

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des Poliovirus  
als Spender- oder Empfängerorganismus  
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

**Allgemeines**

Die Poliomyelitis ist eine seit langem bekannte Krankheit, deren Erreger im Jahr 1909 beschrieben und später als das Poliomyelitis-Virus (Poliovirus, PV) identifiziert wurde [1]. Da hauptsächlich Kinder unter fünf Jahren betroffen sind, wird die Poliomyelitis auch Kinderlähmung genannt.

Das Virus gehört zur Familie der *Picornaviridae* (Gattung *Enterovirus*). Aufgrund der großen Sequenzübereinstimmung mit anderen Viren der Spezies *Enterovirus C* sind die Polioviren seit dem Jahr 2017 dieser Spezies zugeordnet [2]. Bei PV handelt es sich um ein etwa 30 nm großes, unbehülltes Virus, dessen Genom aus einer positiv-orientierten, einzelsträngigen, linearen RNA besteht und etwa 7,4 kb umfasst [3]. Die RNA lässt sich in drei Bereiche unterteilen: (1) Eine 5' *non translated region* (NTR), an die kovalent das viral-kodierte *viral protein genome-linked* (VPg-Protein) gebunden ist, (2) ein offener Leserahmen, der für das 220 kDa umfassende virale Polyprotein, bestehend aus drei Regionen (P1 - Strukturproteine, P2 - und P3 - Nichtstrukturproteine), kodiert sowie (3) eine 3' NTR gefolgt von einer Polyadenylierung. Die 5' NTR ist 742 Nukleotide lang und weist eine komplexe Sekundärstruktur auf. Sie besitzt Funktionen für die RNA-Replikation und enthält auch die *internal ribosome entry site* (IRES) zur Initiation einer Cap-unabhängigen Translation. Das Virus repliziert im Zytoplasma der Wirtszelle [3]. Das ikosaedrische Kapsid des Poliovirus setzt sich aus den Kapsidproteinen VP1-4 zusammen. Auf der Virusoberfläche befinden sich zudem verschiedene neutralisierende Antigene (N-Ags), die eine Unterscheidung in drei PV-Serotypen ermöglichen: PV-1 (Mahoney), PV-2 (Lansing) und PV-3 (Leon) [3].

Das Poliovirus ist relativ umweltstabil und wird nur langsam durch gängige Desinfektionsmittel oder niedrige pH-Werte inaktiviert. In Abwasser und der Umwelt bleibt es über mehrere Wochen vermehrungsfähig [4-6]. Der natürliche Wirt ist der Mensch, wobei CD155 als Rezeptor dient. In sehr geringem Umfang können auch nicht-humane Primaten natürlicherweise infiziert werden. Verschiedene Affen können experimentell infiziert werden, wenn PV direkt in das zentrale Nervensystem (ZNS) eingebracht wird [3; 7; 8].

Nach der oralen Aufnahme repliziert PV in erster Linie im Nasopharynx, den Schleimhäuten des Verdauungssystems sowie in lymphatischem Gewebe (z. B. Peyer Plaques, Tonsillen). Die folgende Virämie verläuft zumeist symptomlos, bei 4 - 8 % der Infizierten kommt es zu grippeähnlichen Beschwerden und generellen Anzeichen einer viralen Infektion (Fieber, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, generelles Unwohlsein, Infektion der oberen Atemwege) [3]. Nur bei zirka 5 % der Infektionen befallen die Viren auch Zellen des ZNS und replizieren insbesondere in Motoneuronen [9]. 2 - 4 % der Betroffenen mit ZNS-Beteiligung entwickeln Symptome einer nicht-paralytischen, aseptischen Meningitis. Bei etwa 1 % kommt es zur paralytischen Poliomyelitis, dem Krankheitsbild der Kinderlähmung. Dieses geht mit Lähmungen der Extremitäten und im schlimmsten Fall des Zwerchfells einher. Durch die Immobilisierung der Atemmuskeln sterben 2 - 5 % der Kinder und 15 - 30 % der Erwachsenen [3]. Die Symptome bilden sich in Überlebenden im Laufe eines Jahres zurück, nicht selten bleiben jedoch Dauerschäden. Oft kommt es nach Jahren zum Post-Poliomyelitis-Syndrom [9].

Das Poliovirus ist hoch kontagiös und wird hauptsächlich fäkal-oral als Schmierinfektion übertragen. Während der primären Virusvermehrung in den Rachenepithelien ist auch eine aerogene Übertragung möglich [9]. Vor dem 20. Jahrhundert wurden praktisch alle Kleinkinder mit PV infiziert, waren aber durch die Antikörper der Mutter geschützt. Infolge der verbesserten Hygiene wurden Kinder ab dem 20. Jahrhundert zunehmend später infiziert, wenn kein Antikörperschutz durch die Mutter mehr vorlag. Es kam zu Epidemien [3]. 1955 wurde ein inaktivierter Polioimpfstoff (IPV, Salk, bestehend aus allen drei Wildtyp-Serotypen) zugelassen; 1960 eine trivalente Schluckimpfung (OPV, Sabin) aus attenuierten Polioviren [6]. Die OPV-Impfung verleiht im Gegensatz zu IPV auch eine gastrointestinale Immunität, die nicht nur die Erkrankung, sondern auch die Übertragung verhindert. Der Lebendimpfstoff OPV führte aber regelmäßig zum Auftreten von Impf-Poliomyelitis, d. h. durch Reversion wurden Impfstoff-abgeleitete Polioviren (cVDPV) generiert, die wieder neurovirulenter waren. Begründet liegt dies in der genetischen Instabilität der Attenuierung [6; 10]. Während die Therapie weiterhin ausschließlich symptomatisch erfolgt, wurde das Auftreten des PV mit den gut wirksamen Impfungen stark eingedämmt. Das Poliovirus wurde bisher der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich das Ziel der weitweiten PV-Eradikation gesetzt [11; 12]. Derzeit kommt PV-1 nur noch in Afghanistan, Nigeria und Pakistan vor. Seit 1999 wurden keine Infektionen mehr mit PV-2, seit 2012 keine mehr mit PV-3 verzeichnet. PV-2 wurde im Jahr 2015 durch die WHO für eradiziert erklärt. Aufgrund des Risikos der Entstehung von cVDPV, die zu Polio-Epidemien führen können, wird der attenuierte PV-2-Impfstamm seit 2016 weltweit nicht mehr standardmäßig als Lebendimpfstoff eingesetzt. In großen Teilen der Welt wurde komplett auf eine Impfung mit IPV umgestellt. Entsprechend liegt dort in der Bevölkerung zunehmend kein mukosaler Schutz mehr vor [11]. Um das Risiko einer unbeabsichtigten Freisetzung von PV aus Laborbeständen zu minimieren, entwickelte die WHO eine Strategie zum Laborcontainment, detailliert festgehalten im Globalen Aktionsplan III (GAPIII) [13]. So sind Tätigkeiten mit allen PV-2 (Impfviren und Wildviren) seit 2016 außerhalb zentraler Einrichtungen mit spezieller Zulassung, sogenannter *poliovirus essential facilities* (PEF), unzulässig. In Deutschland strebt kein Labor die Zulassung als PEF an [12].

Deutschland ist 1997 der *Global Polio Eradication Initiative* der WHO beigetreten und hat sich verpflichtet, alle Maßnahmen zur Erreichung und Erhaltung der Poliofreiheit zu unterstützen. In diesem Kontext wurde auch die Nationale Kommission für die Polioeradikation eingerichtet [14]. Im Juli 2017 erhielt das Polio-Laborcontainment mit der Novellierung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) in Deutschland eine gesetzliche Grundlage. Voraussichtlich im Jahr 2019 soll das Containment auf die PV-1 und -3 ausgeweitet werden [11]. Bezug nehmend auf den GAPIII der WHO ist eine EU-weite Hochstufung des PV-2 (Wildtyp- und Impfstämme) in die **Risikogruppe 3** geplant (Arbeitnehmerschutz-Richtlinie 2000/54/EG). Umgesetzt wurde die Hochstufung bereits in den Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 462 „Einstufungen von Viren in Risikogruppen“. PV-1 und -3 sind weiterhin der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

## Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV bleiben die Enterovirus C Isolate des Poliovirus Serotyp 1 und Serotyp 3 als Spender- und Empfängerorganismen für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet. Das Isolat des Poliovirus Serotyp 2 (Wildtyp- und Impfstämme) wird der **Risikogruppe 3** zugeordnet.

## Begründung

Die drei Serotypen des Poliomyelitis-Virus sind hoch infektiös und lösen in etwa 5 % der Infizierten schwere Symptome der aseptischen Meningitis oder der Poliomyelitis aus, was zu Lähmungen führt, bis hin zum Tod. Eine wirksame Impfung existiert. Seit dem Jahr 2015 gilt der Poliomyelitis-Virus Serotyp 2 als ausgerottet. Die Hochstufung dieses Serotyps in Risikogruppe 3 soll die Anzahl der Labore, die mit PV-2 arbeiten minimieren und gleichzeitig die

Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit PV-2 erhöhen, so dass das Risiko der unbeabsichtigten Freisetzung aus Laborbeständen minimiert und die Erhaltung der Poliofreiheit gesichert wird.

## Literatur

- 1 Landsteiner K & Popper E (1909). Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. Zeitschr. *Immunitätsforsch*, Orig. **2**:377-90.
- 2 Zell R et al. (2017). ICTV Virus Taxonomy Profile: Picornaviridae. *J Gen Virol* **98**:2421–2.
- 3 De Jesus NH (2007). Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Virology* **4**:70.
- 4 Koch F & Koch G (2012). *The Molecular Biology of Poliovirus*. Springer Verlag; Auflage: 1985 (6. Dezember 2012) S.31.
- 5 Tyler R et al. (1990). Virucidal activity of disinfectants: studies with the poliovirus. *Journal of Hospital Infection* **15**:339-45.
- 6 World Health Organization (2016) Polio vaccines: WHO position paper. *WHO Weekly Epidemiological Record* **12(91)**:145-68.
- 7 Dowdle, WR & Birmingham, ME (1997). The Biologic Principles of Poliovirus Eradication. *IID* **175** Suppl 1:286-92.
- 8 Nomoto A (2007). Molecular aspects of poliovirus pathogenesis. *Proc Jpn Acad Ser B* **83(8)**:266-75.
- 9 Robert Koch-Institut (2010). Bundesweite Enterovirus-Surveillance im Rahmen der Polioeradikation: Ergebnisse aus den ersten vier Projektjahren. *Epidemiologisches Bulletin* **Nr. 1**.:5–8.
- 10 Minor P (2009). Vaccine-derived poliovirus (VDPV): Impact on poliomyelitis eradication. *Vaccine* **27(20)**:2649-52.
- 11 Bahl S et al. (2018). Global Polio Eradication – Way Ahead. *Indian J Pediatr* **85(2)**:124–31.
- 12 Robert Koch-Institut (2018). Polio-RKI-Info\_07\_2018
- 13 World Health Organization (2015). WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use (GAPIII). WHO/POLIO/15.05
- 14 <https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Poliokommission/>