

Polio närmar sig utrotning

Den avslutande fasen av en global utrotning av polio har nu inletts [1, 2]. Spridningen av polio i världen är vid sin lägsta nivå någonsin med endast 37 rapporterade fall av paralytisk sjukdom under 2016 (Figur 1). Endast en vild polioerotyp (poliovirus typ 1) cirkulerar fortfarande, medan poliovirus typ 2 deklarerats utrotad 2015 och poliovirus typ 3 inte har påvisats sedan 2012. Om de intensiva lokala satsningar som nu initieras blir framgångsrika kommer polio att bli den andra epidemiska sjukdom hos människor efter smittkoppor som eliminerats för gott. Världshälsoorganisationens, WHO:s, strategiska utrotningsplan för polio har som mål att inget barn någonsin mer ska drabbas av sjukdomen. Planen skulle vara helt genomförd till år 2018 (Figur 2) [3], men nu är tidsplanen förskjutet med minst två år. Den globala certifieringen av polioutrotningen kommer att deklarerats tre år efter det sista konfirmerade fallet.

Vaccination för utrotning av polio

Förutsättningarna för att utrota en sjukdom är uppfyllta för polio i och med att sjukdomen bara finns hos människa, att det inte finns några kvardröjande infektioner efter tillfrisknande och att det finns ett effektivt vaccin. Genom bred användning av poliovaccin innehållande de tre poliovirustyperna 1, 2 och 3 nåddes tidigt en minskning av förekomsten av polio. De imponerande framgångar man uppnått i det globala utrotningsprogrammet har varit beroende av användningen av det levande försvagade poliovaccinet. Av de två typerna av vaccin, inaktiverat poliovaccin (IPV), som ges i injektion, och levande försvagat oralt poliovaccin (OPV), som ges som droppar i munnen, lämpar sig OPV bäst för massvaccination. Vaccinet är billigt, lätt att administrera och ger bra immunsvaret även lokalt i tarmen. Vidare kan OPV spridas från vaccinerade personer till nära kontakter, vilket resulterar

Ingrid Uhnoo, docent i infektionssjukdomar, överläkare, tidigare programchef, enheten för vaccinationsprogram, Folkhälsomyndigheten, Solna
 ● ingrid.uhnoo@telia.com

Mia Brytting, docent i virologi, mikrobiolog, enhetschef

Katherina Zakikhany, mikrobiolog; de båda sistnämnda enheten för laborativ virus- och vaccinövervakning, Folkhälsomyndigheten, Solna

Tiia Lepp, läkare, epidemiolog, enheten för vaccinationsprogram, Folkhälsomyndigheten, Solna

Patrick Olin, docent i pediatrik, tidigare laborator vid avdelningen för immunologi och vaccinationsforskning, Smittskyddsinstitutet, Stockholm

Erling Norrby, tidigare professor i virologi, tidigare ständig sekreterare vid Kungliga Vetenskapsakademien, Centrum för vetenskapshistoria, Stockholm

i en indirekt immunisering av individer som av olika skäl inte blivit vaccinerade. En nackdel med denna typ av vaccin är att det i sällsynta fall (1 per 2,7 miljoner doser) kan orsaka vaccinassocierad paralytisk polio (VAPP) [4]. Paralytisk polio kan även orsakas av vaccinstammar som förändrats genetiskt och som förvärvat neurovirulens och spridningsförmåga liknande vildtypsvirus, så kallade cirkulerande vaccinderiverade stammar (cVDPV) [4, 5].

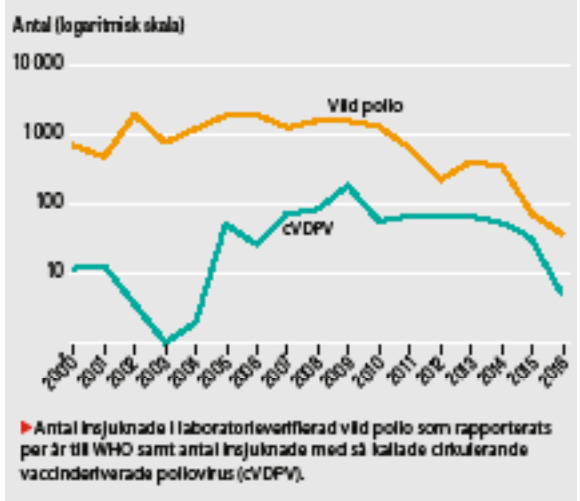
cVDPV upptäcktes första gången år 2000 och uppträder främst i områden där vaccinationstäckningen är låg. cVDPV utgör en inte försumbar del av paralytisk polio i världen med mer än 700 fall rapporterade under de senaste 10 åren (Figur 1) [6]. Under 2015 rapporterades 32 fall av cVDPV från sju länder medan endast 5 fall av cVDPV i tre länder identifierades under 2016. Förändrade vaccinstammar kan i mycket sällsynta fall också påvisas hos individer med primära immunbristtillstånd (immunodeficiency-related vaccine-derived poliovirus, iVDPV), framför allt hos dem med defekter i antikroppsbildningen. Dessa personer kan utsöndra iVDPV under lång tid, upp till flera år, och utgöra en risk för återintroduktion av polio i områden med låg vaccinationstäckning.

Enda lösningen på problemen med sjukdom orsakad av vaccinvirus är att slutligt fasa ut användningen av levande poliovaccin och stegvis byta till immunisering med enbart inaktiverat vaccin [6]. Detta steg inleddes år 2003 då WHO öppnade för utökad användning av IPV i ett policydokument [7]. Fördelarna med IPV är att det som avdödat vaccin inte kan orsaka vaccinassocierad polio (VAPP eller VDPV), att det ger ett högt antikroppsvar mot polio och att det utan risk kan ges till immunosupprimerade patienter. Nackdelarna jämfört med OPV är att IPV är dyrare, ger ett svagare lokalt immunsvaret i tarmen och är svårare att administrera i massvaccinationskampanjer. Vaccina-

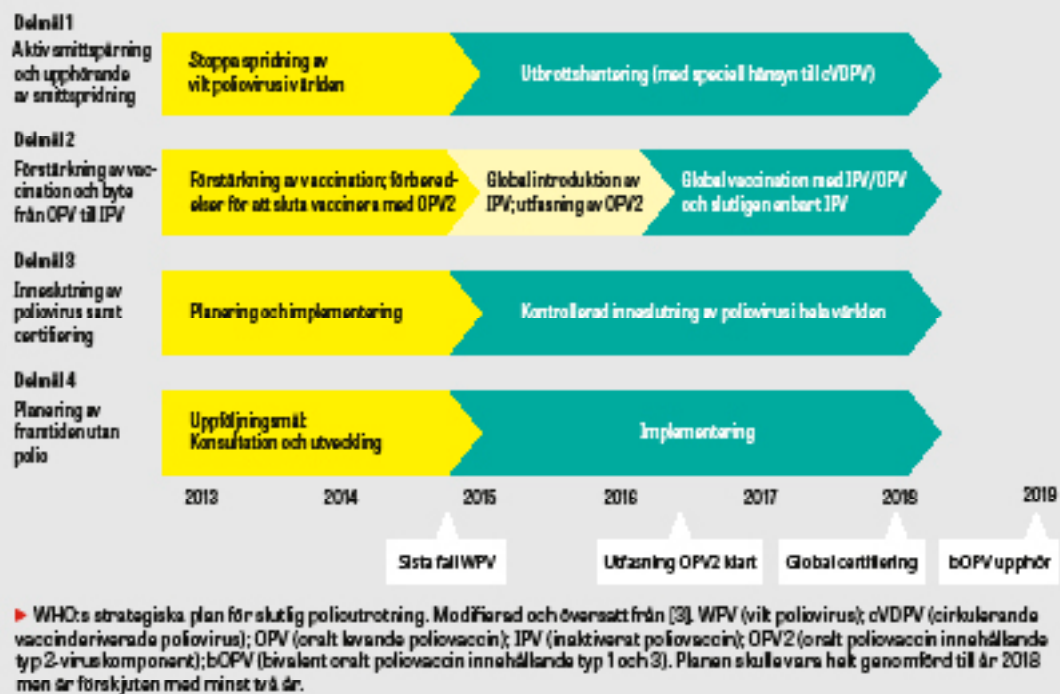
HUVUDBUDSKAP

- WHO:s globala utrotningsprogram har sedan 1988 resulterat i en minskning av polio med 99,9 procent. År 2016 rapporterade bara 37 poliofall. Endemisk polio finns kvar i endast tre länder: Pakistan, Afghanistan och Nigeria.
- Polioarbetet är i en slutfas. Målet är en poliofri värld 2020.
- Smittspårning och vaccinationsinsatser koncentreras till kvarvarande polioendemiska länder och länder med hög risk för importfall.
- Användningen av det levande poliovaccinet fhas ut och ersätts med inaktiverat vaccin och all immunisering planeras att avslutas inom 10 år efter bytet av vaccin.
- Infektiöst poliomaterial begränsas och endast utvalda laboratorier får hantera virus.
- Frigjorda resurser från polioarbetet överflyttas till andra globala hälsoprogram.

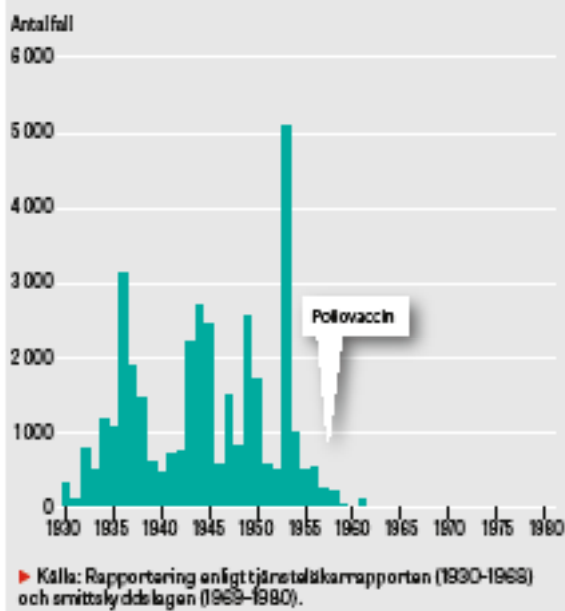
FIGUR 1. Paralytisk polio i världen 2000–2016



FIGUR 2. WHO:s strategiska plan för slutlig polioutrotning



FIGUR 3. Antal rapporterade fall av polio i Sverige 1930-1980



tionsscheman med OPV i kombination/tillägg av IPV har visats ge ett optimerat immunsvaret och skydd.

Sverige är ett av de få länder som enbart använt det inaktiverade poliovaccinet. Under första halvan av 1900-talet var polioepidemier vanliga i Sverige. Mellan 1936 och 1956 rapporterades över 30 000 fall av polio, varav 58 procent av de insjuknade hade pareser. Det senaste stora utbrottet var 1953 med fler än 5 000 fall, varav 3 000 med paralytisk polio. Massvaccination med IPV i alla åldrar inleddes år 1957 och antalet fall av polio minskade därefter snabbt, år 1961 rappor-

terades 64 fall och 1962 endast 4 fall (Figur 3) [8]. Poliovaccination av barn infördes i det allmänna vaccinationsprogrammet år 1965. Något inhemskt fall av polio har inte rapporterats sedan 1977.

Stora framgångar

När Global Polio Eradication Initiative (GPEI) etablerades och WHO-kampanjen för global utrotning av polio startade år 1988 uppskattades att mer än 350 000 individer årligen insjuknade i paralytisk polio och att poliovirus cirkulerade i 125 länder [4]. Förekomsten av polio och antal länder med inhemsk poliotransmission reducerades snabbt efter att kampanjen inletts. Fram till i dag har antal rapporterade sjukdomsfall minskat med mer än 99,9 procent. Det har beräknats att 16 miljoner fall av paralytisk polio förhindrats av poliovaccination sedan 1988 [9].

WHO delar in världen i sex geografiska regioner. Varje region anses fri från endemisk polio då inga sjukdomsfall påvisats under tre år. Hittills har fyra regioner certifierats som fria från polio; Amerika (1994), Västra Stillahavsregionen (2000), Europa (2002) och Sydostasien (2014), men utrotningen har tagit mycket längre tid än beräknat. Ursprungligen sattes det globala slutmålet till år 2000, men det visade sig inte vara realistiskt. De senaste fem åren har sjukdomen fortsatt cirkulera i två regioner (Afrika och Östra Medelhavsregionen). I de länder där poliovirus eliminerats har inställningen till att använda det orala levande vaccinet förändrats på grund av risken för VAPP och cVDPV, och allt fler har valt att övergå till det inaktiverade vaccinet [7,10].

WHO:s utrotningsstrategi baseras på identifiering av alla som insjuknar med paralytisk polio genom undersökning av fall med slappa pareser och analys av miljöprov (avloppsvatten) för förekomst av poliovirus. I de länder där polio upptäckts utförs snabbt storska-

liga vaccinationskampanjer utöver det generella vaccineringsprogrammet. År 2006 fanns inhemsk smitta (endemisk polio) kvar i endast fyra länder [2], Indien, Pakistan, Afghanistan och Nigeria. År 2014 certifierades Indien som poliofritt [11]. Denna stora framgång följdes av ännu ett framsteg 2015 då Nigeria under två års tid hade varit fritt från polio.

Bakslag i Nigeria

Under sommaren 2016 upptäcktes dock fall av polio på nytt i Nigeria [12]. I nordöstra hörnet av Nigeria med gräns mot sjön Tchad finns ett större konfliktområde där den militanta islamistgruppen Boko Haram har etablerat sig. Detta har under de senaste åren resulterat i en regional humanitär kris med underminering av infrastrukturen för hälso- och sjukvården, vilket lett till uteblivna vaccinationer, mässlingsepidemier och stora problem med undernäring. I detta område rapporterades ett polioutbrott med två fall i augusti 2016 följt av ytterligare två fall. I samband med utökad övervakning har även cVDPV av typ 2 virus påvisats. Hälsoministern i Nigeria har tillsammans med regeringarna i grannländerna förklarat att det föreligger en katastrofsituation. Kraftfulla insatser görs i området med förstärkt sjukdomsövervakning och i en första omgång har en miljon barn vaccinerats mot polio. Ytterligare upprepade kampanjer med mål att genomföra 41 miljoner vaccinationer av barn under 5 år startades hösten 2016 i de berörda länderna med stöd från WHO.

Sista utposten?

I maj 2014 deklarerade WHO i enlighet med Internationella hälsoreglementet (IHR) att poliosituationen utgör ett internationellt hot mot människors hälsa [13]. Detta på grund av transmission av polio från de få kvarvarande endemiska länderna som ledde till utbrott och ökad poliospridning i tidigare icke-endemiska länder under 2013–2014. Tillfälliga rekommendationer om vaccination riktade till drabbade länder utfärdades och har uppdaterats av WHO:s expertkommitté var tredje månad, senast i augusti 2017. Spridning av poliovirus har minskat betydligt under de senaste två åren, men WHO:s klassifikation av den internationella poliosituationen kvarstår och de temporära rekommendationerna fortsätter att gälla.

Fokus ligger på Pakistan och Afghanistan, där satsningarna för polioutrotning har bjudit speciella utmaningar [14]. Det finns tre landområden med aktiv poliotransmission som länkar samman reservoarer av virus på båda sidor om gränsen mellan länderna. Ett område om 1,5 km² i östra Afghanistan med 1 000 invånare stod för en femtedel av världens alla nyinsjuknade i paralytisk polio under 2016. Detta område har inte kunnat nås av vaccinatorer de senaste fyra åren. Situationen förbättrades under 2016 med en ökad tillgänglighet till vaccinationer i svårnåbara områden, förbättrad koordination av insatser mellan länderna och en minskning av antal poliofall. Det finns dock starka krafter som av olika politiska eller religiösa skäl vill förhindra försöken att stoppa poliospridningen, och många hjälparbetare har fått sätta livet till. Konfliktsituationen i gränsområdet och ryktesspridning med desinformation om vaccinet gör inte WHO:s insatser lättare. Samtidigt är organisationen med alla

samarbetspartner nu så nära målet att man inte kommer att släppa taget.

Förändring av vaccinpolicy

I WHO:s strategiska plan för en poliofri värld ingår som ett första steg i utfasningen av OPV att ta bort typ 2-stammen från det levande vaccinet, då denna typ inte identifierats sedan 1999, medan samtidigt 90 procent av poliofall orsakade av cVDPV är associerade med OPV typ 2. Ett globalt och synkroniserat skifte av OPV genomfördes under de två sista veckorna i april 2016 då samtliga 155 länder som fortsatt immunisera med OPV övergick från att använda ett trivalent (tOPV) till ett bivalent vaccin (bOPV) innehållande endast stammar av typ 1 och typ 3 [6]. Detta skifte av vaccin är en milstolpe och till sin omfattning och sitt tempo unikt i globalt samarbete.

Bytet till bivalent OPV är ett avgörande steg i den slutfas i utrotningen av polio som WHO planerat sedan flera år tillbaka. Till detta kommer att alla länder som genomfört bytet också ska införa minst en dos inaktiverat poliovaccin [6]. Detta för att säkerställa skydd mot poliovirus typ 2 när det bivalenta OPV införs. En dos IPV till tidigare OPV-vaccinerade barn har visats förstärka det lokala immunsvaret i tarmen mot polio [15]. Sedan 2013 har minst en dos IPV införts i 105 av de 126 länder som tidigare använde endast levande poliovaccin. 46 av WHO:s 194 medlemsländer har redan tidigare övergått till användning av enbart inaktiverade poliovacciner [10]. I denna situation har en allvarlig brist av IPV uppkommit, varför introduktionen fördröjts i 21 länder. WHO rekommenderar därför i dosbesparande syfte att fraktionerade doser av IPV ges intradermalt i stället för i fulldos intramuskulärt tills den globala tillgången av inaktiverat vaccin är tillräcklig [16].

Nästa stora steg i förändringen av vaccinpolicy är att helt sluta använda levande poliovaccin. För vaccinproducenterna är denna dramatiska förändring i tillverkning av poliovaccin en stor utmaning. WHO:s arbetsgrupp för polio kommer under 2017 att utarbeta detaljerade riktlinjer för vilka vaccinationsprogram och scheman som kan rekommenderas för IPV i de länder som tidigare använt OPV. En kategorisk övergång till IPV planeras ske tre år efter att det sista fallet med vildvirus påvisats.

Medlen för utrotningskampanjen kommer från många olika håll. GPEI omfattar, utöver WHO, Unicef, Rotary International, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) och Bill and Melinda Gates Foundation. Skulle programmet försenas ett år behövs ytterligare resurser i storleksordningen 1,5 miljarder dollar. Det ställs stora krav på solidaritet hos anslagsgivarna.

Vad följer när polio har utrotats?

Parallellt med utrotningen av klinisk polio har WHO lagt stor vikt vid hantering av provmaterial med infektiöst poliovirus inklusive vaccinstammar, som finns förvarat vid olika laboratorier runt om i världen. En viktig del av slutspelsstrategin är därför WHO:s handlingsplan GAPIII (Third Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk), som syftar till en säkrad inneslutning av poliovirus [17]. Strategin är att begränsa antalet laboratorier som arbetar med

poliovirus eller förvarar provmaterial som kan innehålla poliovirus och samtidigt destruera allt poliovirusinnehållande material för att eliminera risken för ett återinförande av polioviruset i omvärlden. Planen består av tre successiva faser med initialt fokus på poliovirus typ 2-material. Den sista fasen med inneslutning av alla 3 poliovirusstyper startar när inga fall av polio har påvisats under en treårsperiod.

I takt med att milstolparna i utrotningen uppnås är det viktigt att säkra de funktioner som behövs för att upprätthålla en poliofri värld och samtidigt se till att frigjorda resurser tas tillvara. Detta uppföljningsmål i WHO:s polioplan ska säkra att vunna erfarenheter av polioarbetet, tillgångar och infrastruktur överförs och kommer till nytta i andra program/initiativ för barns hälsa (Figur 2) [3]. I det globala arbetet med eliminering av mässling och röda hund har erfarenheter från polioarbetet redan tillämpats, vilket i framtiden kan förstärkas.

Slutmålet är, liksom i fallet med smittkoppor, att upphöra med allmän vaccination mot polio. Världens länder bör dock enligt WHO fortsätta vaccinera med det inaktiverade vaccinet under minst 5 till 10 år efter att man slutat använda OPV för att säkerställa att vildtypsvirus och vaccinderiverade stammar verkligen är utrotade och inte återetablerar sig.

Kommer det sista fallet att inträffa under 2017?

Vid tidpunkten för utarbetning av denna artikel har 37 poliofall orsakade av vilt poliovirus (typ 1) och 5 fall orsakade av cirkulerande vaccinderiverade virus inträffat under 2016, vilket är rekordlåg. År 2015 var motsvarande siffror 74 respektive 32. Utan tvekan går utvecklingen i rätt riktning, men man kan förvänta sig att de sista fallen blir extra svåra att komma åt då synnerligen komplicerade omständigheter gäller i både Pakistan, Afghanistan och Nigeria. Samtidigt ska påpekas att man nu efter 30 års arbete är i en situation då man kan rikta nästan alla insatser på ett fåtal utvalda miljöer. Vår bedömning, baserad på en försiktig optimism, är att tidsmålet med det sista fallet av polio kan nås 2017 och att man måste förskjuta slut-

spelsplanen till 2020 för att då kunna fastställa global polioutrotning.

Avslutningsvis tål att påminnas om att polio i industriländerna under första hälften av 1900-talet var en av de sjukdomar som spred mest skräck i samhället. Genom effektiv vaccination i dessa länder förpassades polio till historien. Det är inte mer än rätt att detta snart kommer att gälla alla länder i världen.

ADDENDUM

Under de första sex månaderna av 2017 har 10 fall av paralytisk polio typ 1 rapporterats, 6 fall i Afghanistan och 4 fall i Pakistan (30 augusti 2017). Utrotningsinsatser med vaccination och förstärkt övervakning fokuserar på dessa två länder. Dessutom startade en synkroniserad massvaccinationskampanj mot polio i 13 länder i västra och centrala Afrika, inkluderande Nigeria, Tchad, Kamerun, Mali och Niger i sista veckan i mars 2017. Över 190 000 vaccinatörer har som mål att vaccinera 116 miljoner barn under kampanjens gång. Ett bakslag i kampen mot polio är utbrott av vaccinderiverad polio typ 2 (cVDPV2) i Demokratiska republiken Kongo (8 fall) och i Syrien (39 fall) under 2017. Genetiska analyser visar att virus cirkulerat i de drabbade områdena i Syrien under omkring två år, vilket tyder på att vaccinationstäckningen och immuniteten i befolkningen är låg. Att nå fram med vaccin till barn i konfliktområden är en stor utmaning på grund av det instabila säkerhetsläget. WHO planerar förstärkt övervakning och intensiva vaccinationskampanjer riktade till barn under 5 år med monovalent typ 2-vaccin (mOPV2) följt av IPV [18]. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Erling Norrby är ordförande, och Patrick Olin och Ingrid Uhnöo medlemmar, i den nationella övervakningskommittén för att till WHO certifiera att Sverige är fritt från polio. Mia Brytting, Katherina Zakikhany och Tiia Lepp svarar för uppföljning av det nationella vaccinationsprogrammet mot polio inom Folkhälsomyndigheten. Folkhälsomyndigheten är ackrediterat av WHO som nationellt poliolaboratorium i Sverige.

Citera som: *Läkartidningen. 2017;114:EPDT*

REFERENSER

1. Polio vaccines: WHO position paper - March 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;91(12):145-68.
2. Norrby E. Utrotningen av polio drar ut på tiden. *Läkartidningen.* 2007;104:1314-7.
3. Global Polio Eradication Initiative (GPEI). Polio eradication & endgame strategic plan 2013-2018. Geneva: World Health Organization; 2013. http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PE-ESP_EN_A4.pdf
4. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, et al. Poliovirus vaccine - live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 598-645.
5. Jorba J, Diop OM, Iber J, et al. Update on vaccine-derived polioviruses - worldwide January 2015-May 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;30:763-9.
6. Hampton LE, Farrell M, Ramirez-Gonzales A, et al. Cessation of use of trivalent polio vaccine and introduction of inactivated poliovirus vaccine worldwide, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;91(36-37):421-32.
7. WHO. Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003;78(28):241-52.
8. Böttiger M. Experiences of vaccination with inactivated poliovirus vaccine in Sweden. *Dev Biol Stand.* 1981;47:227-32.
9. World Health Organization (WHO). Executive board 140th session. 21 nov 2016. Poliomyelitis. Report by the Secretariat. http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/EB140_13-en.pdf
10. Bandyopadhyay AS, Garon J, Seib K, et al. Polio vaccination: past, present and future. *Future Microbiol.* 2015;10(5):791-808.
11. South-East Asia Regional Certification Commission for Polio Eradication (SEA-RCCPE). Report of the Seventh Meeting, SEARO, New Delhi, 26-27 March 2014. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South East Asia; 2014. http://www.searo.who.int/entity/immunization/documents/sea_rccpe_2014.pdf?ua=
12. Nnadi C, Damisa E, Waziri N, et al. Continued endemic wild poliovirus transmission in security-compromised areas - Nigeria 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(8):89-96.
13. World Health Organization. WHO statement on the meeting of the international health regulations emergency committee concerning the international spread of wild poliovirus [pressmeddelande]. 5 maj 2014 [citerat 23 maj 2014]. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>
14. Independent Monitoring Board of the Global Polio Eradication Initiative. Thirteenth report: August 2016. http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/14IMB_Report_EN.pdf
15. John J, Giri S, Karthikeyan AS, et al. Effect of a single inactivated poliovirus vaccine dose on intestinal immunity against poliovirus in children previously given oral vaccine: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9953):1505-12.
16. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2016 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;91(48):567-9.
17. GAPIII. Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use. Geneva: World Health Organization; 2014.
18. World Health Organization (WHO). Syria cVDPV2 outbreak. Situation report. 27 aug 2017. Report #11. http://www.emro.who.int/images/stories/syria/WHO_UNICEF_Situation_Report_11_cVDPV2_outbreak_Syria_22.8.17.3.pdf

SUMMARY

Polio close to eradication

The WHO Global Polio Eradication Initiative has been highly successful. With a dramatic decrease in polio since it started in 1988, the number of globally reported cases reached a record low of 37 in 2016.

This article describes the WHO Endgame Strategic Plan including milestones that have been reached and challenges that have to be overcome in order to reach the goal of polio eradication by 2020.

Efforts to strengthen immunizations systems and to detect and interrupt polio virus transmission focus on the three remaining endemic countries, namely Pakistan, Afghanistan and Nigeria. In 2016 the WHO took the first step to withdraw the oral polio vaccine (OPV) by globally shifting from trivalent to bivalent OPV. The role of the inactivated vaccine (IPV) in the final phase of eradication and in the post-eradication situation is also considered. Certification of eradication and containment of all polio virus by the end of 2020 is a key objective. Legacy planning includes mainstreaming polio functions into ongoing public health programmes.