 kapsidnog gena u odnosu na roditeljski Sabinov soj i nazivamo ih OPV-sličnim virusima (engl. *OPV-like*) (37). Međutim, kada je promjena u sekvenci nukleotida veća od 1 % u odnosu na roditeljski soj, radi se o tzv. „iz cjepiva proizašlom virusu“ (VDPV - engl. *Vaccine Derived PolioVirus*) (27). Opseg promjena u sekvenci VP1 kapsidnog gena u odnosu na Sabinov soj proporcionalan je trajanju umnažanja virusa i može se koristiti kao „molekularni sat“ kako bi se procijenilo trajanje virusne replikacije (38). Tijekom replikacije poliovirusa, zamjena nukleotida do veličine od 1 % nakupi se u otprilike godine dana, stoga, da bi neki soj postao VDPV potrebno je razdoblje umnažanja od barem jedne godine (39). Dvije su glavne vrste VDPV-a, i obje ukazuju na prolongiranu replikaciju: imunodeficijentan (iVDPV) i cirkulirajući (cVDPV) (27,40). Kako samo ime govori, iVDPV su izolirani iz imunodeficijentnih bolesnika najčešće povezanih s poremećajima B limfocita (hipogamaglobulinemije) koji su postali kronični ekskretori poliovirusa nakon ekspozicije OPV-u. Cirkulirajući VDPV su pak povezani s dugotrajnom prisutnošću virusa u populaciji koju omogućuje kontinuirani prijenos s osobe na osobu. Uz mutaciju koja se javlja tijekom replikacije, dugotrajno kruženje u populaciji omogućuje miješane infekcije i posljedično rekombinaciju poliovirusa s drugim enterovirusima C vrste. U populacijama slabije procijepljenosti cVDPV-i mogu uzrokovati epidemije poliomijelitisa (tablica 2) (41-46). Svi do sada izolirani cVDPV rekombinirani su virusi: dio genoma koji kodira kapsidnu regiju potječe od Sabinovog soja (s razlikom u nukleotidima većom od 1

%) dok ostatak genoma, osobito regija koja kodira ne-strukturne proteine potječe od humanih enterovirusa C vrste (40,47,48). Postoji i treća vrsta VDPV-a, tzv. neodredivi (aVDPV, engl. *ambiguous*). Radi se o virusu proizašlom iz cjepiva najčešće s vrlo visokim postotkom razlike u odnosu na cjepni soj, a izoliranom iz pacijenata u kojih nije dokazana imunodefijencija ili nije povezan s epidemijom ili se radi o izolatu iz okoliša bez poznatog ekskretora. Tako su iz otpadnih voda u Slovačkoj, Estoniji i Izraelu izolirani tipovi 2 i 3 aVDPV s više od 10 % razlika u sekvenci što ukazuje da su se ovi tipovi umnažali u jednoj ili više osoba duže od 10 godina (49-51).

Tablica 2.

Epidemije poliomijelitisa uzrokovane cirkulirajućim, iz cjepiva proizašlim virusom (cVDPV) od 1988. do 2013.

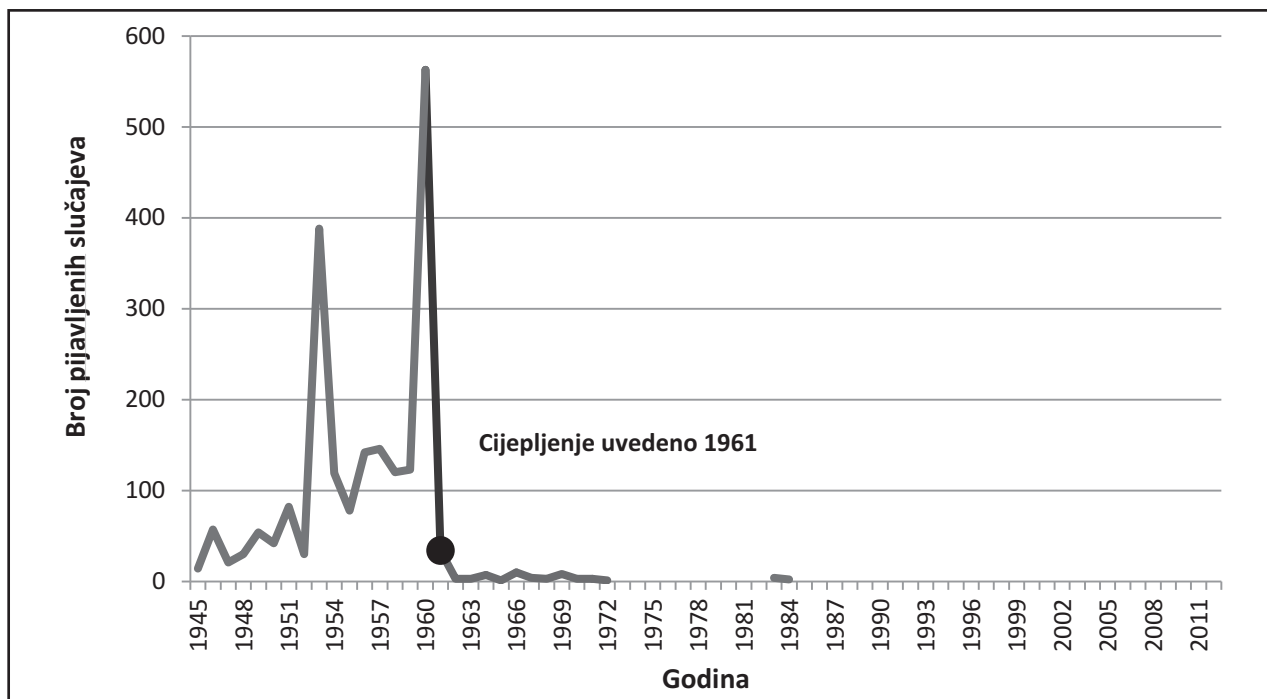
Zemlja	Broj slučajeva	Godina	Tip cVDPV*
Egipat	30	1988-1993	tip 2
Dominikanska Republika i Haiti	21	2000-2001	tip 1
Filipini	3	2001	tip 1
Madagaskar	8	2001-2002,2005	tip 2
Kina	2 2	2004 2012	tip 1 tip 2
Indonezija	46	2005	tip 1
Nigerija	386	2005-2013	tip 2
Kambodža	2	2005-2006	tip 3
Mijanmar	5	2006-2007	tip 1
Niger	7	2006-2013	tip 2
Somalija	19	2008-2013	tip 2
DR Kongo	64	2008-2012	tip 2
Etiopija	4 7	2008-2009 2009-2010	tip 2 tip 3
Indija	17	2009-2010	tip 2
Čad	17	2010-2013	tip 2
Afganistan	18	2010-2013	tip 2
Mozambik	2	2011	tip 1
Jemen	9 2	2011 2012	tip 2 tip 3
Pakistan	60	2012-2013	tip 2
Kamerun	4	2013	tip 2

*cirkulirajući, iz cjepiva proizašli poliovirus

Izvor: www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx, pristupljeno 14. veljače 2014.

EPIDEMIOLOGIJA I PROGRAM ERADIKACIJE POLIOMIJELITISA

Prije 20. stoljeća u tzv. pre-epidemijskoj eri poliomijelitisa, crijevne infekcije su bile toliko sveprisutne da je većina djece bila inficirana poliovirusom u prvoj godini života. U toj dobi djeca su još posjedovala pasivno prenešena majčina protutijela. Iako „majčina“, serumska protutijela nisu sprječavala infekciju probavnog sustava, štutila su od viremije onemogućujući invaziju SŽS-a i pojavu paraliza. Rezultat takvih infekcija bilo je stjecanje aktivnog pod zaštitom pasivnog imuniteta. Međutim, početkom 20-tog stoljeća, nakon industrijske revolucije i sve boljih općih životnih i higijenskih uvjeta, infekcija poliovirusom javlja se u sve starijoj dobi kada djeca više nemaju pasivno stečena protutijela (17,22,52). Posljedično dolazi do pojava prvih epidemija. U prilog toj hipotezi govore činjenice da su se prve epidemije javile u zemljama s najvišim higijenskim standardom (Norveška, Švedska, Austrija, Njemačka, Engleska, SAD) (17), da su tijekom prvih epidemija oboljevala mala djeca, te da je veliki broj djece u pred-epidemijskom razdoblju stekao imunitet bez detekcije seronegativnog razdoblja (53). Prva polovica 20-tog stoljeća epidemijska je era poliomijelitisa karakterizirana redovitim pojavama epidemija, koje su se u zemljama s umjerenom klimom javljale u ljetnim i jesenskim mjesecima (17). Vakcinalna era nastupa uvođenjem cjepiva. Ovisno o zdravstvenoj politici pojedine zemlje, obje su vrste cjepiva (IPV i OPV) korištene u svrhu prevencije (npr. Velika Britanija je koristila OPV, dok je Nizozemska koristila IPV) i obje su se pokazale učinkovite te dovele do pada incidencije poliomijelitisa (54). Do sredine 70-tih godina poliomijelitis je stavljen pod kontrolu i praktički eradican u razvijenim zemljama uključujući SAD, Veliku Britaniju i veći dio Europe (55). U Hrvatskoj je obavezno cijepljenje (OPV-om) uvedeno 1961. godine kada je cijela populacija tijekom dvogodišnjeg razdoblja cijepljena u dobi 0-20 godina (56). Primarno cijepljenje sastojalo se od tri doze cjepiva, uz docijepljivanje u 2. i 4. godini života, te 1. i 4. razredu osnovne škole (57). Docijepljivanje se kasnije izostavlja u 4.-oj godini i 4.-om razredu, a dodaje se jedna doza u 8. razredu osnovne škole (58). Isključivo OPV se u Hrvatskoj koristio do 2002. godine kada se prva doza cjepiva zamjenjuje s IPV, a 2008. godine u potpunosti se prelazi na IPV (59,60). Cijepljenje je i u nas dovelo do rezultata: od 1961. godine kada je bilo prijavljeno 563 slučajeva paraličkog poliomijelitisa dolazi do značajnog pada incidencije (samo 10 slučajeva u 1966. godini) (61), odnosno do eradikacije poliomijelitisa (sl. 1). Posljednja epidemija pojavila se 1984. godine (4 slučaja u necijepljenoj romskoj populaciji) (62), a posljednji sporadični slučaj zabilježen je 1989. godine u Šibeniku (33). Posljednji divlji soj virusa izoliran je 1990. godine, a eradikacija poliomijelitisa u Hrvatskoj proglašena je 21. lipnja



Izvor: Referentni Centar za epidemiologiju Ministarstva Zdravlja Republike Hrvatske, Hrvatski Zavod za javno zdravstvo

Sl. 1. Dječja paraliza u Hrvatskoj 1949.-2012.

2002. godine istodobno s proglašenjem eradikacije polija u Europskoj regiji (63).

Poliomijelitis ima dvije važne značajke koje čine eradikaciju ove bolesti mogućom: postoji učinkovito cjepivo i čovjek je jedini prirodni domaćin i rezervoar poliovirusa. Na temelju ovih činjenica, te potaknuta nestankom poliomijelitisa u većini razvijenih zemalja, SZO je 1988. godine započela inicijativu globalne eradikacije ove bolesti (64). Kao glavno oruđe za postizanje cilja izabrano je OPV zbog toga što izaziva lokalni imunitet te činjenice da za njegovu primjenu nije potreban dodatni pribor (npr. igle) (22). Kampa-

nja je bila vrlo uspješna: broj slučajeva poliomijelitisa u svijetu se smanjio za >99 %. Još 1988. godine dječja paraliza bila je rasprostranjena u 125 zemalja svijeta - danas je endemski prisutna u svega tri: Afganistanu, Pakistanu i Nigeriji (sl. 2) (65). Nadalje, divlji poliovirus tip 2 eradican je na globalnoj razini (posljednji slučaj poliomijelitisa uzrokovanog tipom 2 zabilježen je u Indiji 1999. godine) (66). Približavajući se 2000. godini eradikacija poliomijelitisa činila se neminovna. Nažalost, čini se da je nakon 2000. godine incidencija poliomijelitisa u svijetu dosegla svoj plato (godišnje se prijavljuje 500-2000 slučajeva). Također se s vremena

Sl. 2. Rasprostranjenost poliomijelitisa u svijetu u 2013. godini



Izvor: <http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx>, pristupljeno 26.02.2014.

na vrijeme divlji soj iz endemskih zemalja proširi i u druge zemlje Afrike, Jugoistočne i centralne Azije, pa i u europsku regiju (npr. epidemija nakon importacije polija u Tadžikistan 2010. godine sa širenjem u susjedne zemlje obuhvaćala je 458 laboratorijski dokazanih slučajeva u Tadžikistanu, 14 u Ruskoj Federaciji, 3 u Turkmenistanu i 1 u Kazahstanu) (67,68). Jedan od najsvježijih primjera je importacija divljeg virusa i ponovna uspostava njegovog kruženja u Izraelu 2013. godine i importacija i epidemija dječje paralize u Siriji tijekom 2013. godine, čemu su prethodili nesređeni i ratni uvjeti u zemlji koji su rezultirali smanjenom procijepljenosti (69).

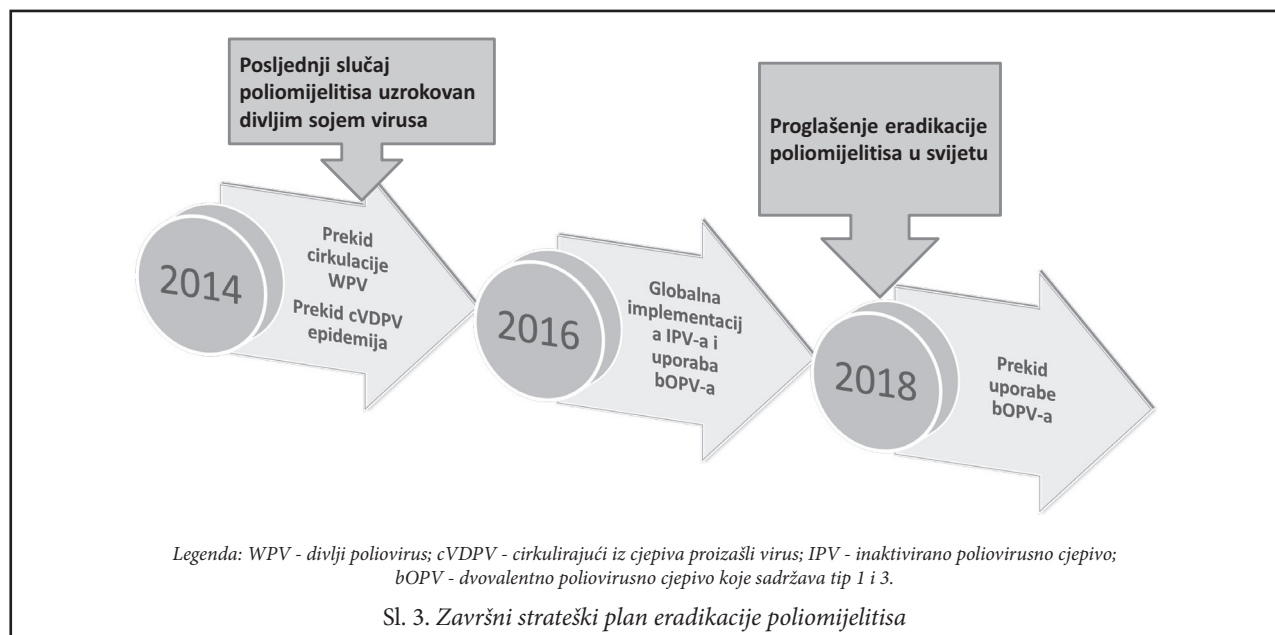
Glavni razlozi koji utječu na „zastoj“ eradikacije su: a) neuspjeh u provođenju cijepjenja povezan s unutarnje-političkim stanjem i higijenskim standardom u zemlji (Nigerija, Pakistan, Afganistan), b) manjkavost cjepiva (postoje indicije da trovalentno OPV postiže znatno niži stupanj zaštite u nekim zemljama u usporedbi s prijašnjim literaturnim podacima), te c) epidemiološke osobine ove virusne infekcije (npr. interferencija s drugim crijevnim infekcijama u zemljama u razvoju, nema sezonstva u endemskim zemljama itd.) (70,71). Kako bi kampanju što prije priveli uspješnom kraju, SZO uvodi nove strategije kao što je korištenje monovalentnog i bivalentnog OPV-a, te intenzivna suradnja s vladama zemalja u kojima je teško provedivo cijepjenje (72-74). Kako situacija ne bi bila jednostavna u priču su se upleli VDPV sojevi čija je pojava sama po sebi prijetnju eradikaciji poliovirusa (75-78). Zbog svih navedenih poteškoća SZO skupina koja vodi globalnu inicijativu proglasila je u svibnju 2012. godine eradikaciju poliovirusa hitnim stanjem u globalnom javnom zdravstvu. Donesen je završni strateški plan koji ima 4 glavna cilja: 1) prekinuti cirkulaciju divljeg

soja do kraja 2014. i zaustaviti sve cVDPV epidemije unutar 120 dana od potvrde prvog slučaja; 2) jačati imunizacijski sustav na globalnom planu, te u tu svrhu omogućiti proizvodnju jeftinijeg i nerazvijenim zemljama dostupnog IPV-a; 3) službeno proglasiti svijet slobodnim od poliomijelitisa 2018. godine i osigurati da su sve zalihe poliovirusa adekvatno pohranjene, 4) osigurati trajnost postignutog stanja – svijeta bez poliomijelitisa (sl. 3) (79).

ZAKLJUČAK

Dokle god postoje žarišta poliomijelitisa u endemskim zemljama, postojat će i opasnost od importacije virusa u zemlje oslobođene ove bolesti. Stoga je eradikacija poliomijelitisa imperativ SZO. Čini se da razvijene zemlje u novije vrijeme zaboravljaju na ovu bolest i napore koji su uloženi u svrhu njene eliminacije, iako i dalje postoji realna opasnost od njene reintrodukcije.

Rad skupine SZO za globalnu eradikaciju poliomijelitisa nakon proglašenja eradikacije neće prestati – rizik za ponovnu pojavu virusa i pojavu cVDPV-a trebat će smanjiti na najmanju moguću mjeru. Trebat će (ako i ikada) donijeti odluku o prestanku cijepjenja (80). Nameću se i druga pitanja; budući je ovaj virus 2002. godine uspješno sintetiziran u uvjetima *in vitro* isključivo na temelju zapisa njegovog genetskog koda (81), možemo li ikada govoriti o njegovoj eradikaciji? I na kraju, eradikacija virusa i prestanak cijepjenja nameće pitanje uporabe ovog virusa kao biološkog oružja; iako je poliovirus slabo učinkovit (1 % oboljelih razvit će manifestnu bolest), klinička slika i posljedice čine ga dobrim oružjem za masovno zastrašivanje (55).



Sl. 3. Završni strateški plan eradikacije poliomijelitisa

L I T E R A T U R A

1. Heine J. Beobachtungen über Lahmungs Zustände der untern Extremitäten und deren Behandlung. Stuttgart, Germany: Kohler; 1840.
2. Medin O. Ueber eine Epidemie von spinaler Kinderlähmung. Verh X Int Med Kongr, 1891.
3. Dunn PM, Underwood M. (1737–1820): physician-accoucheur of London. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2006; 91: F150–F152.
4. Paul JR. A History of Poliomyelitis. Yale studies in the history of science and medicine. New Haven, CT: Yale University Press. 1971.
5. <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>, pristupljeno 12.012.2014.
6. Landsteiner K, Popper E. Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. Z Immunitatesforsch Exp Ther 1909; 2: 337-90.
7. Pallansch M, Roos R. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. U: Knipe DM, Howley PM, ur. Fields virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, str. 839-893.
8. <http://www.picornaviridae.com/enterovirus/enterovirus.htm>, pristupljeno 12. 02.2014.
9. Abad FX, Pinto RM, Bosch A. Survival of enteric viruses on environmental fomites. Appl Environ Microbiol 1994; 60: 3704-10.
10. Pelletier J, Sonenberg N. Internal initiation of translation of eukaryotic mRNA directed by a sequence derived from poliovirus RNA. Nature 1988; 334: 320-5.
11. Summers DF, Maizel JV. Evidence for large precursor protein in poliovirus synthesis. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 59: 966-71.
12. Hogle JM, Chow M, Filman DJ. Three-dimensional structure of poliovirus at 2.9 Å resolution. Science 1985; 229: 1358-65.
13. Mendelsohn CL, Wimmer E, Racaniello VR. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily. Cell 1989;56: 855-65.
14. Nomoto A, Koike S, Aoki J. Tissue tropism and species specificity of poliovirus infection. Trends Microbiol 1994; 2: 47-51.
15. Yang WX, Terasaki T, Shiroki K i sur. Efficient delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor. Virology 1997; 229: 421-28.
16. Koike S, Taya C, Kurata T i sur. Transgenic mice susceptible to poliovirus. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 951-5.
17. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. Am J Epidemiol 2010; 172: 1213-29.
18. Gromeier M, Bossert B, Arita M i sur. Dual stem loops within the poliovirus internal ribosomal entry site control neurovirulence. J Virol 1999; 73: 958-64.
19. Bodian D. Emerging concept of poliomyelitis infection. Science 1955; 122: 105-8.
20. Nathanson N. The pathogenesis of poliomyelitis: what we don't know. Adv Virus Res 2008; 71: 1-50.
21. Sabin AB. The significance of viruses recovered from the intestinal tracts of healthy infants and children. Ann N Y Acad Sci 1956; 66: 226-30.
22. De Jesus NH. Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. Virology J 2007; 4: 70.
23. Cashman NR, Maselli R, Wollmann RL i sur. Late denervation in patients with antecedent paralytic poliomyelitis. N Engl J Med 1987; 317: 7-12.
24. Ohka S, Yang WX, Terada E, Iwasaki K, Nomoto A. Retrograde transport of intact poliovirus through the axon via the fast transport system. Virology 1998; 250: 67-75.
25. Yang WX, Terasaki T, Shiroki K i sur. Efficient delivery of circulating poliovirus to the central nervous system independently of poliovirus receptor. Virology 1997; 229: 421-8.
26. Freistadt MS, Fleit HB, Wimmer E. Poliovirus receptor on human blood cells: a possible extraneural site of poliovirus replication. Virology 1993; 195: 798-803.
27. World Health Organization. Polio laboratory manual. 4th ed. Geneva:WHO Document Production Services, 2004.
28. Competition to develop an oral vaccine. Conquering Polio. Sanofi Pasteur SA.2006. dostupno na:<http://www.polio.info/polioeradication/front/templates/index.jsp?siteCode=POLIO&codeRubrique=34&lang=EN>
29. Norrby E, Prusiner SB. Polio and Nobel prizes: looking back 50 years. Ann Neurol 2007; 61: 385-95.
30. Smith JS. Patenting the Sun: Polio and the Salk Vaccine. William Morrow & Co,1990.
31. Koprowski H. First decade (1950-1960) of studies and trials with the polio vaccine. Biologicals 2006; 34: 81-6.
32. Ikić D, Jančić B, Lulić D i sur. Konačni izvještaj o masovnom cjepljenju protiv poliomijelitisa živom oralnom vakcinom Koprowski u Hrvatskoj. Lijekovi 1964;2: 56-65.
33. Borčić B, Kružić V, Kaić B, Ljubin-Sternak S, Ljubičić M, Dobrovšak-Šourek V. Immunity of the Croatian population to poliomyelitis-a serosurvey. Acta Med Croat 1998; 52: 229-33.
34. Ward CD, Stokes MA, Flanagan JB. Direct measurement of the poliovirus RNA polymerase error frequency in vitro. J Virol 1988; 62: 558-62.
35. WHO Consultative Group. The relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine. Result of a ten-year enquiry. Bull WHO 1982; 60: 231-42.
36. John T. A developing country perspective on vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Bull WHO 2004; 84: 53-7.
37. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle Wr, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol 2005; 59: 587-635.

38. Gavrillin GV, Cherkasova EA, Lipskaya GY, Kew OM, Agol VI. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model. *J Virol* 2000; 74: 3001-10.
39. Alexander JP, Gary HE, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implication for acute flaccid paralysis surveillance: a review of the literature. *J Infect Dis* 1997; 175: S176-82.
40. Combelas N, Holmblat B, Joffret ML, Colbere-Garapin F, Delpeyroux F. Recombination between polioviruses and coxsackie A viruses of species C: a model of viral genetic plasticity and emergence. *Viruses* 2011; 3: 1460-84.
41. Yang CF, Naguib T, Yang SJ i sur. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol* 2003; 77: 8366-77.
42. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M i sur. Outbreak of poliomyelitis in hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002; 296: 356-9.
43. Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ i sur. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the philippines in 2001. *J Virol* 2004; 78: 13512-21.
44. Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D i sur. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island-Indonesia 2005. *J Infect Dis* 2008; 197: 347-54.
45. Liang X, Zhang Y, Xu W i sur. An outbreak of poliomyelitis caused by type 1 vaccine-derived poliovirus in china. *J Infect Dis* 2006; 194: 545-51.
46. www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Polio-thisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx, pristupljeno 14. veljače 2014.
47. Adu F, Iber J, Bukbuk D i sur. Isolation of recombinant type 2 vaccine derived poliovirus from a Nigerian child. *Virus Res* 2007; 127: 17-25.
48. Joffret ML, Jegouic S, Bessaud M i sur. Common and diverse features of co-circulating type 2 and 3 recombinant vaccine-derived polioviruses isolated from patients with poliomyelitis and from healthy children. *J Infect Dis* 2012; 205: 1363-73.
49. Blomquist S, Savolainen C, Laine P i sur. Characterization of a highly evolved vaccine-derived poliovirus type 3 isolated from sewage in Estonia. *J Virol* 2004; 78: 4876-83.
50. Shulman LM, Manor Y, Handsher R i sur. Molecular and antigenic characterization of a highly evolved derivative of the type 2 oral poliovaccine strain isolated from sewage in israel. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3729-34.
51. Shulman LM, Manor Y, Sofer D i sur. Neurovirulent vaccine-derived polioviruses in sewage from highly immune populations. *PLoS One* 2006; 1:e69.
52. Nathanson N, Martin JR. The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity, and disappearance. *Am J Epidemiol* 1982; 110: 672-92.
53. Paul JR, Horstman DM. A survey of poliomyelitis virus antibodies in French Morocco. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 4: 512-24.
54. John J. Role of injectable and oral polio vaccines in polio eradication. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 5-8.
55. Minor PD. The polio-eradication programme and issues of the game. *J Gen Virol* 2012; 93: 457-74.
56. Naredba o obaveznom cijepljenju protiv dječje paralize. *Nar Nov* 1961; 17: 6.
57. Republički zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske. Program obaveznog cijepljenja u 1964. Godini. Okružnica br.04-4740/1-1963.
58. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Program obaveznih cijepljenja u 1998. godini. Okružnica br 534-01/97-1-1997.
59. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Provedbeni program obaveznog cijepljenja u Hrvatskoj protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s *Haemophilus infl. tipa b* u 2002. godini. Okružnica broj 534-01/01-0001. Zagreb, 2001.
60. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Provedbeni program obaveznog cijepljenja u Hrvatskoj protiv difterije, tetanusa, hripavca, dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, tuberkuloze, hepatitisa B i bolesti izazvanih s *Haemophilus infl. tipa b* u 2008. godini. Okružnica broj 534-05-03/02-07-1. Zagreb, 2007.
61. Borčić B, Dobrovšak-Šourek V. Utjecaj obaveznih cijepljenja na pobol od određenih zaraznih bolesti. *Zbornik radova, Vakcinologija danas i sutra*. Zagreb: Hrvatsko mikrobiološko društvo 1995,42-7.
62. Borčić B, Kružić V. Poliomyelitis u Hrvatskoj: 10 godina od Zadnje epidemije ili dokle smo stigli s eradikacijom? *Pediatr Croat* 1993; 37: 109-13.
63. World Health Organization. Certification of poliomyelitis eradication. Fifteenth Meeting of the European Regional Certification Commission, Copenhagen, 19-21 June 2002.
64. World Health Assembly. Polio Eradication by the Year 2000. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1988.
65. <http://www.polioeradication.org/Infectedcountries.aspx>, pristupljeno 26.02.2014.
66. Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:222-4.
67. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, WHO. Global Polio eradication: Progress and current epidemiological/operational risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010.
68. World Health Organization. Polio in Tajikistan, first importation since Europe certified polio-free. Dostupno na: http://www.who.int/csr/don/2010_04_23/en/, pristupljeno 26.02.2014.
69. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA%20poliomyelitis%20Syria%202011%2010%202013.pdf>, pristupljeno 26.02.2014.
70. Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A i sur. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria. *N Engl J Med* 2008; 359: 1666-74.

71. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 926-39.
72. Grassly NC, Fraser C, Wenger J i sur. New strategies for elimination of polio from India. *Science* 2006; 314: 1150-3.
73. Grassly NC, Wenger J, Durrani S i sur. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study. *Lancet* 2007; 369: 1356-62.
74. Aylward RB, Maher C. Interrupting poliovirus transmission-new solutions to an old problem. *Biologicals* 2006; 34: 133-9.
75. Shulman LM, Manor Y, Sofer D, Swartz T, Mendelson E. Oral poliovaccine: will it help eradicate polio or cause the next epidemic? *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 312-5.
76. Minor P. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine* 2009; 27: 2649-52.
77. Tebbens RJ, Pallansch MA, Kew OM i sur. Risks of paralytic disease due to wild or vaccine-derived poliovirus after eradication. *Risk Anal* 2006; 26: 1471-505.
78. Alexander JP, Ehresman K, Seward J i sur. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. *J Infect Dis* 2009; 199: 391-7.
79. Polio eradication global initiative. Polio eradication & endgame strategic plan 2013-2018. Executive summary. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.
80. Thompson KM, Tebbens RD. Current polio global eradication and control policy options: perspectives from modeling and prerequisites for oral poliovirus vaccine cessation. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 449-59.
81. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002; 297: 1016:8.

SUMMARY

POLIOMYELITIS ERADICATION – ONE STEP TO ACHIEVE THE GOAL

S. LJUBIN-STERNAK, B. KAIĆ¹, T. VILIBIĆ-ČAVLEK and G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ

*School of Medicine, University of Zagreb and Virology Department, Croatian National Institute of Public Health and
¹Epidemiology Service, Croatian National Institute of Public Health, Zagreb, Croatia*

Poliomyelitis is a very old disease of humans, caused by poliovirus. With appearance of the epidemics in the 20th century, poliomyelitis became a global public health issue. In 1988, the World Health Organization started a campaign for global eradication of poliomyelitis and till now poliomyelitis cases have been reduced by more than 99%. In Croatia, the introduction of vaccination in 1961 resulted in dramatic reduction of paralytic disease. The European region, including Croatia was certified polio free in 2002. However, the final goal of the “polio-free world” has not yet been reached. To reinforce the campaign, the global polio eradication initiative has come up with the Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018 with detailed program how to resolve the main challenges: (a) continued transmission of wild polioviruses in endemic reservoirs; (b) reinfection of polio-free areas; and (c) outbreaks due to the circulating vaccine-derived polioviruses (cVDPV). Global oral polio vaccine cessation will follow, with the introduction of universal use of inactivated polio vaccine.

Key words: poliomyelitis, oral poliovirus vaccine, vaccine derived polioviruses, eradication