

Kan poliomyelitt utryddes i nær fremtid?

Tuberkulosesituasjonen i Botswana

Undersøkelser i Botswana i 1990-årene viste lav forekomst av resistens mot antituberkulose midler til tross for sterkt økende forekomst av tuberkulose. Landet har siden 1986 praktisert direkte observert korttidsbehandling, såkalt DOTS-behandling.

I en stor undersøkelse med omlag 2 400 tuberkulosepasienter i 2002, inkludert tre deler av alle nye tilfeller, ble prøver fra mer enn halvparten undersøkt for legemiddelresistens (1). Spytt fra alle pasientene ble undersøkt med en ny hurtigtest for påvisning av HIV (Oraquick). 10,4 % av prøvene viste resistens mot minst ett antituberkulosemiddel, sammenliknet med 3,7 % i en tilsvarende undersøkelse i 1995/96 ($p < 0,0001$). Om lag 60 % av pasientene var infisert med HIV. Det ble ikke påvist noen sammenheng mellom legemiddelresistens og HIV-infeksjon.

Den økende forekomsten av legemiddelresistens kan skyldes flere behandlingsavbrudd, uregelmessig inntak av medisiner og redusert legemiddelabsorpsjon blant HIV-infiserte pasienter, kommenterer forfatterne. Bruken av hurtigtest for HIV-infeksjon anbefales bare for monitorering av behandlingsprogrammer og ikke som diagnostisk metode.

Petter Gjersvik

petter.gjersvik@legeforeningen.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Nelson LJ, Talbot EA, Mwasekaga MJ et al. Antituberculosis drug resistance and anonymous HIV surveillance in tuberculosis patients in Botswana, 2002. *Lancet* 2005; 366: 488–90.

Verdens helseorganisasjon (WHO) tok i 1988 initiativet til å stoppe poliovirusmitte ved bruk av oral vaksinasjon. På det tidspunktet var poliovirus endemisk i 125 land, med mer enn 350 000 registrerte tilfeller. Målet var å utrydde sykdommen innen år 2000. Men slik gikk det ikke.

I den vestlige verden var poliomyelitt (polio) en fryktet sykdom frem til 1960-årene. Sykdommen opptrådte i epidemier hvor mange fikk varige lammelser, og ca. 6–10 % av disse personene døde av akutt respirasjonssvikt. Som i andre skandinaviske land, ble store epidemier registrert i Norge i 1905, 1911–13, 1925, 1936, 1940–41, 1945–46 og 1950–54. Vaksinasjon startet i vårt land i 1956, og epidemiene forsvant i 1960-årene (1). I Norge er det ca. 5 000 personer med vedvarende lammelser etter tidligere polioepidemier.

I 1979 ble kopper utryddet, og WHO antok at difteri, tetanus, kikhoste, meslinger, tuberkulose og polio kunne kontrolleres eller utryddes på samme vis (2). Disse sykdommene kan forebygges med effektive vaksiner, og de infeksjose agensene har ikke andre verter enn mennesker. En kampanje for utrydding av polio ved omfattende vaksinasjon ble startet i 1988, og mange land er blitt poliofrie. Erfaringer har vist at strategien måtte modifiseres. Det skyldes bl.a. en bedre forståelse av virusets molekylære egenskaper. Nye og uventede epidemier i tidligere poliofrie områder har vist at utryddingen av sykdommen er en mer komplisert prosess enn tidligere antatt.

Vaksiner

Både inaktivert og levende vaksine inneholder alle de tre typene av virus (type 1–3). Den inaktiverede vaksinen (IPV), som gis ved injeksjoner, gir langvarig beskyttelse. Virusstammene som brukes i den orale vaksinen (OPV) har gjentatte ganger passert cellekulturer in vitro og mistet sin virulens. Vaksinevirus kan påvises i feces fra den vaksinerte personen, og kan overføres til andre personer. Denne egenskapen gjør vaksinen svært effektiv. Personer med immunsvikt som har fått oral vaksine, kan være bærere av virus i mange år. Noen viktige forskjeller mellom den svekkede og den inaktiverede vaksinen er vist i e-tabell 1. Den største ulempen med svekket vaksine er at noen få vaksinerte (en av 500 000–2 000 000) utvikler vaksineassosiert paraly-

tisk poliomyelitt (VAPP) (3), oftest forårsaket av svekket virus type 3 (3).

Nevrovirus

Siden bare en liten del av dem som er smittet blir syke, må samspillet mellom poliovirusets og individets egenskaper være avgjørende for sykdommens forløp (4). Sammenlikning av vaksinstammer og nevropatogent virus isolert fra pasienter med vaksineassosiert paralytisk poliomyelitt har vist at visse deler av virusgenomet er spesielt viktige for virulensen. I den ikke-kodende 5'-delen av genomet er det flere hårnålsliknende sekundærstrukturer som sammen utgjør bindingsstedet for ribosomer som deltar i proteinsyntesen (internal ribosome entry site, IRES) Eksperimentelle data viser at punktmutasjoner her har innvirkning på syntesen av virale proteiner og på mengden av produsert virus (5). Mutasjoner andre steder i genomet har også betydning for poliovirusets virulens (6).

Problemer med utrydding

Siden det ikke finnes kausal behandling, er vaksinasjon den eneste måten å utrydde sykdommen på. Det lyktes med kopper, men det er en vesentlig forskjell mellom disse sykdommene. Alle som blir smittet av kopper blir syke, mens bare en liten del av dem som har poliovirus i kroppen, får spesifikke symptomer. Også de som er tilsyne-

! Hovedbudskap

- Poliovirus spres fra personer som er infisert, men bare få av de smittede får tydelige kliniske symptomer
- Levende, svekket vaksinevirus kan bli patogent igjen ved genetiske endringer
- Utrydding av poliomyelitt forutsetter at en høy andel av befolkningen er vaksinert
- Når land er blitt poliofrie, må man fortsette med vaksinasjon i mange år



Fra den store poliovaksineringsen i Indonesia 2005. Foto AP Photo/SCANPIX

latende friske sprer virus. Nye utbrudd kan ha ulike årsaker. Det kan være manglende vaksinasjonsdekning, mutasjoner og rekombinasjoner av virus, og utbrudd i befolkning med god vaksinasjonsdekning, men hvor minoritetsgrupper ikke var vaksinert. For eksempel førte et kortvarig opphold i vaksinasjon med oral vaksine til epidemi i Nigeria. Vaksinasjonen stoppet i august 2003 fordi det var tvil om hvor trygg vaksinen var. 11 måneder senere var det 355 nye tilfeller i tidligere poliofrie områder. Virus ble spredt herfra til åtte tidligere poliofrie naboland (7). Nå er vaksinasjonen startet igjen. Nye utbrudd kom også i Sudan i 2004, etter at en sluttet med nasjonale vaksinasjonsdager i 2002 (8). Ufullstendig vaksinasjon førte også til ny epidemi i India i 2002, med ca. 1 600 syke, fem ganger flere enn året før. I 1990-årene var det flere tilfeller med paralytisk poliomyelitt blant religiøse grupper i Nederland som nektet vaksinasjon av sine barn (9).

Utbruddet i Den dominikanske republikk og i Haiti i 2000–01 (10), der det ikke hadde vært tilfeller av poliomyelitt siden 1980-årene, hadde en annen årsak. Det ble registrert 123 tilfeller, to av dem med dødelig utgang. Virus isolert fra pasienter og fra tilsynelatende friske kontaktpersoner viste nært slektskap med type1 vaksinstamme, men var mutert til igjen å bli patogent. Alle isolerte stammer hadde mutasjoner i IRES (nukleotid 480). Også andre særtrekk ved vaksinevirus var forandret, enten reversert ved punktmutasjoner eller fjernet ved rekombinasjon. Rekombinasjon av vaksinevirus med vill poliovirus, eller med andre ville enterovirus, har vist seg å være en hyppig og naturlig prosess (11). Svekket poliovirus som skilles ut, vil normalt være utsatt for spontane mutasjoner (ca. 1 % av genomet muterer hvert år), og kan dermed bli patogent igjen.

Strategier for utrydding

WHO har nå satt i verk tiltak for å vaksinere flest mulig personer med fire doser i barneårene. I risikoområder gjennomføres, med en

måneds mellomrom, to omganger med nasjonale eller regionale vaksinasjonsdager. Dette bør fortsette i tre til fem år for å utrydde poliomyelitt i et land. Naboland bør synkroniserer sine aksjoner slik at flest mulig blir immunisert på samme tidspunkt (7).

I områder med sirkulerende poliovirus er det såkalte oppryddingskampanjer (mop-up campaigns). Helsepersonell går fra dør til dør og vaksinerer alle. Slike kampanjer blir prioritert i områder hvor polioutfeller er registrert i løpet av de siste tre årene, forholdsvis få er vaksinert og helsetjenester er vanskelig tilgjengelige (7).

Nøye overvåking er viktig for et område blir erklært poliofritt. Strategien for dette forutsetter at alle tilfeller av akutte, perifere lammelser hos barn under 15 år blir rapportert, og at undersøkelser for poliovirus blir utført i alle tvilstilfeller. Rundt i verden er det 148 laboratorier som har ansvar for overvåkingen i større eller mindre områder. Der det er tett befolkning, store barnefamilier og dårlige sanitærforhold må antall vaksinerte være høyt for å unngå tilfeller med paralytisk sykdom (12). Effekt av god overvåking og vaksinasjon er bl.a. sett i India. Der ble tallet på registrerte polioutfeller redusert med en faktor på 14 i løpet av to år.

For å være forberedt på nye utbrudd i den poliofrie verden, er det anbefalt at WHO har et lager av oral vaksine svarende til 500–850 millioner doser som dekker det globale behovet (13).

Når kan man slutte med vaksinasjon?

Poliovirus blir sannsynligvis aldri et våpen i hendene på terrorister. Til det er det for lite effektivt (2, 7). Spredning av virus ved uhell i laboratorier er heller ikke vanlig. For å unngå denne mulige faren har likevel WHO anbefalt at inaktivert vaksine lages av svekkede vaksinstammer (7). Den viktigste kilden til spredning av patogent virus er personer som har gjennomgått infeksjon – med eller uten symptomer- og levende vaksinevirus som etter hvert er blitt genetisk forandret. I land hvor økonomien til-

later det bør man skifte fra den svekkede, orale vaksinen til inaktivert vaksine.

Alt taler for at vaksinasjonen bør holde frem lenge etter at sykdommen synes utryddet fra et område. Det er usikkert om alle land har økonomi og motivasjon til dette når ingen lenger blir syke. Vi vet ikke nok om hva som vil skje dersom bruken av oral vaksine stoppes i områder med dårlig hygiene. Inntil videre må også alle poliofrie land fortsette vaksinasjonen for at flest mulig i samfunnet skal være immunisert. Samtidig må alle kilder til poliovirus overvåkes nøye, på linje med andre potensielt farlige agenser.

Tiina Rekand

tiina.rekand@helse-bergen.no
Neurologisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Inga Strand

Universitetet i Bergen

Nina Langeland

Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Lars Haarr

Gades Institutt
Universitetet i Bergen

Manuskriptet ble godkjent 6.7.2005.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

1. Lobben B. Polioens historie i Norge. Oslo: Unipub, 2001.
2. Minor PD. Polio eradication, cessation of vaccination and re-emergence of disease. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 473–82.
3. Fine PE, Carneiro IA. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis initiative. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1001–21.
4. Rekand T, Langeland N, Aarli JA et al. Fcγ receptor IIIA polymorphism as a risk factor for acute poliomyelitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 1840–3.
5. Gromeier M, Nomoto A. Determinants of poliovirus pathogenesis. I: Semler BL, Wimmer E. *Molecular biology of picornaviruses*. Washington, D.C.: ASM Press, 2002: 367–79.
6. Minor PD. Poliovirus vaccination: current understanding of poliovirus interactions in humans and implications for the eradication of poliomyelitis. *Expert Rev Mol Med* 1999 Sep 23; 1999: 1–17.
7. Polio eradication. www.polioeradication.org (6.7.2005).
8. Progress towards poliomyelitis eradication – poliomyelitis outbreak in Sudan, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 97–9.
9. Oostvogel PM, van Wijngaarden JK, van der Avoort et al. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in The Netherlands, 1992–93. *Lancet* 1994; 344: 665–70.
10. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002; 296: 356–9.
11. Lukahev AN, Lashkevich VA, Ivanova OE et al. Recombination in circulating enteroviruses. *J Virol* 2004; 77: 10423–31.
12. Kew OM, Pallansch MA. The mechanism of poliovirus eradication. I: Semler BL, Wimmer E, red. *Molecular biology of picornaviruses*. Washington, D.C.: ASM Press, 2002: 481–91.
13. Fine PEM, Oblapenko G, Sutter RW. Polio control after certification: major issues outstanding. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 47–52.