

## **Světová eradikace poliomyelitidy k 80. výročí založení Státního zdravotního ústavu**

**Slonim D.**

Předseda Národního komitétu certifikace eradikace poliomyelitidy v ČR

### **Souhrn**

Globální eradikace poliomyelitidy, zahájená a koordinovaná Světovou zdravotnickou organizací od roku 1988, se v současnosti přiblížila hlavnímu svému cíli, kterým je celosvětové přerušení cirkulace divokého, neurovirulentního, endemického viru poliomyelitidy. I když bude tohoto cíle pravděpodobně v krátké době dosaženo, je nutno se zbavit ještě dvou dalších, i když menších, přesto však existujících rizik, která by mohla stav eradikace ohrozit. Jde o divoké polioviry, držené v laboratořích, jež je třeba zničit, případně podřídit kontrole a spolehlivé izolaci a o neurovirulentní polioviry, derivované z oslabených kmenů orální poliomyelitické vakcíny, jejichž vznik a epidemické uplatnění je potřeba totálně znemožnit.

Teprve po dosažení všech těchto cílů globální eradikace a po uplynutí tří roků jejího ověření (certifikace), při intenzivně prováděné, citlivé surveillance bude možno uvažovat o případném zastavení očkování proti poliomyelitidě ve světě.

Problematika globální eradikace poliomyelitidy je složitá a vyžádá si ještě mnoho dalšího úsilí jak v oblasti vědeckého výzkumu biomedicínského, tak i v otázkách organizačních, ekonomických a politických.

V České republice je poliomyelitida eradikována od roku 1960. Bývalé Československo bylo prvním státem světa, který uskutečnil eradikaci na svém území a vědecky ji prokázal. Současná, posteradikační surveillance poliomyelitidy je v České republice řízena Centrem epidemiologie a mikrobiologie Státního zdravotního ústavu v Praze ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví ČR, Regionální úřadovnou Světové zdravotnické organizace v Kodani a Národním komitétem certifikace eradikace poliomyelitidy.

**Klíčová slova:** poliomyelitis – prevence a kontrola – globální eradikace – situace v České republice.

### **Summary**

#### **Slonim D.: Global eradication of poliomyelitis**

Global eradication of poliomyelitis launched and coordinated by the World Health Organization since 1988 is close to being achieved: the main objective is to discontinue the circulation of the wild, neurovirulent, endemic virus of poliomyelitis. Although this objective has been within the reach, there are two other risks, lower but existing and posing possible threat to the eradication, that need to be controlled: 1) wild polioviruses stored in laboratories should be destroyed or reliably contained and 2) emergence and epidemic role of neurovirulent polioviruses potentially derived from attenuated oral polio vaccine should be prevented. After all these global eradication objectives are met and three years relapse from its certification, under intensive and sensitive surveillance, it will be possible to consider whether or not to stop vaccination against poliomyelitis in the world. The global eradication of poliomyelitis is a complex issue that will require further efforts in the field of both the biomedical research and organizational, economic and political approaches. In the Czech Republic, poliomyelitis has been eradicated since 1960. The former Czechoslovakia was the first country in the world to achieve and to scientifically demonstrate nationwide eradication of poliomyelitis. The current post-eradication surveillance of poliomyelitis in the Czech Republic is managed by the Centre of Epidemiology and Microbiology of the National Institute of Public Health in cooperation with the Ministry of Health of the Czech Republic, WHO Regional Office for Europe in Copenhagen and National Certification Committee for Poliomyelitis Eradication.

**Key words:** poliomyelitis – prevention and control – global eradication – situation in the Czech Republic

V prosinci 1979 byla certifikována globální eradikace varioly [8], která znamenala historicky jedinečný úspěch moderní medicíny a inspirovala úvahy o možnostech eradikace další infekční choroby, která sužuje lidstvo a proti níž existuje bezpečná a účinná očkovací látka. V roce 1988 vydalo Světové zdravotnické shromáždění rozhodnutí o globální eradikaci paralytické poliomyelitidy [79] a pověřilo tímto výjimečně složitým úkolem Světovou zdravotnickou organizaci (SZO).

Tou dobou byla poliomyelitida endemická asi ve 125, většinou vývojových zemích světa, v počtech 600 až 800 tisíc případů za rok. Díky koordinující činnosti SZO, masovému očkování Sabinovou živou orální poliovakcínou (OPV) a surveillanční činnosti jednotlivých států se od počátku eradikace, tj. během minulých šestnácti let, podařilo plně vymýtit cirkulaci divokého poliomyelitického viru ve třech ze šesti oblastí (regionů), na něž SZO dělí svět. Oblasti Amerik (1994) [16], Západního Pacifiku (2000) [17] a Evropy (2002) [18] jsou prosté divokého, endemického polioviru a v ostatním světě je incidence poliomyelitidy dramaticky snížena kvantitativně i geograficky. Konec roku 2002 ukázal její nepřítomnost ve 209 z 216 zemí světa [82] a v roce 2003 bylo celosvětově evidováno jen 572 případů poliomyelitidy. Ale v roce 2004 počet stoupl na 988, z nichž 813 se vyskytlo v Africe. Divoký poliovirus je nyní endemický v 15 zemích, z nichž je hlášeno 93 % případů, z Nigérie, Indie, Pákistánu, Súdánu, Centrální Africké Republiky a Nigeru.

I když globální eradikace poliomyelitidy není dosud naplněna, její dosavadní uplatnění uchránilo zhruba 5 milionů dětí tohoto světa před obrnami a 1,25 milionu dětí před smrtí poliomyelitidou [87].

V současnosti existují na světě tři možné zdroje neurovirulentního poliomyelitického viru antigenních typů 1, 2 a 3:

- a) neurovirulentní, divoký poliovirus, cirkulující v populaci několika zbývajících endemických krajín Afriky a Asie,
- b) neurovirulentní, divoký poliovirus v laboratořích,
- c) neurovirulentní poliovirus, derivovaný z oslabených kmenů OPV, tzv. vaccine derived poliovirus – VDPV.

Má-li globální eradikace poliomyelitidy dosáhnout svého cíle, musí dospět nejen k nulové incidenci endemického, divokého polioviru, ale musí dostat pod individuální kontrolu také divoký poliovirus v laboratořích a musí vyhledat neurovirulentní VDPV a zrušit riziko jeho vzniku a to jak v průmyslově vyvinutých, tak i ve vývojových zemích naší planety.

### Surveillance poliomyelitidy

Globální eradikace poliomyelitidy se opírá o celosvětovou surveillanční činnost, prováděnou jednotlivými státy a koordinovanou SZO, která pro ni vypracovala jednotné organizační směrnice, zavedené do praxe počínaje rokem 1996. Za „zlatý standard“, surveillance je považována detekce a identifikace všech akutních chabých parálýz (acute flaccid paralysis) – AFP, dětí do 15 let věku. Podle požadavků SZO [1] je tato činnost na standardní úrovni tehdy, jestliže i v nepřítomnosti cirkulujícího, divokého polioviru, je schopna v dané oblasti:

- prokázat alespoň 1 případ AFP na 100 000 dětí pod 15 let věku za rok,
- získat alespoň od 80 % z nich dva řádně odebrané vzorky stolice,
- vyšetřit tyto vzorky stolice na poliovirus v laboratoři, akreditované SZO.

Mimo tato hlavní kritéria jsou stanovena ještě další, z nichž jsou významná např. detailní klinické, epidemiologické a virologické vyšetření AFP ještě 60 dní po začátku onemocnění a konečná klasifikace všech evidovaných AFP skupinou expertů.

Jiná surveillanční kritéria byla přijata jenom několika zeměmi s dobře fungující hygienickou a zdravotnickou službou, kde poliomyelitida není endemická už po mnoho let. Jde např. o cílené vyhledávání případů poliomyelitidy, o pátrání po polioviru v prostředí (odpadní vody) a o surveillance enterovirů.

Citlivá surveillanční činnost musí být schopna nejen detekovat přítomný poliovirus, ale v krátké době, ne delší než 4 týdny, jej také intratypově identifikovat [74] a jde-li o neurovirulentní kmen, zahájit jeho likvidaci. Intratypová diferenciací izolovaných kmenů polioviru a existence VDPV vyžadují vyšetřování genetických vlastností izolátů molekulárními metodami [5, 20, 21, 43, 90].

V letech 1999–2003, bylo zkontrolováno na 7 300 kmenů polioviru „Sabin-like“, tj. podobných kmenům OPV. Většina z nich, více než 95 %, byla „vaccine-like“ ve smyslu antigenní příbuznosti s OPV. Zbývajících 44 kmenů byly cVDPV, tj. cirkulující v neimunní populaci (viz dále), 3 kmeny byly iVDPV tj. izolované z pacientů s imunodeficiencí B-buněk (viz dále), 11 kmenů byly nekategorizovatelné cVDPV a 125 kmenů byly OPV-podobné antigenní varianty [81, 85].

### Orální poliomyelitická vakcína

OPV je perorální preparát, obsahující všechny tři typy živého, oslabeného viru poliomyelitidy, připravené A. B. Sabinem. Představuje téměř ideální očkovací látku. Je snadno, perorálně aplikovatelná, má vysokou imunizační účinnost po malém počtu dávek, vyvolává slizniční, lokální

imunitu střeva, která chrání proti infekci poliovirem a tím znemožňuje jeho přenos (cirkulaci) v populaci, vyvolává celkovou, dlouhodobou, humorální imunitu, která chrání proti obrnám, přenáší se (omezeně) na vnímavé kontakty, které druhotně imunizuje a konečně, v neposlední řadě, je laciná [4, 36, 38, 39, 55]. Přesto, že se po aplikaci OPV popisuje vznik paralytické poliomyelitidy, je incidence těchto případů tak nízká, že OPV se definuje jako jedna z nejbezpečnějších vakcín v současném užívání.

Všechny tyto skutečnosti byly důvodem k tomu, že se OPV užívá a že se bezvýhradně osvědčuje jako účinný, imunopreventivní nástroj globální eradikace poliomyelitidy ve vývojových i v průmyslově vyspělých zemích. Mimoto je OPV schopna, je-li aplikována masově a v krátkém časovém intervalu, likvidovat ohnisko epidemického vzplanutí poliomyelitidy, ačkoli rutinní podávání OPV tento efekt nemá. OPV je tedy také spolehlivým nástrojem likvidace ohnisek poliomyelitického viru.

#### **Inaktivovaná poliomyelitická vakcína**

IPV je injekční preparát, obsahující částečně koncentrovaný, formaldehydem inaktivovaný poliovirus všech tří typů. Nepříznivé klinické reakce jsou po ní celkem vzácné. K imunizaci se podává v několika dávkách, v racionálně volených časových intervalech. Vyvolává poměrně krátkodobou, lokální imunitu střeva a několik let trvající, humorální imunitu s dlouhodobou imunologickou pamětí. Výhodou IPV je možnost její kombinace s jinými, neživými vakcínami. V současné době je světová produkce této vakcíny nízká, asi 100 milionů dávek ročně [2], takže vakcína je nedostatkovým zbožím a proto je drahá. Zvýšení objemu výroby a kombinace s jinými neživými vakcínami (DTP aj.) by měly znamenat snížení její ceny. Jak se IPV osvědčí při masové imunoprevenci ve vývojových zemích, nelze dosud říci.

Některé průmyslově vyspělé státy užívají v současnosti k prevenci poliomyelitidy pouze IPV (asi 22 států), jiné primárně očkují IPV a potom OPV (asi 9 států). Tímto způsobem úspěšně kontrolují stav eliminace divokého polioviru na svém území [68], aniž by podstupovaly sice velmi malé, ale existující riziko vzniku poliomyelitidy, vázané na používání OPV.

#### **Neurovirulentní divoký virus poliomyelitidy endemických oblastí**

V současné době představuje ve světě největší riziko poliomyelitidy divoký virus, dosud cirkulující ve shora zmíněných endemických oblastech Asie a Afriky [34, 71, 82, 86]. Prvním úkolem eradikace je proto jeho vymýcení, které je možno

předpokládat v nejbližších letech. Dojde-li k úspěšnému naplnění tohoto prvořadého cíle, bude to znamenat dosažení globální eradikace cirkulujícího, divokého poliomyelitického viru.

Potom budou následovat tři roky potvrzení, tj. certifikace eradikace. V tomto kritickém období bude nutno jednak udržet, případně dále posílit, imunitu populace světa intenzivní vakcinací, zvláště v nedávno endemických zemích, jednak zvýšit citlivost světové surveillance poliomyelitidy na nejvyšší, prakticky možný stupeň. Kdyby za těchto podmínek byla během certifikace potvrzena nepřítomnost cirkulujícího, endemického, divokého polioviru ve všech SZO-oblastech světa, pak by to znamenalo potvrzení jeho globální eradikace.

Protože předpoklad dosažení globální eradikace divokého, endemického polioviru se v současnosti stal reálným, zaměřuje se pozornost SZO na vypracování postupů, které by Zemi uchránily před poliomyelitidou potom, kdy eradikace divokého, endemického polioviru bude dokončena a certifikována.

Riziko vzplanutí poliomyelitidy ve světě bude totiž nadále trvat, neboť jeho zdrojem by se mohl stát neurovirulentní poliovirus držený v laboratořích nebo neurovirulentní poliovirus, derivovaný z oslabených kmenů Sabinovy orální vakcíny (VDPV). Plné eradikace poliomyelitidy bude tedy dosaženo teprve tehdy, bude-li eradikován nejen její cirkulující, divoký původce ale i jeho další možné zdroje, jimiž jsou laboratoře a za určitých okolností OPV.

#### **Neurovirulentní divoký poliomyelitický virus držený v laboratořích**

Po divokém polioviru endemických oblastí, jejichž lidská populace je jediným jeho přirozeným rezervoárem, představují další riziko ohrožení úspěšné globální eradikace poliomyelitidy laboratoře, které pracují s divokými, neurovirulentními kmeny polioviru. Z nich by se mohl divoký virus zanést do postcertifikační, polio-prosté populace. Proto, počínaje rokem 1997 [57, 77], provádí SZO celosvětovou evidenci laboratoří, které drží divoké, virulentní kmeny polioviru. Cílem této, ve třech etapách plánované akce, nazvané „WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses“ [78], je především zničení všech nepotřebných laboratorních kmenů divokého viru poliomyelitidy, případně materiálů, které jej obsahují nebo by jej mohly obsahovat. Zároveň se jedná o tom, ve kterých laboratořích světa by byly divoké kmeny polioviru ponechány, ať už z důvodů výzkumných nebo praktických. Zvláštní situaci představují laboratoře vyrábějící IPV, která, jak známo, se připravuje z neurovirulentních kmenů viru poliomyeli-

tidy. V této souvislosti se uvažuje o možnostech výroby IPV z oslabených Sabinových kmenů [73].

Všechny laboratoře, v nichž se divoké polioviry jednou ponechají, budou muset zajistit nejvyšší stupeň bezpečnostních opatření, která by zabránila přenesení držených kmenů viru do populace, ať už náhodným či záměrným způsobem.

Teroristické zneužití polioviru nelze nikdy vyloučit, ale prakticky je jenom velmi málo pravděpodobné, ve srovnání s jinými, mnohem nebezpečnějšími a snáze připravenými biologickými či chemickými činidly. To platí i pro eventualitu použití synteticky připraveného polioviru [11].

Ačkoli únik neurovirulentního viru poliomyelitidy z laboratoří představuje mnohem větší rizika, nežli jsou ta, která plynou z užívání OPV, bude se muset „Laboratory containment“ v post-certifikační éře rozšířit i na oslabené viry OPV, neboť znamenají nebezpečí vzniku neurovirulentního VDPV [13, 24, 25, 41] i když toto nebezpečí je velmi malé.

### **Z vakcíny derivovaný poliomyelitický virus – VDPV**

Přes svoje velké výhody znamená OPV určitá rizika, daná genetickou labilitou oslabených kmenů polioviru, které obsahuje [7, 60].

Je známo, že většina RNA-virů má vysoce mutabilní genomy, schopné rychlé evoluce, řádově mnohem rychlejší, nežli je tomu u DNA-virů či u buněčných organismů [22, 23]. Poliovirus patří mezi nejrychleji se vyvíjející RNA-viry [28, 40, 45, 48, 68] a tato jeho vlastnost dovoluje výklad případné reverze oslabených virů OPV zpět do neurovirulence zvláště tam, kde se atenuovaný poliovirus dlouhodobě reprodukuje. Mohou tak vzniknout kmeny polioviru, které se svojí kontagiozitou a neurovirulencí prakticky neliší od divokých, endemických kmenů. Nazýváme je „z vakcíny derivované poliomyelitické viry“ (vaccine derived poliomyelitis virus) – VDPV.

Rozlišují se obvykle na „cVDPV“, které vznikají tím, že se viry OPV delší čas reprodukuje opakovaným přenosem, cirkulací, v nedostatečně imunní populaci a na „iVOPV“, jejichž vznik je dán dlouhodobou reprodukcí viru OPV ve střevě jediné osoby, v pacientovi, trpícím imunodeficiencí B-buněk.

Mimoto mohou existovat kmeny VDPV jiného původu, izolované ze zdravých dětí nebo ze vzorků prostředí, hlavně z odpadních vod, jako je tomu v současnosti např. ve Slovenské republice [56].

Hlavní biologické znaky VDPV jsou dány substitucí sekvence nukleotidů jejich RNA, což se projevuje, jak už řečeno, zvýšením schopnosti přenosu derivovaného polioviru mezi vnímavými jedinci a zvýšením jeho neurovirulence až na úroveň divokých kmenů.

Inokulace VDPV transgenním myším (s expresí lidských receptorů pro virus poliomyelitidy na povrchu buněk) ukazuje stejný stupeň neurovirulence VDPV jako vykazují divoké polioviry a také v kulturách buněk pěstovaných při supraoptimálních teplotách se VDPV chovají jako divoké, paralytogenní polioviry [6, 41, 59, 72, 89].

Laboratorní odlišení kmenů VDPV od divokých kmenů polioviru poskytují metody sekvenování virové RNA v oblasti nukleotidů, kódujících syntézu povrchového, kapsidového virového proteinu VP 1 [6, 40, 41, 48, 59, 72, 89]. Kmen polioviru, příbuzný s OPV kmenem, se považuje za VDPV, jestliže se liší v 1 % či více nukleotidů od referenčního OPV kmene [72, 81]. Odlišnost 1 % znamená, že se virus replikoval po dobu asi jednoho roku.

Zdá se, že všechny cVDPV (avšak žádný iVDPV) jsou rekombinantami polioviru s enteroviry, které jsou blíže s poliomyelitickými viry příbuzné [6, 41, 59, 72, 89]. K rekombinaci dochází jak známo [30, 46] i mezi divokými polioviry.

VDPV představují sice velmi vzácné, ale nebezpečné riziko ohrožení globální eradikace v post-eradikační době, na které lidstvo musí být připraveno včas a účinně odpovědět.

### **Z vakcíny derivovaný poliovirus cirkulující v populaci – cVDPV**

Podá-li se OPV vnímavému dítěti, její oslabené viry se množí v zažívacím ústrojí, vyvolávají celkovou, humorální imunitu i lokální imunitu střeva, jsou vylučovány krátce faryngem, déle střevem, obvykle 2–6 týdnů a jen ojediněle po delší čas [7, 27, 29, 51, 67]. Fekálně-orální cestou infikují a imunizují vnímavé „kontakty“. Jejich kontagiozita je však poměrně nízká a zvláště v populaci s vysokou proočkováností (nad 90 %) jsou OPV viry brzy neprokazatelné [9].

Avšak v krajinách, v nichž následkem očkování OPV mizí divoký, paralytogenní, nicméně však zároveň imunizující poliovirus, kde však proočkovánost je nízká (nižší než 80 %), nebo kde existují „kapsy“ početné, neimunní populace, se viry OPV mohou opakovaně přenášet. Dlouhodobá cirkulace může navodit jejich změnu na cVDPV, které disponují vysokým stupněm kontagiozity a neurovirulence, srovnatelnými s divokým poliovirem.

Ukazuje se, že největší riziko vzniku cVDPV nese OPV virus typu 2 [26], který je mnohem více kontagiozní nežli jsou typy 1 a 3. Protože většina infekcí vyvolaných poliovirem probíhá klinicky inaparentně, je incidence paralýz také po viru typu 2 nízká [53] a je proto obtížné odhalit cVDPV pomocí surveillance AFP, tj. klinicky zjevných onemocnění akutní chabou paralýzou. To jenom potvrzuje již zmíněný požadavek, že dosaďadní citlivost surveillance AFP je nutno ve světě podstatně dále zvýšit.

Všechny případy epidemického uplatnění cVDPV poučují o tom, že nízká proočkovanost OPV znamená riziko jejich vzniku permanentní cirkulací v nedostatečně imunní populaci, se všemi možnými, neblahými klinickými a epidemiologickými důsledky, stejnými s těmi, jež charakterizují cirkulaci divokého polioviru.

Riziko vzniku cVDPV je sice velmi malé, asi 1 případ na milion očkovaných OPV, ale existuje a je nutno počítat s jeho nebezpečím všude tam, kde populace je neimunní, ať už následkem nedostatečné proočkovanosti nebo proto, že se očkování záměrně zastavilo. První vzplanutí poliomyelitidy, vyvolaná cVDPV, byla zaznamenána v letech 2000–2002, ale retrospektivně byla jejich existence prokázána už po roce 1983 [89].

#### Dominikánská republika a Haiti

V letech 2000–2001 došlo k výskytu poliomyelitidy v Dominikánské republice (13 nemocných) a na Haiti (8 nemocných), které vyvolal typ 1 cVDPV. Srovnání nukleotidových sekvencí, kódujících povrchový, kapsidový virový protein VP 1 ukázalo, že izolované viry si jsou vzájemně blízké (98 % sekvenční identita), že jsou blízké (97,7 %) se Sabinovým typem 1 OPV a že nejsou příbuzné s divokým poliovirem typu 1, který zde býval endemický [41]. Ačkoli v Dominikánské republice i na Haiti byl divoký poliomyelitický virus eradikován, proočkovanost OPV tady byla nízká, maximálně 30 %. Velký počet neimunních jedinců umožnil vznik, cirkulaci a epidemické uplatnění VDPV. Vzplanutí poliomyelitidy bylo zastaveno masovým, kampaňovým podáním OPV.

#### Filipiny

Brzy potom byly cVDPV prokázány též na Filipínách u tří případů AFP [72, 80]. Izolované viry typu 1 byly vzájemně blízké příbuzné (sekvenční identita více než 99 %) a byly blízké příbuzné (sekvenční identita 97 %) s OPV typu 1. Divoký poliovirus byl na Filipínách eradikován v roce 1993, ale proočkovanost OPV zůstala pod 80 % a zvláště nízká byla v chudých oblastech [80]. Vzplanutí poliomyelitidy zde bylo zastaveno masovým, kampaňovým podáním OPV.

#### Madagaskar

Dalších pět případů AFP bylo identifikováno v letech 2001–2002 na Madagaskaru [59], vyvolal je cVDPV typu 2. Divoký poliovirus tady byl eradikován v roce 1997. Kmeny VDPV izolované ve městech měly menší sekvenční odlišnost (cca 1 %), kmeny z vesnic byly více odlišné (cca 2,5 %) od Sabinova typu 2. Také zde byla proočkovanost OPV nižší než 50 %, tedy podmínky vhodné pro vznik cVDPV. Vzplanutí poliomyelitidy bylo zastaveno masovým, kampaňovým podáním OPV.

#### Egypt

V letech 1988 až 1993 se v Egyptě objevilo 30 případů poliomyelitidy, vyvolaných poliovirem typu 2, čtyři a více let potom, co zde byl izolován poslední divoký virus typu 2 [89]. Molekulární studie ukázaly, že jde o cVDPV, který v Egyptě endemicky cirkuloval po deset let. I tady byla proočkovanost OPV nízká a cirkulaci VDPV se podařilo plně zastavit masovým, kampaňovým podáním OPV v roce 1993.

#### Další cVDPV

Byly izolovány ještě další kmeny cVDPV [81, 85], všechny typu 2. Bylo potvrzeno riziko jejich vzniku a šíření všude tam, kde je velký počet neimunních jedinců následkem toho, že byl eliminován divoký (imunizující) poliovirus a že proočkovanost OPV byla nízká.

#### **Z vakcíny derivovaný poliovirus dlouhodobě se reprodukuje u lidí s imunodeficiencí B-buněk – iVDPV**

V roce 1962 byly ve Velké Británii popsány dva lidé nemocní imunodeficiencí B-buněk, kteří po očkování OPV vylučovali poliovirus po 32 a po 21 měsíců [47]. Podobní, dlouhodobí jeho vylučovači (více než rok) po OPV jsou velmi vzácní. Během 40 let užívání OPV bylo evidováno pouze 19 imunodeficientních pacientů, u nichž se poliovirus (po OPV) množil po dobu alespoň šesti měsíců a v některých případech i 10 a více let [10, 12, 31, 32, 37, 40, 42, 47, 48, 66, 88].

Ukazuje se, že tyto iVDPV, derivované z OPV a dlouhodobě imunodeficientními pacienty vylučované, mohou získat neurovirulenci podobnou s divokým poliovirem podobně jako cVDPV. I když se chronické vylučování iVDPV po očkování OPV u imunodeficientních pacientů vyskytuje jenom zřídka [32], může tento derivovaný virus u pacienta v němž se reprodukuje, vyvolat paralytickou poliomyelitidu.

#### **S vakcínou asociovaná paralytická poliomyelitida – VAPP**

Jde o paralytickou poliomyelitidu člověka v časové a kauzální souvislosti s očkováním OPV. Klinicky je neodlišitelná od onemocnění, vyvolaného divokým virem poliomyelitidy. Popisuje se [68] jako paralytická poliomyelitida související s vakcínou (vaccine associated paralytic poliomyelitis) – VAPP.

I když asi 30 % osob očkovaných OPV vylučuje poliovirus se zvýšenou neurovirulencí [52], objevuje se VAPP jenom velmi vzácně a to jednak u osob s imunodeficiencí B-buněk, jak už řečeno, ale i u původně zdravých jedinců. Podle SZO [83] jde ve světovém měřítku asi o 2–4 případy VAPP na milion nově narozených dětí, které dostaly

první dávku OPV [3, 65], což celosvětově znamená 250–500 případů za rok [58]. Asi polovina jich je vyvolána typem 2 OPV [68], jehož divoká varianta byla ve světě eradikována už v roce 1999 [71, 81, 82, 85]. Úspěšně pokračující globální eradikace vede v některých státech k paradoxní situaci dané tím, že případy VAPP jsou zde častější nežli případy poliomyelitidy, vyvolané divokým poliovirem.

Virologická vyšetření osob nemocných VAPP, pokud byla provedena, potvrdila přítomnost polioviru ve stolici. Je však zajímavé, že genetické analýzy v sekvenci nukleotidů, kódujících kapsidový virový protein VP 1, ukazují vysokou podobnost (více než 99,5 %) těchto izolátů s referenčními Sabinovými viry a že případy VAPP nikdy nevedly k dalšímu šíření onemocnění. Stejně je nápadné, že údaje o počtu VAPP kolísají ve velkém rozsahu, tj. mezi 1 případem na 4,1 milionu dávek OPV v Indii [44] až 1 případem na 1,4 milionu dávek v Anglii a Walesu [35]. Tyto skutečnosti nebyly dosud jednoznačně vysvětleny.

#### Očkování v postcertifikačním období

Rizika paralytické poliomyelitidy po certifikaci eradikace divokého, endemického polioviru, jak už bylo zmíněno, jsou dvojího druhu. Jde jednak o rizika z úniku divokého viru z laboratoří, jednak o rizika z pokračujícího očkování OPV (VAPP, cVDPV, iVDPV). V těchto souvislostech se ve smyslu vědeckém, organizačním, programovém i ekonomickém diskutují následující čtyři scénáře postupů, připadající v úvahu po dosažení certifikace globální eradikace poliomyelitidy [69].

– Pokračovat se zavedeným očkováním včetně OPV.

– Zastavit očkování OPV a přejít na univerzální očkování IPV.

– Zastavit očkování OPV a očkovat IPV jenom v určitých státech.

– Zastavit všechno očkování.

Podle dosavadních zkušeností nelze dosud zvolit žádný z těchto programů s konečnou platností. O tom, jaká bude taktika očkování proti poliomyelitidě v postcertifikační době rozhodne další výzkum, který by měl především ukázat, jaké je skutečné riziko návratu cirkulujícího, neurovirulentního viru poliomyelitidy, jak ve spojitosti s VDPV, tak s náhodným znovuobjevením indigenního, divokého viru. Ať už je jednou zvolen kterýkoli postup, bude muset plynule navázat na současnost a probíhat za celosvětové, SZO koordinované, citlivé surveillanční činnosti, schopné detekovat poliovirus, v krátké době jej intratypově identifikovat a zahájit jeho likvidaci. Zkušenosti z Dominikánské republiky, Haiti, Madagaskaru, Filipin i Egypta ukazují, že surveillance tady byla necitlivá, neboť VDPV zde začaly cirku-

lovat už 2–3 roky i déle (Egypt) předtím, než byly detekovány.

Z dosud existujících dat je možné s určitou pravděpodobností stanovit riziko vzniku VAPP, ale nelze vůbec stanovit stupeň rizika poliomyelitidy vyvolané cVDPV. Není také dosud známo, jak by se tento z OPV derivovaný, neurovirulentní poliovirus zachoval v neimunní populaci s konečnou platností. Prozatím víme i podle naší vlastní zkušenosti [63], že vzniku a epidemickému uplatnění neurovirulentních variant je možno předejít kampaňově prováděným, soustavným, každoročním, celostátním očkováním a přeočkováním OPV s vysokou proočkovaností, což je požadavek, který nejsou schopny plnit zvláště některé chudé země světa.

Pokud dojde k epidemii vyvolané cVDPV, pak dosavadní zkušenosti ukázaly, že účinnou metodou její likvidace je nárazové, masové očkování dané oblasti pomocí OPV. Předpokládá se, že by v posteradikačním období bylo v těchto případech užito monovalentní OPV epidemiologicky odpovídajícího typu viru. Jaké by byly důsledky takového vnesení byť jen typově specifické OPV do posteradikační, neimunní populace ve smyslu vzniku cVDPV, nelze dnes předpovídat. Nebezpečí vzniku cVDPV vyvolává otázku, zda bude vůbec možné jednou plně zastavit očkování proti poliomyelitidě [33, 54, 71]. Není vyloučeno, že zvláště v konečných etapách globální eradikace a při eliminaci perzistentních infekcí poliovirem u imunodeficientních jedinců, sehrají kladnou roli také antivirové preparáty, které jsou ve vývoji a jejichž prototypem je Pleconaril [10, 31].

Pokud by se v postcertifikačním období uvažovalo o plném zrušení očkování proti poliomyelitidě, pak v době přechodu z očkování OPV do éry bez očkování by neměla vzniknout neimunní populace, vzhledem k riziku ohrožení cVDPV. To znamená, že na zastavení očkování OPV by mělo souvisle navazovat očkování IPV, které by zajistilo imunitu, chránilo populaci před poliomyelitidou vyvolanou eventuálně vzniklým cVDPV.

Je však nutno v tomto směru ještě dorešit některé otázky. Není např. známo, zda IPV vyvolaná lokální imunita střeva bude schopna eliminovat vznik a cirkulaci cVDPV (ve smyslu časovém i geografickém), hlavně ve vývojových zemích potom, co by i zde bylo zastaveno očkování OPV. Také informace o optimálním imunizačním rozvrhu IPV (věk pro první dávku, počet dávek, intervaly mezi dávkami, interference s mateřskými protilátkami, IPV samotná či jako součást kombinované vakcíny) je nutno upřesnit. To platí opět hlavně pro tropické, vývojové země, ale z části i pro státy průmyslově vyvinuté. Povzbudivé je zjištění, že tam, kde je protilátková odpověď po OPV nízká, což jsou právě vývojo-

vé státy, je odpověď po IPV mnohem lepší [76] a booster-dávkou ve druhém roce života může být ještě zvýšena [61, 75].

Jedním z vážných problémů celosvětového použití IPV je ekonomika očkování. Zatímco OPV představuje dostupnou a lacinou vakcínu, je IPV v současné době velmi drahá. Proto státy s nízkými příjmy by si nemohly dovolit tuto vakcínu používat, ale právě tyto státy rozhodnou o tom, zda bude eradikace poliomyelitidy v plném a spolehlivém rozsahu celosvětově dosaženo nebo ne.

### Zastavení očkování proti poliomyelitidě ve světě

V současné době je imunita proti poliomyelitidě ve světě poměrně velmi vysoká [14, 15]. Kdyby se však přestalo očkovat, hromadily by se postupně kohorty neimunní populace, v níž by se mohly rozšířit cVDPV a nahradit někdejší, divoké VP se všemi neblahými důsledky.

Zastavit veškeré očkování proti poliomyelitidě by bylo proto možné teprve tehdy, až při vysoce kvalitní surveillance bude celosvětově eradikována a certifikována nepřítomnost:

- cirkulujícího, divokého, endemického polioviru
- divokého polioviru v laboratořích
- cVDPV, iVDPV
- OPV virů.

To znamená, že po úspěšné eradikaci přírodních a laboratorních kmenů divokého poliomyelitického viru, cVDPV a iVDPV a po její certifikaci, bude muset následovat také globální eradikace Sabinových kmenů OPV. Teprve po jejím úspěšném dovršení a po její certifikaci by mohlo dojít k zastavení očkování proti poliomyelitidě ve světě.

Až bude dosaženo certifikace eradikace v celé této komplexní šíři, bude SZO muset navrhnout strategii zastavení očkování OPV a celý proces koordinovat a chránit před živelností, která by mohla vést k chybným postupům a k rozšíření cVDPV. V průmyslově vyspělých zemích je možno už nyní pomýšlet na přechod z očkování OPV na očkování IPV za předpokladu, že se zajistí vysoká proočkovanost IPV a bezpečné a vysoce účinné schéma vakcinace. Vzhledem k tomu, že infekce poliovirem je většinou (více než 99 %) inaparentní, a že začáteční klinické příznaky poliomyelitidy jsou nespecifické, musí nadále fungovat vysoce citlivá surveillance, schopná detekce, rychlé identifikace, intratypové diferenciaci a likvidace polioviru, kdyby se v populaci znovu objevil.

Plánovat způsob kontroly případného vzplanutí poliomyelitidy v postcertifikačním období, je prozatím velmi obtížné. Není jasné, zda by při likvidaci ohniska cVDPV či divokého viru poliomyelitidy bylo nutno, jak je tomu dosud, užít očkování OPV či zda by se osvědčilo očkování IPV.

Nebylo dosud prokázáno, zvláště ne v zemích se špatnou úrovní hygieny, zda cVDPV, zbývající v populaci po OPV, zmizí po očkování IPV.

### Česká republika

Současná, posteradikační surveillance poliomyelitidy je v České republice založená na celostátní evidenci AFP [19], na virologickém vyšetřování AFP, odpadních vod a klinických materiálů na enteroviry včetně viru poliomyelitidy [50], na sérologických přehledech populace [49] a na očkování OPV. Tato komplexní, soustavná, surveilance práce je řízena Centrem epidemiologie a mikrobiologie SZÚ v Praze v kooperaci s Ministerstvem zdravotnictví ČR, Regionální úřadovnou SZO v Kodani a Národním komitétem certifikace eradikace poliomyelitidy, který byl u nás ustaven, na popud SZO, počínaje rokem 1996, podobně jako v jiných státech světa.

Díky masové, celostátní kampani očkování OPV dětí do věku 15 let, uskutečněné v roce 1960 [62, 70, 91], byla naše republika, jako první stát na světě, plně zbavena cirkulujícího, divokého poliomyelitického viru. Každoročním celostátním, kampaňovým očkováním OPV nově narozených dětí a jejich přeočkováním se stav nulové incidence poliomyelitidy v ČR udržel do současnosti [50].

Proočkovanost OPV je u nás trvale vysoká, cca 95 % a jí odpovídá od roku 1961 trvalý, vysoký stupeň imunity naší dětské i dospělé populace proti všem třem typům poliomyelitického viru [63]. Tato příznivá imunologická skutečnost, potvrzená výsledky sérologických přehledů také v roce 2001 [49], nejen znemožňuje cirkulaci divokého, indigenního (domácího) polioviru, ale je i hlavním činitelem vylučujícím vznik a uplatnění VDPV v našem státě. Zajímavé je, že jsme v ČR od roku 1961, od kdy každoročně očkujeme OPV s velmi vysokou proočkovaností, nikdy nediodagnostikovali VAPP.

Za předpokladu, že se svět zbaví posledních ohnisek poliomyelitidy v blízkém čase, pak v následující době tří let certifikace eradikace bude náš stát moci uvažovat o zastavení očkování OPV, ovšem s podmínkou, že kontinuita vysoké imunity většiny populace bude zajišťována celostátním očkováním IPV [84].

Příslušné naše národní zdravotnické autority by měly rozhodnout, s ohledem na světovou situaci [64] a ve spolupráci se SZO, kdy a jakým postupem by byl přechod z OPV na IPV proveden. Vzhledem k zajištění nejvyšší možné imunologické účinnosti IPV bude třeba odpovědně uvážit, zda se použije IPV jako taková či jako součást kombinované vakcíny ve směsi s jinými antigenními složkami a jaký bude optimální očkovací rozvrh v tom či onom případě.

Klinicko-epidemiologická a virologická surveil-

lance poliomyelitidy, probíhající u nás od roku 1956 [91] a v přímé spolupráci se SZO od roku 1996 [19], bude muset samozřejmě pokračovat s nejvyšší možnou výkonností kvalitativní i kvantitativní, očkovací akce budou muset dále vykazovat co nejvyšší (alespoň 95 %) proočkovanost a jejich efekt bude třeba kontrolovat sérologickými přehledy v rozumných časových intervalech.

Další vývoj eradikace poliomyelitidy ve světě ukáže, zda očkování IPV zůstane jako dlouhodobý, preventivní úkon v našem očkovacím kalendáři, či zda bude záležitostí přechodu do globální posteradikační éry, ve které očkování proti poliomyelitidě nebude nutné a bude ve světě zastaveno stejně, jako tomu bylo a jest dosud u očkování proti variole po její světové eradikaci a certifikaci v roce 1980.

## Literatura

1. Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance: the surveillance strategy for poliomyelitis eradication. *Wkly Epidemiol Rec* 1998, 73, s. 113–114.
2. **Andre, F. E.** Strengths and weaknesses of current polio vaccines—a view from industry. *Dev. Biol.* 2001, 105, s. 61–63.
3. **Andrus, J. K., Strebel, P. M., de Quadros, C. A., Olive, J. M.** Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989–91. *Bull World Health Organ* 1995, 73, s. 33–40.
4. **Aylward, R. B., Hull, H. F., Cochi, S. L., Sutter, R. W. et al.** Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ* 2000, 78, s. 285–297.
5. **Balanant, J., Candrea, A., Delpeyroux, F., Crainic, R.** The natural genomic variability of poliovirus analyzed by a restriction fragment polymorphism assay. *Virology* 1991, 184, s. 645–654.
6. **Bellmunt, A., May, G., Zell, R., Pring-Akerblom, P. et al.** Evolution of poliovirus type 1 during 5,5 years of prolonged external replication in an immunodeficient patient. *Virology* 1999, 265, s. 178–184.
7. **Benyesh-Melnick, M., Melnick, J. L., Rawls, W. E., Wimberly, I. et al.** Studies on the immunogenicity, communicability and genetic stability of oral poliovaccine administered during the winter. *Am. J. Epidemiol.* 1967, 86, s. 112–136.
8. **Breman, J. G., Arita, I.** The confirmation and maintenance of smallpox eradication. *N. Engl. J. Med.* 1980, 303, s. 1263–1273.
9. **Burian, V., Vojtová, H., Žáček, K., Vaněčková, N.** The spread of polioviruses in the population vaccinated with live, attenuated polioviruses in comparison with the non-vaccinated population. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 1960, 4, s. 470–476.
10. **Buttinelli, G., Donati, V., Fiore, S., Marturano, J., Plebani, A. et al.** Nucleotide variation in Sabin typ 2 poliovirus from an immunodeficient patient with poliomyelitis. *J. Gen. Virol.* 2003, 84, s. 1215–1221.
11. **Cello, J., Paul, A. V., Wimmer, E.** Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of a natural template. *Science* 2002, 297, s. 1016–1018.
12. **Centers for Disease Control and Prevention.** Prolonged poliovirus excretion in an immunodeficient person with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *MMWR* 1997, 46, s. 641–643.
13. **Centers for Disease Control and Prevention.** Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus-Egypt, 1982–1993. *MMWR* 2001, 50, s. 41–42.
14. **Centers for Disease Control and Prevention.** Update Investigation of anthrax associated with the intentional exposure and interim Public Health Guidelines, October 2001. *MMWR* 2001, 50, s. 889–893.
15. **Centers for Disease Control and Prevention.** Recognition of illness associated with the intentional release of biologic agents. *MMWR* 2001, 50, s. 893–897.
16. **Certification of poliomyelitis eradication – the Americas, 1994.** *MMWR* 1994, 43, s. 720–722.
17. **Certification of poliomyelitis eradication – Western Pacific Region, October 2000.** *MMWR* 2001, 50, s. 1–3.
18. **Certification of poliomyelitis eradication – European Region.** *MMWR* 2002, 51, s. 572–574.
19. **Částková, J., Walter, G.** Evropský region SZO certifikován jako prostý poliomyelitidy. *Zprávy Centra EM-SZÚ* 2002, 11, s. 295–297.
20. **da Silva, E. E., da Costa, E. V., Kew, O. M.** OPV-derived polioviruses isolated from recent cases of acute flaccid paralysis in Brazil are closely related to the prototype Sabin strains. In: *Progress in polio eradication: Vaccines strategies for the end game*, Institut Pasteur, Paris June 2000. Geneva, International Association for Biologicals 2000.
21. **De, L., Nottay, B., Yang, C. F., Holloway, B. P. et al.** Identification of vaccine-related polioviruses by hybridization with specific RNA probes. *J. Clin. Microbiol.* 1995, 33, s. 562–571.
22. **Domingo, E., Holland, J. J.** RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu. Rev. Microbiol.* 1997, 51, s. 151–178.
23. **Drake, J. W., Holland, J. J.** Mutation rates among RNA viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, s. 13910–13913.
24. **Expanded Programme on Immunization.** Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus, Philippines 2001. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2001, 76, s. 319–320.
25. **Expanded Programme on Immunization.** Paralytic poliomyelitis in Madagascar, 2002. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2002, 77, s. 241–242.
26. **Fine, P. E. M., Carneiro, I. A. M.** Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative. *Am. J. Epidemiol.* 1999, 150, s. 1001–1021.
27. **Fox, J. P., Gelfand, H. M., LeBlanc, D. R., Potash, L. et al.** The spread of vaccine strains of poliovirus in the household and in the community in southern Louisiana. In: *International Poliomyelitis Congress*, Philadelphia, Lippincott 1961, s. 368–383.
28. **Gavrilin, G. V., Cherkasova, E. A., Lipskaya, G. Y., Kew, O. M., Agol, V. I.** Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model. *J. Virol.* 2000, 74, s. 7381–7390.
29. **Gelfand, H. M., Potash, L., LeBlanc, D. R., Fox, J. P.** Revised preliminary report on the Louisiana observations of the natural spread within families of living vaccine strains of poliovirus. In: *Live poliovirus vaccines. Special publication No 44*, Washington DC: Pan American Sanitary Bureau, 1959.



30. Guillot, S., Caro, V., Cuervo, N., Korotkova, E., Combiescu, M., Persu, A. et al. Natural genetic exchanges between vaccine and wild poliovirus strains in humans. *J. Virol.* 2000, 74, s. 8434–8443.
31. Halliday, E., Winkelstein, J., Webster, A. D. Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. *J. Infect.* 2003, 46, s. 1–8.
32. Halsey, N. A., Pinto, J., Espinoza-Rosales, F., Faure-Fontenla, M. A., da Silva, E. et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in United States, Mexico, Brazil and United Kingdom. *Bull. World Health. Organ.* 2004, 82, s. 3–8.
33. Henderson, D. A. Countering the posteradication threat of smallpox and polio. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 34, s. 79–83.
34. Heymann, D. L. Polio eradication: finishing the job and protecting the investment. *Bull. World Health Organ.* 2004, 82, s. 1–3.
35. Jace, R., Wood, D., Brown, D., Begg, N. Paralytic poliomyelitis in England and Wales, 1985–91. *Br. Med. J.* 1992, 305, s. 79–82.
36. John, T. J. Immunization against polioviruses in developing countries. *Rev. Med. Virol.* 1993, 3, s. 149–160.
37. John, T. J., Walker, D. H. Enterovirus infections, including poliomyelitis. In: *Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. Tropical infectious diseases, principles, pathogens and practice.* Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999, pp. 1123–1132.
38. John, T. J., Samuel, R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur. J. Epidemiol.* 2000, 16, s. 601–606.
39. John, T. J. Anomalous observations on IPV and OPV vaccination. *Dev. Biol.* 2001, 105, s. 197–208.III.4.
40. Kew, O. M., Sutter, R. W., Nottay, B. K., McDonough, M. J., Prevots, D. R. et al. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 36, s. 2893–2899.
41. Kew, O., Morris-Glasgow, V., Landaverde, M., Burns, C., Shaw, J., Garib, Z. et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002, 296, s. 356–359.
42. Khetsuriani, N., Prevots, D. R., Quick, L., Elder, M. E. et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J. Infect. Dis.* 2003, 188, s. 1845–1852.
43. Kilpatrick, D. R., Nottay, B., Yang, C. F., Yang, S. J. et al. Serotype-specific identification of polioviruses by PCR using primers containing mixed-base or deoxyinosine residues at positions of codon degeneracy. *J. Clin. Microbiol.* 1998, 36, s. 352–357.
44. Kohler, K. A., Banerjee, K., Hlady, G. W., Andrus, J. K., Sutter, R. W. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in India during 1999: decreased risk despite massive use of oral polio vaccine. *Bull. World Health. Organ.* 2002, 80, s. 210–216.
45. Liu, H.-M., Zhang, D. P., Oberste, M. S., Pallansch, M. A., Kew, O. M. Molecular evolution of a type 1 wild-vaccine poliovirus recombinant during widespread circulation in China. *J. Virol.* 2000, 74, s. 1153–1161.
46. Liu, H.-M., Zhang, L. B., Oberste, M. S., Kew, O. M., Pallansch, M. A. Serial recombination during circulation of type 1 wild-vaccine recombinant polioviruses in China. *J. Virol.* 2003, 77, s. 994–1005.
47. MacCollum, F. O. The role of humoral antibodies in protection against and recovery from bacterial and virus infections in hypogammaglobulinemia. *Medical Research Council Spec. Rep. Ser. 310.* London. Med. Res. Council 1971, s. 72–85.
48. Martin, J., Dunn, G., Hull, R., Patel, V., Minor, P. D. Evolution of the Sabin strain of type 3 poliovirus in an immunodeficient patient during the entire 637-day period of virus excretion. *J. Virol.* 2000, 74, s. 3001–3010.
49. Matyášová, I., Rainetová, P., Částková, J. 2001 serological survey in the Czech republic-poliomyelitis. In: *Kříž, B., Částková, J., Beneš, Č., Šrámová, H., et al. Serological surveys of the antibodies against selected infectious diseases in the Czech republic, 2001.* Cent. Eur. J. Public Hlth. 2003, 11, Suppl. s. 31–35.
50. Matyášová, I. Surveillance poliomyelitidy v České republice od zahájení očkování po certifikaci eradikace v Evropském regionu. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2005, 54, s. 16–20.
51. Melnick, J. L., Benyesh-Melnick, M., Brennan, J. C. Studies on the live poliovirus accines. Its neurotropic activity in monkeys and its increased neurovirulence after multiplication in vaccinated children. *JAMA* 1959, 171, s. 1165–1172.
52. Minor, P. D., Dunn, G. The effect of sequences in the 5c non-coding region on the replication of polioviruses in the human gut. *J. Gen. Virol.* 1988, 69, s. 1091–1096.
53. Nathanson, N., Martin, J. R. The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity and disappearance. *Am. J. Epidemiol.* 1979, 110, s. 672–692.
54. Nathanson, N., Fine, P. Poliomyelitis eradication – a dangerous endgame. *Science* 2002, s. 269–270.
55. Patriarca, P. A., Wright, P. F., John, T. J. Factors affecting immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries. *Rev. Infect. Dis.* 1991, 13, s. 926–939.
56. Pertinačová, J., Böhmová, E., Sobotová, Z. Izolácia vysoko divergentného vakcinálního polioviru na Slovensku. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2004, 53, s. 22–24.
57. Report of the 2<sup>nd</sup> meeting of the Global Commission for the Certification of the Eradication of Poliomyelitis. Geneva, WHO 1997.
58. Report of the interim meeting of the Technical Consultation Group (TCG) on the global eradication of poliomyelitis. Geneva, WHO 2002.
59. Rousset, D., Rakoto-Andrianarivelo, M., Razafindratsimandresy, R., Guillot, S. et al. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar. *Emerg. Infect. Dis.* 2003, 9, s. 885–887.
60. Sabin, A. B. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. *JAMA* 1957, 164, s. 1216–1223.
61. Simoes, E. A. F., Padmini, B., Steinhoff, M. C., Jadhav, M., John, T. J. Antibody response of infants to two doses of inactivated poliovaccine of enhanced potency. *Am. J. Dis. Children* 1985, 139, s. 977–980.
62. Slonim, D., Mareš, I., Dřevo, M., Šturmová, H., Šimon, J. Experience with the preparation and laboratory control of oral poliomyelitis vaccine in Czechoslovakia. *Bull. World. Health Organ* 1962, 26, s. 331–339.
63. Slonim, D., Švandová, E. Poliomyelitida v České republice 1919–1999. Praha: Medon, 2001, 134 s.
64. Smith, J., Leke, R., Adams, A., Tangermann, R. H. Certification of polio eradication: process and lessons learned. *Bull. World Health Organ* 2004, 82, s. 31–39.

65. **Strebel, P. M., Sutter, R. W., Cichi, S. L., Biellik, R. J. et al.** Epidemiology of poliomyelitis in the United States: One decade after the last reported case of indigenous, wild virus-associated disease. *Clin. Infect. Dis.* 1992, 14, s. 568–579.
66. **Sutter, R. W., Prevots, R.** Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infection in Medicine* 1994, 11, s. 426–438.
67. **Sutter, R. W., Cochi, S. L., Melnick, J. L.** Live attenuated poliovirus vaccines. In: Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., editors. *Vaccines*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, s. 364–408.
68. **Sutter, R. W., Kew, O. M., Cochi, S. L.** Poliovirus vaccine – live. In: Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Ed. *Vaccines*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 2003, s. 651–705.
69. **Sutter, R. W., Cáceres, V. M., Lago, P. M.** The role of routine polio immunization in the post-certification era. *Bull. World Health Organ.* 2004, 82, s. 31–39.
70. **Škovránek, V., Žáček, K.** Oral poliomyelitis vaccine (Sabin) in Czechoslovakia. Effectiveness of nation-wide use in 1960. *JAMA* 1961, 178, s. 524–526.
71. *Technical Consultive Group to World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis.* “Endgame” issues for the Global Polio Eradication Initiative. *Clin. Infect. Dis.* 2002, 34, s. 72–77.
72. **Thorley, B., Paladin, F., Shimizu, H.** Poliomyelitis due to vaccine-derived polioviruses in the Philippines. In: *Abstracts of the XIIth International Congress of Virology*, Paris, 27 July to 1 August 2002. International Union of Microbiological Societies, 2002.
73. *Vaccines and Biologicals.* New vaccines for the post-certification era, Geneva: WHO 2000.
74. **van der Avvort, H. G., Hull, B. P., Hovi, T., Pallansch, M. A., Kew, O. M. et al.** Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses. *J. Clin. Microbiol.* 1995, 33, s. 2562–2566.
75. *WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines.* Combined immunization of infants with oral and inactivated vaccines: results of a randomized trial in Gambia, Oman and Thailand. *Bull. World Health Organ.* 1996, 74, s. 253–268.
76. *WHO Consultative Group.* The relation between acute persisting paralysis and poliomyelitis vaccine (oral): results of a WHO enquiry. *Bull. World Health Organ.* 1976, 53, s. 319–331.
77. *WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses.* Geneva, WHO 1999.
78. *WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses*, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva, WHO 2003.
79. *World Health Assembly.* Polio eradication by the year 2000. Resolutions of the 41<sup>st</sup> World Health Assembly, Geneva, WHO 1988 (WHA Resolution No. 41.28).
80. *World Health Organization.* Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus, Philippines, 2001. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2001, 76, s. 319–320.
81. *World Health Organization.* Expanding contributions of the Global Laboratory Network for Poliomyelitis Eradication. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2002, 77, s. 133–137.
82. *World Health Organization.* Progress towards global eradication of poliomyelitis, 2002. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2003, 78, s. 138–144.
83. *World Health Organization.* Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the global eradication of poliomyelitis. Geneva 13–14 November 2002, WHO 2003.
84. *World Health Organization.* Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2003, 78, s. 241–250.
85. *World Health Organization.* Laboratory surveillance for wild and vaccine-derived polioviruses, January 2002–June 2003. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2003, 78, s. 341–348.
86. *World Health Organization.* Conclusions and recommendations: WHO informal consultation on identification and management of vaccine-derived polioviruses. Geneva, WHO 2003.
87. *World Health Organization.* Global polio eradication initiative. strategic plan 2004–2008. Geneva, WHO 2004.
88. **Wright, P. F., Hatch, M. H., Kasselberg, A. G., Lowry, S. P. et al.** Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agammaglobulinemia. *J. Pediatr.* 1977, 91, s. 408–412.
89. **Yang, C.-F., Naguib, T., Yang, S. J., Nasr, E., Jorba, J. et al.** Circulation of an endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt, 1983 to 1993. *J. Virol.* 2003, 77, s. 8366–8377.
90. **Yang, C.-F., De L., Holloway, B. P., Pallansch, M. A., Kex, O. M.** Detection and identification of vaccine-derived polioviruses by the polymerase chain reaction. *Virus Res.* 1991, 20, s. 159–179.
91. **Žáček, K., Adam, E., Adamová, V., Burian, V., Řezáčová, D. et al.** Mass oral (Sabin) poliomyelitis vaccination. Virological and serological surveillance in Czechoslovakia 1958–9 and 1960. *Br. Med. J.* 1962, 1, s. 1091–1098.

Do redakce došlo 8. 2. 2005

Doc. MUDr. D. Slonim,  
Mickiewiczova 15  
160 00 Praha 6  
e-mail: slonim@seznam.cz