



Epidemiologisches Bulletin

20. Juni 2016 / Nr. 24

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Laborcontainment von Polioviren:

Der WHO Global Action Plan zur Polioeradikation und Konsequenzen für die Labore in Deutschland

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-039

Die 1988 gestartete Globale Polioeradikationsinitiative (GPEI) war ihrem Ziel noch nie so nah: Mit weltweit nur 74 registrierten Poliofällen konnte 2015 ein historisches Tief verzeichnet werden (zum Vergleich: 1988 ca. 350.000 Fälle). Vier von sechs Regionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind bereits poliofrei zertifiziert, die Region Afrika könnte im nächsten Jahr hinzukommen. Insbesondere aufgrund beispielloser Impfkampagnen ist die Poliomyelitis (Polio) aktuell nur noch in Afghanistan und Pakistan endemisch, in diesem Jahr wurden bislang nur 16 Poliofälle aus diesen beiden Ländern an die WHO gemeldet (Stand: 7.6.2016). Damit wächst die Hoffnung, dass die globale Eradikation der Poliomyelitis in den nächsten Jahren erreicht wird. Für die Endphase hat die WHO einen Strategieplan für den Zeitraum 2013–2018 erarbeitet.¹ Wesentliche Punkte sind (1) die Beendigung der Übertragung von Poliowildviren (WPV), (2) die Einstellung der Verwendung des oralen Polioimpfstoffes (OPV, Lebendimpfstoff) zur Verhinderung sowohl Vakzine-assoziiertes paralytischer Poliomyelitis (VAPP) als auch von Ausbrüchen durch zirkulierende Vakzine-abgeleitete Polioviren (cVDPV) sowie (3) die Einführung des Laborcontainments für Polioviren, welches alle notwendigen Maßnahmen zur sicheren Nutzung und Lagerung von Polioviren in mikrobiologischen und anderen Laboren beinhaltet. Im Mai 2015 bekräftigte die Weltgesundheitsversammlung (WHA) mit der Resolution WHA 68.3 noch einmal die dringende Umsetzung des Strategieplans.

Der WHO Global Action Plan (GAPIII)

Im fortgeschrittenen Eradikationsprozess muss das Risiko einer unbeabsichtigten oder absichtlichen Freisetzung von Polioviren aus Laborbeständen minimiert werden. Eine solche Freisetzung stellt nach der Eradikation der WPV und der darauffolgenden schrittweisen Einstellung der OPV-Impfung zukünftig die einzige potenzielle Infektionsquelle dar. Die WHO fordert daher alle Mitgliedsstaaten auf, die Anzahl der nationalen **Labore, die weiterhin gezielt mit Polioviren** arbeiten dürfen bzw. müssen, sinnvoll zu begrenzen. Weltweit sollen nicht mehr als 20 dieser *poliovirus essential facilities* (PEF) etabliert werden. Diese wenigen PEF üben wichtige Funktionen aus, wie die Impfstoffherstellung, Vakzine-Qualitätssicherung, Herstellung von diagnostischen Reagenzien sowie eine die Eradikation unterstützende Poliovirus-Forschung. Jede Einrichtung, die künftig mit Polioviren arbeiten will bzw. diese lagert, muss dies von der zuständigen nationalen Behörde genehmigen lassen und in einem Auditverfahren von der WHO akkreditiert werden.

Die Anforderungen an diese Labore wurden im WHO *Global Action Plan III* (GAPIII) festgelegt und beinhalten neben einer individuellen und umfassenden Risikobewertung und Angaben zur spezifischen Laborausstattung (z. B. Sicherheitswerkbänke der Klasse III, Schleusenduschen, Videoüberwachung in

Diese Woche 24/2016

Laborcontainment von Polioviren: Der WHO Global Action Plan zur Polioeradikation und Konsequenzen für die Labore in Deutschland

Urethritis-Fälle durch Meningokokken bei heterosexuellen Männern nach oralem Sex in zwei US-Bundesstaaten

Hinweis auf Veranstaltungen

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
21. Woche 2016



den Containment-Räumen, gesicherte Dekontamination des Abwassers) auch Biosafety- und Biosecurity-Aspekte.^{2,3} Dabei werden vor allem die drei Eckpfeiler betont: (1) eine den Sicherheitsanforderungen entsprechende Ausstattung, hohe fachliche und technische Expertise des Personals, regelmäßige Impfung des Personals und dessen Kontaktpersonen, vorliegende Notfallpläne im Falle einer Freisetzung, (2) ausreichend hohe, belegbare Impfquoten (> 90 %) der gesamten anwohnenden Bevölkerung und (3) diejenigen PEF-Standorte, die nach globaler Polioeradikation noch mit WPV arbeiten, sollten im Einzugsgebiet eines Klärwerkes mit geeigneten Abwasseraufbereitungsverfahren lokalisiert sein, um im Falle einer unbeabsichtigten Freisetzung die Konsequenzen zu minimieren.

Der **Nachweis von Polioviren** kann weiterhin in sogenannten *non-essential-facilities* erfolgen, wenn sichergestellt ist, dass auch diese Labore über ein etabliertes Risikomanagementsystem verfügen und das Poliovirus-enhaltende Material direkt nach Abschluss der Primäragnostik vernichtet wird. Das geforderte Risikomanagementsystem basiert auf der Grundlage der internationalen Richtlinien der CWA15793 (*Comité Européen de Normalisation-workshop-agreement*; CWA).⁴

Neben bekanntem Poliovirus-haltigen Material stellt auch **potenziell Poliovirus-enhaltendes Material** eine Infektionsquelle dar bzw. kann zu einer unbeabsichtigten Freisetzung von Polioviren aus dem Labor führen. Hierbei handelt es sich vor allem um Stuhl- oder respiratorische Proben (bzw. daraus resultierende Zellkulturüberstände o.ä.), die aus geografischen Regionen bzw. Zeiten stammen, in denen WPV/VDPV zirkulierten bzw. OPV geimpft wurde. Eine Lagerung dieser Materialien unter nicht-Containment-Bedingungen soll zukünftig nicht mehr zulässig sein. Eine abschließende Empfehlung, wie z. B. mit großen Probenmengen, die unter anderen Fragestellungen angelegt wurden, verfahren werden soll, wird im Moment noch von der WHO ausgearbeitet.

Der GAPIII sieht drei Hauptphasen vor:

- ▶ Phase I: **nationale Bestandsaufnahme** aller Einrichtungen, die Polioviren handhaben oder lagern (einschließlich VDPV und potenziell infektiösem Material) und darauf basierend die Erstellung bzw. Vervollständigung eines Nationalen Registers; **Vernichtung von WPV-Typ-2-Material** bzw. Vorbereitung auf das Containment (bis Ende 2015)
- ▶ Phase II: globale Umstellung vom trivalenten oralen Polioimpfstoff (tOPV) auf einen bivalenten oralen Polioimpfstoff ohne Typ-2-Komponente (bOPV) im April 2016 und damit verbunden die **Einstellung der Verwendung von Polioimpfviren Typ 2 (OPV2/Sabin2)** außerhalb von PEF innerhalb von drei Monaten (d. h. zum 1. August 2016)
- ▶ Phase III: soll vor der Zertifizierung der globalen Eradikation aller WPV beginnen und wird zunächst ein **endgültiges Containment** aller WPV und nach dem Ausstieg aus der generellen Verwendung von OPV auch aller Polioimpfviren beinhalten

Aktuell befinden wir uns in der Containment-Phase-II. Die weltweite Umstellung von tOPV auf bOPV ist im April 2016 erfolgt (s. dazu auch *Epid Bull* 16/2016)⁵, wie vom Strategischen Beirat für Immunisierungsfragen (SAGE) im Oktober 2015 beschlossen. Damit entfällt die OPV2-Komponente im Impfstoff, die über 90 % der cVDPV-Fälle verursacht hat. Der tOPV-Impfstoff darf nicht mehr eingesetzt und Bestände müssen vernichtet werden. Insgesamt haben 155 noch tOPV-impfende Länder ihre nationalen Impfschemata umgestellt, ein wichtiger globaler Erfolg. Voraussetzung dafür war die weltweite Eradikation des WPV Typ 2, die im September 2015 durch die Globale Kommission für die Zertifizierung der Polioeradikation erklärt wurde,⁶ und die Einführung von mindestens einer Dosis des inaktivierten Polioimpfstoffes (IPV), der alle Poliovirus-Typen enthält. Bis Ende 2015 haben weltweit 120 Länder IPV in ihre Routineimpfprogramme aufgenommen. Viele Länder, auch Deutschland, setzen bereits ausschließlich IPV ein.

Die Umsetzung des Laborcontainments in Deutschland

Deutschland ist 1997 der GPEI beigetreten und hat sich damit gegenüber der WHO verpflichtet, alle Maßnahmen zur Erreichung und Erhaltung der Poliofreiheit zu unterstützen. Das Containment von Polioviren und potenziell infektiösem Material ist eine Pflichtaufgabe der WHO zur Anerkennung Deutschlands als poliofreies Land. Beginnend im Jahr 2001 wurde in Deutschland ein bundesweites Register von Laboren erstellt, die entweder mit WPV arbeiten oder die biologisches Material lagern, das WPV enthält oder enthalten könnte.

Dafür wurde ein nach Leitlinien der WHO gestalteter Fragebogen an über 3.500 Labore in Deutschland versandt. Insgesamt hatten 54 Labore angegeben, WPV bzw. potenziell WPV-infiziertes Material zu besitzen. Davon haben 29 Labore diese Materialien bis zum Jahresende 2004 vernichtet. Die restlichen 25 Labore wollten das Material zunächst behalten und haben sich verpflichtet, dieses unter den entsprechenden Sicherheitsbedingungen zu lagern. Nach der letzten Aktualisierung der Angaben dieser Labore 2015/2016 werden im Nationalen Register noch acht Einrichtungen geführt, die jedoch keine WPV Typ 2 mehr haben.

Da diese Angaben freiwillig waren, Polioimpfviren in der ersten Erhebung nicht erfragt wurden, sich die Arbeitsgebiete einzelner Labore seit 2001 verändert haben können und neu dazugekommene Labore bisher nicht aufgenommen wurden, ist eine neue Erfassung aller in Frage kommenden Einrichtungen in Deutschland auf Grundlage verpflichtender Auskünfte notwendig. Dafür ist derzeit eine gesetzliche Regelung in Vorbereitung.

Konsequenzen für die Labore in Deutschland

Für Tätigkeiten mit Polioviren gelten in Deutschland die Vorgaben nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) und der Biostoffverordnung einschließlich den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 100, 462 und dem ABAS-Beschluss 605 (ABAS; Ausschuss für Biologische

Arbeitsstoffe). Danach ist derzeit für das Arbeiten mit Polioviren die Biosicherheitsstufe BSL-2/Polio ausreichend. Allerdings werden nach **ABAS-Beschluss 605 (2002)**⁷ die geforderten Biosicherheitsstufen entsprechend den Fortschritten der globalen Polioeradikation schrittweise bis auf BSL-3/Polio (für Polioimpfviren) bzw. BSL-4 (für Poliowildviren) zum Zeitpunkt der weltweiten Einstellung der OPV-Impfung angehoben werden. Diese bestehenden Vorschriften enthalten schon jetzt grundlegende Maßnahmen, wie sie auch im GAPIII gefordert werden. So sind nicht benötigte Poliovirus-Materialien zu vernichten (**Minimierungsgebot**) und die Verwendung von WPV nach Möglichkeit einzustellen und durch andere Viren zu ersetzen (**Substitutionsgebot**). Es gelten Aufzeichnungspflichten, Zugangsbeschränkungen, Lagerungs- und Inaktivierungs-/Entsorgungsvorschriften sowie das Impfangebot für alle Beschäftigten, die mit Polioviren arbeiten.

Für die Umsetzung des GAPIII ergeben sich in Deutschland zusätzlich folgende Punkte:

- ▶ Jeweils drei Monate nach offizieller Deklaration der Eradikation eines Poliotyps durch die WHO müssen die Arbeiten mit diesem Typ eingestellt werden. Dies bedeutet, dass alle nicht als PEF zertifizierten Einrichtungen **seit Ende 2015** nicht mehr mit WPV Typ 2 arbeiten oder diese lagern dürfen. Diese Materialien müssen vernichtet oder ggf. an eine PEF überführt werden. Letzteres gilt allerdings nur für Materialien von besonderem Interesse (z. B. letzte cVDPV). Welche Einrichtungen PEF werden, wird derzeit bei der WHO zusammengestellt. In Europa ist u. a. das Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in Bilthoven (Niederlande) im Gespräch.
- ▶ Infolge der weltweiten Umstellung von tOPV auf bOPV darf ab dem 1. August 2016 außerhalb von PEF auch nicht mehr mit Polioimpfviren Typ 2 gearbeitet werden.
- ▶ **Ab voraussichtlich 2019 wird das Containment auf PV Typ 1 und 3 ausgeweitet.** Es gibt derzeit aber noch keine weitergehenden Vorschriften für den Umgang mit PV Typ 1 und 3.

Daraus ergeben sich (zunächst für PV Typ 2) weitreichende Konsequenzen für Arbeiten/Tätigkeiten im Labor, u. a.:

- ▶ Wegfall in Ringversuchen (bereits seit 1. April 2016)
- ▶ keine Verwendung in Zellsensitivitätstestungen
- ▶ kein Einsatz im Neutralisationstest (NT nur noch für Polio 1 und 3)
- ▶ keine Verwendung in der Desinfektionsmittelprüfung

An alternativen Lösungen wird derzeit auf nationaler und internationaler Ebene intensiv gearbeitet.

Eine große Herausforderung stellt die Identifizierung und Gefährdungsbeurteilung von potenziell Polio-infiziertem Material dar. Es ist daher unbedingt zu beachten, dass das Containment auch diese Proben einschließt. **Die Anlage zum ABAS 605 sowie die Anhänge 1 und 2 des GAPIII enthalten Checklisten und Definitionen, anhand derer geprüft werden kann, ob WPV, VDPV, Polioimpfviren oder poten-**

ziell mit Polioviren infizierte Materialien vorhanden sind. Dazu zählen insbesondere Stuhlproben, Rachenabstriche und Abwasserproben aus der Zeit, in der im Herkunftsland Polio noch endemisch war oder Ausbrüche auftraten. Dabei muss die Probe nicht explizit auf Polio untersucht worden sein. Angesprochen sind hier insbesondere alle Labore, die Untersuchungen auf Entero-, Rhino-, Rota- oder Noroviren bzw. andere gastrointestinale Erreger (Bakterien, Pilze, Parasiten) durchgeführt haben, aber auch nicht-infektiologisch arbeitende Labore können Materialien besitzen, die für das Containment relevant sind. So müssen beispielsweise entsprechende Proben aus Deutschland, die vor 1990 gesammelt worden sind, als potenziell WPV-infiziert betrachtet werden. Für alle anderen Länder wurde von der WHO eine Liste mit den letzten autochthonen Poliofällen erstellt. Diese kann bei Bedarf am Robert Koch-Institut (RKI) abgerufen werden. **Materialsammlungen sollten unter diesem Gesichtspunkt gesichtet und zutreffendes oder unbekanntes/unklares Material vernichtet werden.** Vor allem in wissenschaftlich orientierten Instituten mit wechselnden Forschungsprojekten, häufigem Austausch des Forschungspersonals und einer Strukturierung in mehrere Arbeitsgruppen besteht die Gefahr, dass (älteres) Probenmaterial für später geplante Untersuchungen zunächst nur gelagert worden ist und die Aufarbeitung noch aussteht. Die Kontrolle der Materialsammlungen sollte als Gelegenheit genutzt werden, den Nutzen einer weiteren Lagerung solchen Materials kritisch zu hinterfragen.

Fazit

Deutschland hat sich mit dem Beitritt zur GPEI verpflichtet, die entsprechenden Empfehlungen der WHO durch geeignete Maßnahmen national umzusetzen. Dazu gehören auch die Vorgaben zum Containment von Polioviren, niedergelegt im *Global Action Plan* der WHO (GAPIII). Nach diesem sind bereits jetzt Tätigkeiten mit Poliowildvirus Typ 2 und ab August 2016 auch Polioimpfvirus Typ 2 außerhalb sogenannter *poliovirus essential facilities* (PEF) unzulässig. Diese Materialien müssen vernichtet oder ggf. an eine PEF überführt werden. In Abhängigkeit von den Fortschritten der globalen Polioeradikation wird das Containment auch auf die Polioviren (einschließlich Polioimpfviren) Typ 1 und 3 ausgeweitet werden (geplant ist 2019). Vor diesem Hintergrund empfehlen wir, nicht benötigte Poliovirus-Materialien zu vernichten und über mögliche alternative Modellviren für Forschungsfragen nachzudenken (z. B. andere, auch nicht-humane Enteroviren). Die Schaffung einer weiteren gesetzlichen Grundlage und gesetzlichen Verankerung des Containmentverfahrens in Deutschland ist in Vorbereitung.

Die globale Polioeradikation ist ohne das Laborcontainment nicht erreichbar. Dabei sind viele Detailfragen zur Umsetzung der Maßnahmen noch offen. Der GAPIII ist ein Dokument, das an neue Entwicklungen und Erkenntnisse angepasst werden wird. Die Umsetzung dessen wird uns die nächsten Jahre beschäftigen und bedarf der Unterstützung aller Beteiligten.

Literatur

1. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013–2018. www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEE-SP_EN_US.pdf
2. WHO Global Action Plan for poliovirus containment (GAPIII). www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/PostEradication/GAPIII_2014.pdf
3. Previsani N, Tangermann RH, Tallis G, Jafari HS: World Health Organization Guidelines for Containment of Poliovirus Following Type-Specific Polio Eradication-Worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:913–917. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6433a5.htm
4. European Committee for Standardization (CEN): CEN Workshop Agreement CWA15793. Laboratory biorisk management. Brussels: CEN 2011 (www.uab.cat/doc/CWA15793_2011, accessed 19 June 2015)
5. Diedrich S (RKI): Weltweite synchronisierte Umstellung der Polio-Impfstrategie, *Epid Bull* 16;139:2016. DOI 10.17886/EpiBull-2016-028
6. Deklaration der Globalen Kommission für die Zertifizierung der Polioeradikation zur globalen Eradikation des Poliowildvirus Typ 2, September 2015. www.polioeradication.org/mediaroom/newsstories/Global-eradication-of-wild-poliovirus-type-2-verified/tabid/526/news/1289/Default.aspx
7. www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/Beschluss-605.html

Für diesen Bericht bedanken wir uns bei Dr. Katrin Neubauer und Dr. Sabine Diedrich (RKI; FG 15). Als **Ansprechpartnerin** steht Dr. Diedrich (DiedrichS@rki.de) zur Verfügung.

Urethritis-Fälle durch Meningokokken bei heterosexuellen Männern nach oralem Sex in zwei US-Bundesstaaten

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-040

Die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹ berichten über einen Anstieg von Urethritis bei Männern durch *Neisseria meningitidis* (*Nm*) an zwei Sentinelkliniken für sexuell übertragene Erkrankungen (STD) in Oakland County, Michigan und Columbus, Ohio. An den Kliniken werden Urethral-Abstriche von Männern mittels Gramfärbung und Kultur sowie Urin mittels Nukleinsäure-Amplifikationstestung (NAAT) untersucht. Bei Vorliegen gramnegativer intrazellulärer Diplokokken in der Gramfärbung zusammen mit einem Wachstum von Oxidase-positiven bakteriellen Kolonien auf modifiziertem Thayer-Martin-Medium und negativem Urin NAAT für Gonokokken (*Ng*) wird eine *Nm*-Urethritis angenommen. In Columbus traten 2014 noch keine derartigen Fälle auf, von Januar bis September 2015 jedoch 52 Fälle. In Oakland County waren 2013 zwei, 2014 acht und 2015 15 derartige Fälle diagnostiziert worden. Von den 52 Fällen aus Columbus hatten 10 eine Ko-Infektion mit *Chlamydia trachomatis*. Die *Nm*-Isolate wurden am CDC untersucht. Alle 52 Isolate aus Columbus waren nicht serogruppierbar – hatten also keine Polysaccharidkapsel. Diese ist der wichtigste Virulenzfaktor für die Entstehung invasiver Meningokokken-Infektionen (IME). Die Isolate gehörten zudem nach der Multilocus-Sequenz-typisierung (MLST) dem Sequenztyp (ST)-11 des klonalen Komplex (cc) 11 an. Von den 12 untersuchten Isolaten aus Oakland County hatten 11 ein identisches Profil. ST-11 (cc11)-Stämme sind am häufigsten mit der Serogruppe C (MenC) assoziiert – derartige MenC-Stämme sind mit besonders schweren invasiven Infektionen assoziiert.²

Von den Patienten, die im Median 29 Jahre alt waren (IQR: 18–47 Jahre), waren alle bis auf einen heterosexuell und 97% hatten eine symptomatische Urethritis. Alle außer einem gaben an, oralen Sex gehabt zu haben. Ferner gab ein hoher Anteil der Patienten an, mindestens zwei Sex-

partner in den vorangegangenen 90 Tagen gehabt (84% in Columbus und 56% in Oakland County) sowie Party-Drogen konsumiert zu haben (38% bzw. 67%). Nur ein Mann gab eine HIV-Infektion an. Basierend auf den Ergebnissen der Gramfärbung hatten 90% der Patienten eine Therapie für eine *Ng*-Infektion mit einer einmaligen Dosis von 250 mg Ceftriaxon i. m. und 1 g Azithromycin oral erhalten. Es wird davon ausgegangen, dass diese Therapie auch eine *Nm*-Urethritis effektiv behandelt.

Durch diesen Beitrag mit Hinweis auf einen Ausbruch von Urethritis-Fällen durch Meningokokken bei Männern, die eine STD-Klinik aufsuchen, möchten wir das Bewusstsein für ein mögliches Auftreten derartiger Infektionen auch in Deutschland erhöhen.

Durch *Nm* verursachte Urethritiden nach orogenitalem Sex sind in der Literatur wiederholt beschrieben worden, allerdings handelte es sich meist um bekapselte Meningokokken.³⁻⁷ Es sei in diesem Zusammenhang auch daran erinnert, dass es in den Jahren 2012–2013 zu einem Ausbruch von invasiven MenC-Erkrankungen bei homosexuellen Männern (MSM) in Berlin mit mehreren Todesfällen kam.⁸ Nachfolgende Untersuchungen zeigten eine deutlich erhöhte Prävalenz von MenC-, nicht aber von MenB-Erkrankungsfällen bei MSM in Deutschland im Zeitraum 2012–2013. Die MenC-Isolate der Erkrankten gehörten wie die oben beschriebenen Urethritis-Isolate ebenfalls dem ST-11 (cc11) an. Bei den verantwortlichen Stämmen, die auch zu einem IME-Ausbruch bei MSM in Frankreich führten, wurde zudem die Expression einer Nitritreduktase nachgewiesen.⁹ Diese ermöglichte einen anaeroben Stoffwechsel, der für das Überleben in der Urethra – und damit für sexuelle Übertragungen vorteilhaft sein könnte. Ob die für die oben beschriebenen Urethritis-Ausbrüche in den US ver-