

**Aus dem Institut für Medizinische Biometrie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. K. Dietz**

**Stochastische Modellierung von Exitstrategien der
Poliomyelitis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Martina Krampol

aus Nürtingen

2007

Dekan:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Eichner
2. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Jahn

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

Vorwort

1. Einleitung	7
1.1 Die Kinderlähmung	7
1.1.1 Ätiologie	7
1.1.2 Historisches	9
1.1.3 Epidemiologie	9
1.1.4 Pathogenese	12
1.1.5 Klinische Erscheinungsformen	14
1.1.6 Komplikationen	17
1.1.7 Differentialdiagnosen	17
1.1.8 Diagnose	18
1.1.9 Das Post-Polio-Syndrom	18
1.2 Impfung	19
1.2.1 Der Totimpfstoff: IPV	19
1.2.2 Der Lebendimpfstoff: OPV	21
1.2.3 Gefahren des Lebendimpfstoffes	22
1.2.4 Aktuelle Impfmethode n	29
2. Methoden	35
2.1. Beschreibung des Simulators	35
2.2 Simulierte Impfstrategien	39
3. Ergebnisse	44
3.1 Neugeborenenimpfung	44
3.2 Impfung an Impftagen	46
3.3 Vergleich beider Impfmethode n.....	48
3.4 Vergleich zu Ausschleichzeiten von 0-3 Jahren	48
3.5 Gibt es „sichere“ Bereiche?	50
4. Diskussion	51
4.1 Vergleich der beiden Impfstrategien	52

4.2 Weitere wichtige Faktoren, die die Persistenz von Viren in Bevölkerungen beeinflussen	55
5. Zusammenfassung.....	58
6. Abbildungen und Tabellen	59
Anhang.....	61
A Modellierung von Infektionserkrankungen.....	62
A1 Kompartimentmodelle.....	62
A2 Modelle mit Impfung.....	64
A2.1 Einfaches Differentialgleichungssystem für die Impfung mit einem Totimpfstoff bei Geburt	65
A2.2 Beispiel für die Impfung mit dem Lebendimpfstoff bei Geburt	65
A3 Stochastisches Modell.....	66
A4 Kurze Beschreibung der wichtigsten Parameter	67
A4.1 ‚force of transmission‘, λ	67
A4.2 Basisreproduktionszahl R_0	68
C Ergebnisse der Simulationen	69
C1 Tabellen für die Ausschleichzeiten von 0-3 Jahre.....	69
C1.1 Neugeborenenimpfung	69
C1.2 Impfung an Impftagen	71
C2 Ergebnisse der Simulationen	73
C2.1 Neugeborenenimpfung	73
C2.2 Impfung an Impftagen	77
D Polioimpfungen in der BRD	80
Glossar	82
Literaturverzeichnis	83
Danksagung.....	95
Lebenslauf	96

Abkürzungen

AFP:	Acute Flaccid Paralysis
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
cVDPV:	circulating Vaccine Derived Polio Viruses
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
GPEI:	Global Polio Eradication Initiative
IgA:	Immunglobulin-A-Antikörper
IgG:	Immunglobulin-G-Antikörper
IPV:	Inactivated Polio Virus Vaccine
iVDPV:	immunodeficiency-associated Vaccine Derived Polio Viruses
MECACAR:	Eastern Mediterranean, Caucasus, Central Asian Republics
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
mOPV:	monovalenter OPV
mRNA:	messenger RNA (Boten-RNA)
NID:	National Immunization Day
OPV:	Oral Polio Virus Vaccine
PCR:	Polymerase-Chain-Reaction
R_0 :	Basisreproduktionszahl
RNA:	Ribonukleinsäure
slgA:	sekretorische IgA-Antikörper
SNID:	Sub-National Immunization Day
STIKO:	Ständige Impfkommission
tOPV:	trivalenter OPV
VDPV:	Vaccine-Derived Polio Viruses
VAPP:	Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis
WHA:	World Health Assembly
WHO:	World Health Organization
ZNS:	zentrales Nervensystem

Vorwort

Im Jahr 1988 startete die WHO ein Programm zur globalen Ausrottung der Kinderlähmung. Obwohl dessen ursprüngliches Ziel, nämlich die Eradikation bis zum Jahr 2000 nicht erreicht wurde, konnte die jährliche Anzahl der Poliofälle drastisch gesenkt werden: von geschätzten 350.000 Fällen (1988) auf 1382 gemeldete Fälle (2005) (WHO 2006a). Auch die Anzahl der endemischen Länder hat abgenommen. Heute berichten Nigeria, Indien, Pakistan und Afghanistan über eine endemische Polioübertragung, wobei 5 Staaten in Nordnigeria über mehr als 50% der globalen Poliofälle berichten, so dass von einzelnen Hot Spots die Rede ist. Während der Kampagne ergab sich aber ein ernsthaftes Problem, das die Aussicht auf den Erfolg fraglich werden ließ und auf eine ernsthafte Gefahr aufmerksam machte: Die attenuierten Viren des Lebendimpfstoffes, der hauptsächlich gegen die Kinderlähmung eingesetzt wird, können zurückmutieren, die biologischen Eigenschaften der Wildviren wieder erlangen, in Bevölkerungen zirkulieren und Polio auslösen. So fand im Jahre 2000/2001 auf der Hispaniola ein Polioausbruch statt, der nicht durch Wildviren, sondern durch zirkulierende, sich zurück mutierende Impfviren ausgelöst wurde (Kew et al. 2002). Seitdem haben mehrere solche Ausbrüche stattgefunden oder wurden rückblickend als solche erkannt (Yang et al. 2003). Durch die Impfung mit dem Lebendimpfstoff besteht also die Möglichkeit zur Erkrankung durch Impfviren, zur Persistenz von Impfviren und zu Impfvirusausbrüchen. Dies ist besonders nach Impfung von Bedeutung und Gefahr, wenn die Anzahl empfänglicher Personen zunimmt und den Viren eine willkommene Vermehrungsgrundlage bietet. Deshalb sind für die Planung der Exitstrategien zur Beendigung der Impfungen Untersuchungen zur Persistenz von Impfviren von zentraler Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Exitstrategien zur Ausrottung der Kinderlähmung mit einem individuenbasierten Simulator stochastisch modelliert. Dabei ist die zentrale Frage die nach der Impfvirenpersistenz: Wie kann eine Impfvirenpersistenz nach Impfung verhindert werden? Kann sie verhindert werden? Welche Faktoren haben Einfluss auf Persistenz? Welches sind worst case oder best case Szenarien?

1. Einleitung

1.1 Die Kinderlähmung

1.1.1 Ätiologie

Die Poliomyelitis oder Kinderlähmung ist eine hoch ansteckende Infektionskrankheit, die durch Polioviren (Typ 1, 2 und 3) ausgelöst wird. Heute werden Wildpoliofälle sehr wahrscheinlich nur noch durch die Typen 1 und 3 verursacht, denn der Wildtyp 2 wurde im Oktober 1999 in Indien zum letzten Mal isoliert und nachgewiesen (WHO 2001). Polioviren sind kleine RNA-Viren (Durchmesser 25-30 nm) und gehören zur Gattung der Enteroviren aus der Familie der Picornaviren (pico (= klein) + rna) (Hunt 2005a). Picornaviridae sind eine der umfangreichsten (beschrieben sind mehr als 200 Serotypen) und ältesten bekannten Virenfamilien (ihre Spuren lassen sich bis ins alte Ägypten zurückverfolgen). Zu den Enteroviren gehören 64 Serotypen: Poliovirus (3 Serotypen), Coxsackie A (23), Coxsackie B (28), Echovirus, Enterovirus (68-71). Die Struktur der Polioviren (Abb. 1) ist mit rund 7000 Basenpaaren relativ einfach (Blomqvist et al. 2003) und kann im Labor erzeugt werden (Orwant et al. 2002). Das Genom der Polioviren (wie aller Viren aus der Gattung der Enteroviren) besteht aus einer positiven Einfachstrang-RNA (im Gegensatz zur Doppelhelix der DNA-Viren), umgeben von einem icosahedralen Kapsid aus vier viralen Proteinen (VP1, VP2, VP3, VP4) (Blomqvist et al. 2003, Hunt 2005b). Diese Viren besitzen keine Lipidhülle, was vermutlich die Zellzerstörung bei der Freisetzung der Viren erklärt. Zusätzlich zu den strukturcodierenden Genen für das Kapsid besitzt das Genom Abschnitte für nicht strukturierende Proteine, z. Bsp. Proteasen und eine RNA-Polymerase (Blomqvist et al. 2003). Da die Virus-RNA wie die mRNA positive Ausrichtung hat, ist sie alleine schon infektiös, jedoch weniger als das gesamte Viruspartikel, welches sog. Attachmentproteine zur Aufnahme in die Zelle besitzt (Hunt 2005b). Die Viren sind stabil in saurem Milieu, also auch im Magen, resistent gegenüber den gängigsten Desinfektionsmitteln wie zum Beispiel Alkohol oder Detergenzien und überleben bei Raumtemperatur mehrere Tage (Cohen 2001).

1.1.2 Historisches

Vermutlich gab es bereits in der Antike Polioerkrankungen. Mitchell berichtet von Untersuchungen zur Poliomyelitis an einer Mumie aus dem 3. Jahrtausend vor Christus (Mitchell 1900). Eine ägyptische Steingravur, deren Datum mehr als 3500 Jahre zurückreicht, zeigt einen jungen Mann, vermutlich einen Priester, mit einem Spitzfuß und einem verkümmerten, atrophierten Bein, beides charakteristischen Merkmale der Kinderlähmung (Paul 1971). Die ersten überlieferten medizinischen Berichte zur Kinderlähmung finden sich dagegen erst Ausgang des 18. Jahrhunderts. Heine berichtete im Jahre 1840 erstmals von Poliomyelitis als einer Krankheitsentität und gab ihr den Namen „spinale Kinderlähmung“, da er das Rückenmark als Sitz der Erkrankung sah (Heine 1840). Erste Hinweise auf den epidemischen Charakter der Kinderlähmung finden sich in den Berichten von Sir Charles Bell aus dem Jahre 1836 (Bell 1936), der jedoch erst in den 1860er und 1880er Jahren durch die von Medin in Frankreich (Medin 1891) und in Schweden beschriebenen Ausbrüche erkannt und ernst genommen wurde. Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts traten in Europa (Schweden 1880, Norwegen 1868, Westeuropa in den 1880er Jahren), im nordöstlichen Teil der USA in den 1890er Jahren, im südöstlichen Teil der USA um 1910 (die alle zuvor nur über sporadische Fälle berichteten), zunehmend Polioepidemien auf (Paul 1955).

1.1.3 Epidemiologie

a) Übertragung, Reservoir

Polioviren werden von Mensch zu Mensch übertragen. Dies geschieht direkt oder indirekt zwischen Infiziertem und Suszeptiblem durch fäkal kontaminierte Hände oder Essutensilien, seltener durch kontaminiertes Wasser (Kelly et al. 1957, Dowdle et al. 1997) oder Lebensmittel (Kelly et al. 1957, Gear 1952). Der Mensch infiziert sich vor allem durch Aufnahme der Viren mit dem Mund (Ogra & Karzon 1971, Paul 1955), aber auch eine Tröpfcheninfektion ist möglich (Ghendon et al. 1994, Dowdle et al. 1997). Welcher Übertragungsweg dominiert, hängt vermutlich vom Hygienelevel der Länder ab. Während in Ländern mit niedrigem Hygienestandard der fäkal-orale Übertragungsweg

eindeutig überwiegt, könnte die Tröpfcheninfektion in Ländern mit hohen sanitären Standards den Hauptübertragungsweg darstellen (Ghendon et al. 1994, Nathanson & Martin 1979). Da jedoch nicht jeder Infizierte klinisch eindeutige Symptome entwickelt, verbreitet sich die Poliomyelitis zu einem größten Teil durch inapparente oder milde Fälle, die als solche unerkant bleiben und über eine lange Zeit eine Ansteckungsquelle bilden (Paul 1955). Empfänglich für Polioviren sind Menschen und nicht-menschliche Primaten (Alexander & Raettig 1998), einziges bekanntes Erregerreservoir ist jedoch allein der Mensch. Allerdings können Polioviren unter Umständen auch in der Umwelt überleben: so wurden in Abwasseruntersuchungen sowohl Wildviren als auch hoch entwickelte, neurovirulente vaccine derived polio viruses (VDPV) gefunden (Blomqvist et al. 2004, Shulman et al. 2000). Für das Überleben der Polioviren spielt dabei die Temperatur eine wichtige Rolle. Unter Laborbedingungen wurde gezeigt, dass die Viren in Wasser bei Raumtemperatur nur eine Woche überlebten. Unter natürlichen Bedingungen halten sich die Viren in Kaltwasser oder Eis viele Monate und können über das Trinkwasser wieder in die Bevölkerung zurückkehren (Knolle et al. 2004). Da jedoch der Mensch das einzig bekannte Reservoir für Polioviren ist, können diese nur über den Menschen in die Umwelt gelangen. Mögliche Quellen sind hier vor allem Personen mit Antikörperdefekten, die die Viren nach einer OPV-Impfung meist über eine längere Zeit ausscheiden als immunologisch gesunde OPV-Geimpfte (Knolle et al. 2004). Dabei müssen zirkulierende Polioviren in der Umwelt nicht unbedingt mit Poliofällen vergesellschaftet sein (Shulman et al. 2000), so dass auch in Abwesenheit von klinischen Fällen eine Zirkulation möglich ist (Blomqvist et al. 2004).

b) Saisonalität

Die Poliomyelitis zeigt eine ausgesprochene Saisonalität. In den gemäßigten Breiten traten Poliovirusinfektionen gehäuft in den Sommer- und Herbstmonaten auf. In den kalten Monaten wurden dort hingegen kaum Polioerkrankungen beobachtet (Nathanson 1984, Nathanson & Martin 1979), während in Ländern mit geringen jährlichen Temperaturschwankungen, wie zum Beispiel den Tropen, Epidemien saisonal unabhängig, also zu jedem

Zeitpunkt im Jahr auftreten. Für diese Saisonalität werden zwei Ursachen diskutiert: einerseits könnte ein sich saisonal änderndes Kontaktverhalten, vor allem bei Kindern, verantwortlich sein (soziologischer Faktor), andererseits eine temperatur- und feuchtigkeitsabhängige Übertragung der Viren (klimatischer Faktor) (Nathanson & Martin 1979). Erstaunlicherweise legen Untersuchungen die Annahme nahe, dass klimatischen Bedingungen die weitaus größere Rolle spielen (Nathanson & Martin 1979).

c) Altersabhängigkeit

Menschen jeden Alters können sich mit Polioviren infizieren. Bevorzugt betroffen sind jedoch zunächst Kinder unter 5 Jahren (GPEIa). Seit dem 19. Jahrhundert wird allerdings eine Zunahme des Alters bei Erstinfektion beobachtet. Inzidenz, Schweregrad und Verteilungsmuster der Lähmungen sind jedoch altersabhängig, wobei Ältere wahrscheinlicher erkranken und die Verläufe bei ihnen im Allgemeinen schwerwiegender sind als bei Kindern (Horstmann 1955). Wohl aus diesem Grund kommen Lähmungserscheinungen und Todesfälle bei Jugendlichen und Erwachsenen häufiger vor. Während junge Kinder meist eine Lähmung eines Beines entwickeln, weisen ältere Kinder öfters Lähmungen beider Beine und betroffene Erwachsene sogar oft eine asymmetrische Quadriparese, nicht selten verbunden mit einer Harnretention, auf (Cohen 2001).

d) Übergang von Endemie zu Epidemie

Das epidemiologische und klinische Verhalten der Poliomyelitis variiert stark. Von einem endemischen Verhalten, wo vorwiegend Kinder betroffen sind, zur epidemischen Form mit Beteiligung älterer Altersgruppen. Bis heute ist die endemische Form vorrangig in den Tropen anzutreffen, vor allem dort, wo schlechte hygienische Bedingungen herrschen (WHO, Paul 1955). Während des letzten Jahrhunderts hat sich die Poliomyelitis von einer endemischen zu einer epidemischen Erkrankung gewandelt und ist heute ein Beispiel für eine so genannte „entwickelte Krankheit“ („developed disease“: Bunimovich-Mendrazitsky & Stone 2005, Miller & Gay 2005, Sutter et al. 1999). War die Kinderlähmung im 19. Jahrhundert noch eine sporadische Erkrankung in

Europa, so trat sie ab dem Jahr 1920 in Ländern mit hohem Hygienestand epidemisch auf, wobei auch die jährliche Anzahl der Erkrankungsfälle stieg. Diese Veränderung begannen, als sich die hygienischen Bedingungen sehr verbesserten (Bunimovich-Mendrazitsky & Stone 2005, Paul 1955), was auch für den Übergang zur epidemischen Form verantwortlich sein soll: Menschen kommen mit den Polioviren später in Kontakt und bleiben deshalb bis ins Jugendlichen- oder Erwachsenenalter empfänglich (Sutter et al. 1999). Das erhöhte Durchschnittsalter bei Infektion führt zu einem großen Pool älterer und ungeschützter Personen. So lag das durchschnittliche Erkrankungsalter für eine Erstinfektion mit Polio in den 1940er Jahren in den USA bei 9 Jahren, während es Mitte des 19. Jahrhunderts noch bei weniger als 5 Jahren lag (Sutter et al. 1999). Das Ausmaß der bekannten Epidemien stieg seit Ende des 19. Jahrhunderts immer weiter an: in Vermont wurden im Jahr 1894 132 Fälle berichtet, in Schweden im Jahr 1905 waren es 1031 Fälle und in New York im Jahr 1916 waren es 9000. Der schlimmste Ausbruch in den USA ereignete sich dann im Jahr 1952 mit 57.628 Fällen (Sutter et al. 1999). Da Poliofälle bei älteren Personen schlimmer verlaufen, werden bei zunehmender altersabhängiger Inzidenz auch mehr Fälle diagnostiziert und die Attackrate stieg (Paul 1955). Später wurden auch aus tropischen Ländern Epidemien berichtet (Hawaii, Salvador, Mauritius, Puerto Rico und als halbtropisches Land auch Malta) (Paul 1955). Allerdings dürften die Daten zu Entwicklungsländern nicht vollständig sein und fehlende Beobachtungen können nicht ohne weiteres als fehlende Erkrankungen interpretiert werden. Die ursprüngliche Vermutung, dass sich die Virulenz der Viren erhöht habe und so den Übergang zur epidemischen Phase verursacht habe, konnte nicht bestätigt werden (Paul 1955).

1.1.4 Pathogenese

Aufgenommene Polioviren binden an den CD155-Rezeptor (ein Mitglied der Immunoglobulin-Superfamilie) und infizieren so die Zellen. Die Verwendung dieses Rezeptors führt zum charakteristischen Tropismus der Polio, da sich die Viren vermutlich nur in Zellen, die den Poliorezeptor exprimieren, vermehren

können (CD155 wird dabei vor allem von Zellen im Darm und in der präsynaptischen Membran der motorischen Endplatte exprimiert) (Hunt 2005b). Nach oraler Aufnahme befallen die Polioviren die lokalen mesenterialen Lymphknoten, die Peyerschen Plaques (Buisman et al. 2003) und die Tonsillen, dort vermehren sie sich und gelangen in den Blutkreislauf (Virämie). Durch Versuche an transgenen Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Viren peritoneale Makrophagen und/oder B-Zellen befallen (Buisman et al. 2003) und über diese vermutlich zu den Lymphknoten bzw. Peyerschen Plaques transportiert werden (Buisman et al. 2003, Sminia et al. 1995) und so in die Blutbahn gelangen. Die Virusvermehrung in den mesenterialen Lymphknoten und Peyerschen Plaques scheint dabei eine entscheidende Rolle in der Ausbildung der virusspezifischen IgA-Antwort zu spielen und damit verantwortlich für die Induktion der intestinalen Immunität zu sein (Buisman et al. 2000). Über den Blutweg können andere Zellen und das zentrale Nervensystem befallen werden. Weiterhin wurde für Menschen, Affen und transgene Mäuse ein retrograder Transport des Virus über periphere Nerven nachgewiesen (Ohka & Nomoto 2001, Ren & Racianello 1992). Studien mit dem Poliovirusrezeptor in der motorischen Endplatte lassen vermuten, dass das Virus den Muskel während der Virämie befällt und über die neuromotorische Synapse zu den Vorderhornzellen wandert. So zeigen Studien an Affen und transgenen Mäusen, die den Poliovirusrezeptor exprimieren, dass nach intramuskulärer Injektion das Poliovirus das Rückenmark nicht erreicht, wenn der Ischiasnerv durchtrennt ist (Cohen 2001). Zusammen lassen diese Versuche vermuten, dass das Poliovirus über neuronale Wege direkt vom Muskel ins ZNS gelangt (Cohen 2001). Die Vermehrung der Viren in den Motoneuronen der Vorderhörner und im Hirnstamm (graue Substanz des ZNS) geht jedenfalls mit der Zerstörung dieser Zellen einher und verursacht die typischen Lähmungserscheinungen der paralytischen Poliomyelitis (Ogra & Karzon 1971). Kalm (Kalm 1950) unterscheidet vier typische Erkrankungscentren:

1. die vorderen zwei Drittel des Rückenmarksquerschnitts (Vorderhornzellen)
2. die *Formatio reticularis*

3. die Kleinhirnkerne und die Rinde des Kleinhirnwurms
4. die Frontal und Parietalrinde mit Bevorzugung der Area gigantopyramidalis

Das Virus wird gewöhnlich schon vor Krankheitsausbruch über den Rachen und den Stuhl ausgeschieden. Erste Virusnachweise aus dem Stuhl gelangen 1-3 Tage nach der Infektion (Ogra & Karzon 1971), also bevor neutralisierende Antikörper gebildet wurden. Im Tonsillarabstrich lässt sich das Virus schon nach 24-48 Stunden nachweisen (Alexander & Raettig 1998). Die Ausscheidung über den Oropharynx dauert nur bis zu 3 Wochen während die intestinale Exkretion bis zu 3 Monate dauern kann (Ogra & Karzon 1971). Lepine gibt sogar eine Ausscheidungsdauer von bis zu 17 Wochen an (Lepine et al. 1939). Eine Übertragung findet vermutlich so lange statt, wie das Virus ausgeschieden wird (Victorian Government Health Information). Sabin zeigte durch Versuche mit Affen, dass sich bei peroraler Verabreichung des Virus schnell neutralisierende Antikörper bilden, die bei Auftreten von Lähmungen in der Regel nachweisbar sind und die nicht von der aufgenommenen Virusmenge abhängig sind, sondern vielmehr von der Fähigkeit der Viren, über den Verdauungstrakt eine Infektion hervorzurufen (Sabin et al. 1955), während eine Antikörperbildung nach intrazerebraler oder intranasaler Infektion meist sehr langsam erfolgt, oftmals erst nach Einsetzen der Paresen (Sabin et al. 1955). Nach oraler Virusaufnahme persistieren die humoralen IgM-Antikörper in immunologisch Gesunden ca. 6 Wochen, die IgG-Antikörper sogar lebenslang (Cohen 2001). Wichtig für die Beendigung der Krankheitsübertragung sind die intestinalen IgA-Antikörper, denn sie vermindern die Virusreplikation im Darm, deren Ausscheidung und verhindern so eine intestinale Infektion. Sie sind auch in der Muttermilch enthalten und können Säuglinge neben den maternalen IgG-Antikörpern schützen.

1.1.5 Klinische Erscheinungsformen

Die Inkubationszeit der Kinderlähmung, also die Zeitspanne von der Ansteckung bis zum Auftreten von Symptomen, liegt zwischen 5-14 Tagen, in seltenen Fällen sogar bis zu 35 Tagen. Es ist allgemein anerkannt, dass die Fälle mit den typischen Lähmungserscheinungen nur einen Bruchteil der

infizierten Fälle ausmachen und die meisten Polioerkrankungen unter natürlichen Bedingungen subklinisch verlaufen. Die Mehrzahl der Infektionen bleibt also latent, was für die Bestimmung der Gesamtinfizierten während eines Ausbruchs wichtig zu wissen ist. Unter der Berücksichtigung, dass die Ausbildung von Lähmungen vom Alter und anderen Faktoren abhängt, reichen die Schätzungen des Verhältnisses von Virusträgern zu Erkrankten von 1:50 bis 1:1000 (Spicer 1961, Paul 1955, CDC). Wie erwähnt erkranken ältere Infizierte häufiger, aber auch äußere, die Abwehr schädigende Einflüsse können schwere Lähmungen begünstigen. Dies wurde bei Koinfektionen, Traumen, Injektionen, bei körperlicher und bei seelischer Überlastung berichtet (Alexander & Raettig 1998). Häufen sich in einer Bevölkerung solche Einflüsse, kann es zu Provokationsepidemien kommen, wie auf Tahiti, wo eine umfangreiche intramuskuläre Chemoprophylaxe gegen Treponemeninfektionen eine Polioepidemie ausgelöst haben soll (Alexander & Raettig 1998).

Der Krankheitsverlauf der Poliomyelitis wird nach dem klinischen Verlauf in drei Schweregrade eingeteilt (CDC):

1. Inapparenter Verlauf: circa 95% aller Poliovirusinfektionen verlaufen inapparent oder asymptomatisch.

2. Minor Form: in ungefähr 4-8% der Fälle kommt es nach der Inkubationszeit zur Minor Form (auch abortive Form genannt), die mit Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhö einhergeht. Es bestehen jedoch keine Zeichen einer ZNS-Beteiligung und die Erkrankung heilt innerhalb einer Woche komplett ab. Die nichtparalytische aseptische Meningitis (nichtparalytische Form) macht circa 1-2% der Infektionen aus. Zusätzlich zu den Symptomen des katharralischen Prodromalstadiums entwickeln sich die Zeichen einer aseptischen Meningitits (Lichtscheu, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Schmerzen bei Augenbewegungen), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen. Gelegentlich werden auch sensible Störungen wie Hyperästhesien und Parästhesien berichtet, wobei ein objektiver Verlust der Sensibilität nicht

nachgewiesen werden konnte (Cohen 2001). Auch von der aseptischen Meningitis wird eine komplette Heilung berichtet.

3. Paralytische Poliomyelitis: nur insgesamt weniger als 1% aller Poliovirusinfektionen verlaufen als paralytische Poliomyelitis (Major Form) mit schlaffen Lähmungen. Darunter ist die spinale Poliomyelitis mit ca. 79% am häufigsten, 2% verlaufen als bulbäre Form und 19% sind Mischformen, sogenannte bulbospinale Poliomyelitis (CDC, Nathanson & Martin 1979,). Auch die paretische Form der Kinderlähmung beginnt mit dem unspezifischen, grippeähnlichen Prodromalstadium, bis ca. 1-7 Tagen nach den Meningitiszeichen schlaffe Lähmungen auftreten (Cohen 2001). Bei jungen Kindern findet sich häufiger ein biphasischer Verlauf, wo nach der aseptischen Meningitis zunächst eine Erholung eintritt, nach 1-2 Tagen dann aber erneut Fieber mit Lähmungen auftritt. Die asymmetrisch betroffenen Muskelpartien sind zuerst schmerzhaft, die Sehnenreflexe sind initial häufig gesteigert. Die Lähmungen setzen in der Regel in der febrilen Phase (2.-4. Erkrankungstag) ein, sind rasch progredient (voll entwickeltes Lähmungsbild nach höchstens 2 Tagen) und enden gewöhnlich mit der Entfieberung. Im weiteren Verlauf erlöschen die zugehörigen Sehnenreflexe. Dauern die Lähmungen mehr als 60 Tage an, ist es sehr wahrscheinlich, dass sich eine permanente Lähmung entwickelt (Victorian Government Health Information). Begleitend kommt es zur Atrophie und zu Faszikulationen. Ist der Hirnstamm befallen, können Dysphagie, Dysarthrie, Atemschwäche und vasomotorische Störungen resultieren. Zur gefürchteten respiratorischen Insuffizienz kann es infolge Aspiration, Befall des medullären Atemzentrums (zentrale Atemlähmung) oder durch Paralyse des Phrenikusnerves oder der Interkostalnerven mit Schwächung des Zwerchfellmuskels kommen. Zusätzliche bakterielle Infekte der Luftwege können zu einer Atemschwäche führen oder eine bestehende verschlimmern. Eine schwere Beteiligung der Medulla kann zum zirkulatorischen Kollaps führen (Cohen 2001). Eine Tonsillektomie begünstigt die Entwicklung einer bulbäre Poliomyelitis (Cohen 2001). Circa zwei Drittel der von paretischer Kinderlähmung betroffenen Patienten leiden an neurologischen Residuen (Cohen 2001). Obwohl alle mit den Polioviren Infizierten die Krankheit

verbreiten können, scheiden Personen mit Paralyse vermutlich höhere Dosen an Viren aus, dass heißt, sie sind besonders infektiös (Ward et al. 1954). Eine andere ähnliche Einteilung der klinischen Poliomyelitis stammt von Paul (Paul 1955). Er unterscheidet eine inapparente Infektion ohne Symptome, eine Minor (auch abortive) Form mit Hals- und Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber und eine Major Form. Die Major Form wird in eine paralytische Polio mit den typischen Lähmungen und in eine nichtparalytische Polio mit Liquorveränderungen oder ZNS-Zeichen aber ohne Lähmungen unterteilt (Paul 1955).

1.1.6 Komplikationen

Am Bewegungsapparat sind häufig: Kontrakturen, Skoliose, Deformierungen, arthritische Syndrome, Schlottergelenke, Post-Polio-Syndrom, atrophische Lähmungen. Die Atmung betreffend kann es zu Atemlähmung, respiratorischer Insuffizienz, maschineller Beatmung, Lungenödem kommen. Weiterhin zur Enzephalitis (eine Enzephalitis durch Enteroviren ist seltener als die aseptische Meningitis), zu psychischen Störungen, vasomotorische Störungen und zu einer Herzbeteiligung mit Herzschwäche (Cohen 2001, Nathanson & Martin 1979, Onmeda).

1.1.7 Differentialdiagnosen

Die Differentialdiagnosen orientieren sich an den vorliegenden Symptomen. Zur Differenzierung der Lähmungserscheinungen wird dabei nach folgenden Merkmalen unterschieden: bestehen Zeichen der Atrophie, Faszikulationen, Lokalisation der Lähmungen (distal, proximal, obere, untere Körperhälfte), Pyramidenbahnzeichen, Reflexstatus, Muskeltonus. Während der ersten grippeähnlichen Phase kommen fast alle fieberhaften Infektionen in Betracht: Durch Enteroviren verursachte fieberhafte Infekte treten gewöhnlich im Sommer und Frühherbst auf, während andere respiratorische Virusinfekte im Spätherbst und Frühjahr häufig sind (Cohen 2001). Akute respiratorische Erkrankungen werden in 90% der Fälle durch Viren (Coxsackie-Viren, ECHO-Viren, Influenzaviren, Adenoviren) ausgelöst, seltener durch Mykoplasmen oder Chlamydien, wobei sicherlich ein altersabhängiges Erregerspektrum zu

berücksichtigen ist. Liegen die typischen schlaffen Lähmungen vor, kommen vor allem folgende Erkrankungen in Frage (Cohen 2001, Howard 2005):

1. Infektionen: Enteroviren (Enterovirus 71), Coxsackieviren (Morbus Bornholm), ECHO-Viren, FSME-Virus, CMV, EBV, Borreliose, Botulismus, Mykoplasmen, Diphtherie
2. Neuropathie: akute inflammatorische Polyneuropathie, Schwermetalle
3. Guillain-Barré-Syndrom
4. Rückenmark: akute transverse Myelitis, akute Rückenmarkskompression, Trauma, Infarzierung
5. Myasthenia gravis
6. Muskelerkrankungen: Polymyositis, virale Myositis

1.1.8 Diagnose

Ein Virusnachweis gelingt häufig aus dem Stuhl und/oder Pharynx. Selten gelingt ein Nachweis aus dem Liquor. Eventuell kann eine Züchtung auf Gewebekulturen erfolgreich sein. Serologisch kann der Nachweis in Form eines Antikörpernachweises erfolgen. Bei einer Liquordiagnostik ist der Liquor meist klar und mit neutrophilen Leukozyten durchsetzt, wobei eine Erregerisolierung aus dem Liquor selten gelingt. Eventuell kann mittels PCR eine Diagnostik erfolgen.

Zwei separate Stuhlproben, die innerhalb 14 Tagen nach Symptombeginn im Abstand von mindesten 24 Stunden gewonnen wurden, geben die beste Chance auf eine erfolgreiche Diagnose (Victorian Government Health Information).

1.1.9 Das Post-Polio-Syndrom

Während in Ländern ohne Poliofälle die Krankheit zunehmend in Vergessenheit gerät, gewinnt eine Spätfolge der Polio an Bedeutung: das Post-Polio-Syndrom. Es manifestiert sich etwa 30-40 Jahre nach Erstinfektion. Ungefähr 25-40% der von paralytischer Kinderlähmung betroffenen Personen klagen erneut über Muskelschmerzen. Es kann zur Exazerbation einer bestehenden Muskelschwäche kommen oder zur Entwicklung neuer Lähmungen, die sich

gewöhnlich auf die zuvor von der Poliomyelitis nicht betroffenen Muskeln ausdehnen. Zu Grunde liegt diesem Syndrom vermutlich eine progressive Dysfunktion mit Verlust derjenigen Neuronen, die während der Infektion den Neuronenverlust kompensierten (Victorian Government Health Information, Post Polio Health International, Cohen 2001). Die Fachgesellschaften fordern folgende notwendigen Kriterien zur Diagnose für ein Post-Polio-Syndrom:

1. Nachgewiesene Primärinfektion Poliomyelitis
2. Stabile Periode nach der Erkrankung von mindestens 10 Jahren
3. Danach Beginn von mindestens zwei der folgenden Störungen: Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, neue Schwäche in einzelnen Muskeln, Kälteintoleranz, Atrophie

1.2 Impfung

Erste Ansätze in der Entwicklung von Polioimpfstoffen entstanden im Jahre 1934 in den USA. Die Versuche mit abgetöteten Viren an Menschen führten jedoch zu keinen verwertbaren Ergebnissen (Alexander & Raettig 1998). Im Jahr 1949 schufen die Forscher John Enders, Frederick Chapman und Thomas Weller eine wichtige Voraussetzung für die weitere Entwicklung von Polioimpfstoffen, als es ihnen gelang, das Virus in verschiedenen menschlichen Geweben zu kultivieren. Dadurch widerlegten sie die Hypothese, dass sich das Virus nur in Hirngewebe vermehre (Enders et al. 1949, Enders 1956) und erhielten für diese Entdeckung im Jahre 1954 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie (Zetterström & Lagercrantz 2006). Die gegenwärtig gegen die Poliomyelitis eingesetzten Impfstoffe (ein Totimpfstoff und ein Lebendimpfstoff) werden nachfolgen näher erläutert. Beide Impfstoffe unterscheiden sich grundsätzlich in ihrer Wirkungsweise und ihrem Gefahrenpotential.

1.2.1 Der Totimpfstoff: IPV

Im Jahre 1952 begann Dr. Salk mit ersten experimentellen Impfversuchen gegen die Kinderlähmung. Sein Totimpfstoff (inactivated poliovirus vaccine, IPV) wird seit 1955 verwendet und besteht aus abgetöteten Wildstämmen, die ursprünglich in Affenzellkulturen gezüchtet und durch Formaldehyd inaktiviert

wurden. Seit dem Jahr 1982 steht eine wirksamere in menschlichen Zellen gezüchtete Version von IPV zur Verfügung. IPV wird subkutan oder intramuskulär appliziert und induziert eine vermutlich lebenslange humorale Immunität. Die Bildung von humoralen Antikörpern verhindert bei einem späteren Kontakt mit Wildviren die Ausbreitung des Virus in die Organe, also auch ins zentrale Nervensystem und schützt so vor Erkrankung und vor Lähmungen. Anders als der Lebendimpfstoff (oral polio vaccine, OPV, siehe 1.2.3) soll IPV aber eine geringere Bildung des lokalen oder sekretorischen IgA (sIgA) im Darm induzieren (Nathanson & Martin 1979, Salk & Salk 1984, Knolle et al. 2004), das als Hauptfaktor für die Ausbildung der intestinalen Immunität angesehen wird. So werden nach IPV-Impfung geringe Mengen an sIgA nachgewiesen (Knolle et al. 2004). Die intestinale Immunität spielt dabei in der Verhinderung einer Infektion mit Polioviren eine wichtige Rolle. Solange eine Infektion im Geimpften nicht verhindert wird, wird die Übertragung des Virus in einer Bevölkerung nicht unterbrochen und der Effekt der Herdenimmunität kann nicht oder nur in geringem Maße erlangt werden. IPV-Geimpfte zeigten nach der oralen Gabe von OPV eine Verminderung und Verkürzung der OPV-Ausscheidung im Stuhl, wobei dieser Effekt aber deutlich geringer war als bei Personen, die zuvor schon einmal mit OPV geimpft worden waren (Henry et al. 1966), während die fäkale Ausscheidung von Wildviren nach einer alleinigen IPV-Impfung möglicherweise sogar unverändert ist und davon ausgegangen werden muss, dass IPV die intestinale Infektion nicht beeinflusst (Ghendon et al. 1994, Fine & Carneiro 1999). Andere Untersuchungen zeigten darüber hinaus, dass durch IPV die pharyngeale Ausscheidung von Wildviren und OPV stärker reduziert wird als die fäkale (Marine et al. 1962, Salk & Salk 1984). Obwohl IPV nicht der Impfstoff der Wahl zur Ausrottung der Kinderlähmung ist, kann eine Ausrottung der Kinderlähmung unter bestimmten Bedingungen vermutlich auch mit IPV allein erfolgen: so benützten Schweden und Finnland nur IPV und eliminierten damit erfolgreich die Kinderlähmung (Noro 1973, Bottinger 1969). Dabei sollte allerdings erwähnt werden, dass dies in Ländern mit hohem Hygienestandard der Fall war, so dass dem fäkal-oralen Übertragungsweg eine geringere Bedeutung zukommen dürfte als dem

pharyngealen, der ja durch IPV besser reduziert werden soll als durch OPV (Marine et al. 1962, Salk & Salk 1984, Laassri et al. 2005).

1.2.2 Der Lebendimpfstoff: OPV

Der Poliolebensimpfstoff (oral polio vaccine, OPV) wurde 1958 von Dr. Sabin entwickelt. Der trivalente OPV (tOPV) enthält attenuierte Stämme der drei Polioserotypen. Der Impfstoff wird oral verabreicht. Die Lebendimpfviren vermehren sich im Pharynx und im Gastrointestinaltrakt und induzieren dort eine starke Bildung von sekretorischem IgA und damit die Ausbildung einer intestinalen Immunität. Das IgA bindet an virale Oberflächenantigene, verhindert so die Aufnahme des Pathogens und die virale Infektion der Zellen und reduziert die Übertragung von Viren. OPV induziert aber auch die humorale Immunität. Erhalten nichtimmune Personen OPV, so wird über 5-6 Wochen ein Mehrfaches der verabreichten Dosis pharyngeal und fäkal ausgeschieden (Knolle et al. 2004), wobei die Ausscheidungsraten vermutlich schneller abfallen und die Ausscheidungsmengen geringer sind als bei Wildvireninfektionen (Alexander et al. 1997). Die Impfviren können an Kontaktpersonen weitergegeben werden und diese infizieren und immunisieren. Die Art der Übertragung entspricht der der Wildviren, OPV Viren haben jedoch ein geringeres Übertragungspotential, wobei Typ 2 dominiert, gefolgt von Typ1 und schließlich Typ 3 (Fine & Carneiro 1999, Fine & Ritchie 2006). Auf diese Weise erhöhen die zirkulierenden Impfviren den Immunitätsgrad der Bevölkerung. Personen, die zuvor bereits mit OPV geimpft wurden, können nach erneuter OPV Gabe noch Impfviren ausscheiden, dies jedoch für eine kürzere Zeit und in kleineren Mengen als die verabreichte Dosis, was sich durch die Ausbildung der intestinalen Immunität nach OPV-Impfung erklären lässt und durch die sekretorischen IgA-Antikörper nachgewiesen werden kann (Knolle et al. 2004, Salk & Salk 1984). In tropischen Ländern wird jedoch eine verminderte Serokonversion nach OPV-Impfungen beobachtet. Die Gründe hierfür sind nicht eindeutig bekannt. Diskutiert werden eine verminderte Impfwirksamkeit des hitzeempfindlichen OPV in heißen Ländern durch ungenügende Kühlung (dies konnte durch eine bessere Kühlung des Impfstoffes ausgeschlossen werden),

Infektionen und Interferenz mit anderen Darmviren (vor allem mit den weit verbreiteten Enteroviren) (Sabin 1959, John et al. 1972, John 1975a, John 1975b, Chopra 1989), Stillen und Mangelernährung (Chopra 1989, Chandra 1975). Ob sich eine Infektion mit anderen Viren auf die Serokonversionsrate auswirkt, ist jedoch fraglich (John 1975a, 1975b). Da tOPV alle drei Serotypen enthält, kann es im Darm des Geimpften weiterhin zur Interferenz der Serotypen kommen und damit zu unterschiedlich starken Immunitäten, so dass nicht jede Impfung mit tOPV die gleiche Immunität gegen alle Serotypen hinterlässt. Durch Boosterimpfungen kann jedoch eine Immunität gegen alle 3 Stämme erreicht werden, wobei auch in den Tropen, vermutlich wegen der Interferenz mit anderen Darmviren meist mehr Boosterimpfungen nötig sind, um die schützende Immunität zu induzieren (Chopra 1989). OPV ist der Impfstoff im Ausrottungsprogramm, da er entscheidende Vorteile gegenüber IPV hat: leichte Verabreichung, Übertragung an Nichtgeimpfte, Induktion einer starken Mukosaimmunität und damit Ausbildung einer Herdenimmunität (Knolle et al. 2004). Allerdings wird dabei angenommen, dass der fäkal-orale Übertragungsweg der wichtigere sei, was für die Tropen auch zutreffen mag, und damit die Ausbildung der intestinalen Immunität von zentraler Bedeutung ist. In Ländern mit hohem Sanitärstandard dürfte wie bereits erwähnt der pharyngeale Weg wichtiger sein. OPV hat allerdings auch erhebliche Nachteile. So vermehren sich die Impfviren in OPV-Geimpften und werden von mehreren Wochen bis zu drei Monaten ausgeschieden (Martin et al. 2002, Alexander et al. 1997). Während dieser Zeit verändern sich die Viren durch Mutationen und Rekombinationen sehr schnell (Minor 1992), wobei die Vermehrung in den Impfungen zu einer Selektion von (Rück-)Mutanten führt. So entstehen Impfviren, die im Geimpften und bei Kontaktpersonen Poliomyelitis auslösen können (Knolle et al. 2004).

1.2.3 Gefahren des Lebendimpfstoffes

Während der Replikation im Geimpften oder der Zirkulation in Bevölkerungen können durch die Mutationen oder Rekombinationen mit anderen Viren die attenuierenden Mutationen verloren gehen und Impfviren mit

Wildvireneigenschaften entstehen (CDC 2006, BMJ 1978). So kommt es also zu Impfviren mit veränderten Übertragungs- und Neurovirulenzeigenschaften, wobei unter der Neurovirulenz der Anteil Infizierter mit paralytischer Symptomatik zu verstehen ist (Fine & Richie 2006).

Die WHO klassifiziert die von den OPV-Viren ausgehenden mutierten Impfviren anhand deren Genübereinstimmung mit dem Sabin-Elternstamm (CDC 2006):

1. „OPV-like“ viruses unterscheiden sich in weniger als 1% von der VP1-Sequenz ihres Elternstammes. Das Protein VP1 ist ein Protein aus dem Viruskapsid und das Hauptantigen der Virusoberfläche. Seit dem Jahr 2001 werden alle Poliosträmme nach der VP1 codierenden Genregion genetisch analysiert (Blomqvist et al. 2003).
2. Vaccine derived polio viruses (VDPV) unterscheiden sich in 1-15% ihrer VP1-Nucleotidsequenz von ihrem Sabin-Elternstamm.
3. Wildviren: Abweichungen von mehr als 15% zwischen der VP1-Region des Virus und seines Sabin-Elternstammes werden zu den Wildviren gezählt.

Im Folgenden werden die wesentlichen Gefahren des OPVs, nämlich die vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) und die vaccine-derived polio viruses (VDPV) näher erläutert:

a) VAPP

Die durch OPV ausgelöste Poliomyelitis, die so genannte "vaccine-associated paralytic poliomyelitis" (VAPP) ist klinisch von einer Wildtypinfektion nicht zu unterscheiden (WHO 1972, WHO 1982, Andrus et al. 1955, John 2002). Die Impfviren unterscheiden sich aber hinsichtlich ihrer Attackraten („attack rates“), wobei die größte Gefahr von dem OPV Serotyp 3 und dem OPV Serotyp 2 ausgeht, der OPV Serotyp 1 ist am wenigsten gefährlich (Nathanson & Martin 1979). Die mutierten Viren entstehen dabei während der Replikation im Darm des Geimpften (Knolle et al. 2004). Nach Definition tritt eine VAPP 4-75 Tage nach einer OPV Impfung oder einem Kontakt mit einem OPV Geimpften auf (CDC 2006). VAPP können also nicht nur beim Geimpften selbst auftreten, sondern auch bei deren Kontaktpersonen (Okuda et al. 2006, Nathanson &

Martin 1979). Besonders betroffen sind abwehrgeschwächte Menschen: So haben Personen mit Immundefekten, vor allem mit Antikörperdefekten, ein circa 2000fach (Cohen 2001) bis 3000fach (Sutter et al. 1994) höheres Risiko an VAPP zu erkranken, weshalb dieser Personenkreis nicht mit OPV geimpft werden soll. Allerdings kann dies meist nicht gewährleistet werden, da Immundefekte in der Regel erst nach den ersten Lebensjahren entdeckt werden und eine Routineimpfung dann schon stattgefunden hat (Sutter et al. 1994). Allerdings betreffen nur circa 10-15% aller VAPPs abwehrgeschwächte Personen (Nathanson & Martin 1979).

Das Risiko, nach einer OPV-Impfung an VAPP zu erkranken, ist geographisch unterschiedlich (John 2002), sinkt mit zunehmender Anzahl in einer Bevölkerung verabreichter OPV Dosen und beträgt im Mittel 1: 2,5 Millionen Impfungen (Kew et al. 2005). Die TCG schätzte im Jahr 2002 das jährliche Risiko für VAPPs auf 120 Fälle pro Jahr (TCG 2002). Aylward et al. (Aylward et al. 2006) benutzen für ihre Schätzungen Werte von 1.9 VAPP-Fälle pro Million primäre OPV-Infektion und 3.7 Kontakt-VAPP Fälle pro Million sekundäre OPV Infektionen.

b) VDPV

Wildpolioviren und Lebendimpfviren weisen wie Picornaviridae generell eine hohe Mutationsrate auf, die hauptsächlich auf die hohe Fehlerrate der RNA-Synthese zurück zu führen ist: insgesamt ergibt sich eine Mutationsrate von ungefähr 10^{-4} Basenpaare pro Replikationszyklus (Kew et al. 1995, Blomqvist et al. 2003). Zirkulierende Wildpolioviren haben circa 1% Nucleotidsubstitutionen pro Jahr im gesamten Genom und circa 3% pro Jahr in synonymen Genregionen (Gavrilin et al. 2000, Martin et al. 2000, Kew et al. 1995). Da dies in der Regel auch synonyme Substitutionen sind, entstehen keine Veränderungen in den synthetisierten Aminosäuren (Kew et al. 1995) und keine Veränderungen im Virusaufbau. Mit Hilfe der jährlichen Mutationsrate von 1% pro Jahr kann auf das „Alter“ der Impfviren seit der Impfung geschlossen werden: VDPVs, die in ihrer Gensequenz mehr als 1% vom Sabinelternstamm abweichen, müssen sich seit Verabreichung der Impfung im Mittel ein Jahr in der Population vermehrt haben. VDPVs deuten also auf eine prolongierte

Replikation des Virus hin (Yang et al. 2003). Allerdings kann von der Anzahl der Genabweichungen nicht auf die biologischen Eigenschaften der VDPVs geschlossen werden. So können auch Impfviren mit weniger als 1% Abweichung Polio auslösen und zirkulieren (Shulman et al. 2000). VDPVs werden weiter unterteilt in:

- i. iVDPV sind VDPV, die von Personen mit primären Immundefekten nach OPV-Exposition ausgeschieden werden
- ii. cVDPV sind zirkulierende VDPV
- iii. aVDPV (ambiguous VDPV) sind VDPV, die nicht in eine dieser beiden Kategorien eingeteilt werden können. Sie wurden isoliert aus Personen ohne Erkrankung oder ohne Immundefizit sowie aus der Umwelt in Abwesenheit eines Polioausbruchs (Cherkasova et al. 2003, Cherkasova et al. 2002, Martin et al. 2004, Dowdle et al. 2006)

Neben der hohen Mutationsfrequenz spielen Rekombinationen eine wichtige Rolle bei der Veränderung der Gensequenz von Polioviren (Cammack et al. 1988, Georgescu et al. 1995, Lipskaya et al. 1991). Intertypische Rekombinationen, also Rekombinationen zwischen den Genomen der verschiedenen Serotypen des Poliovirus werden dabei häufig bei Impfviren (und damit auch bei VDPV) beobachtet, da der trivalente OPV alle drei Serotypen enthält und damit eine Mischinfektion der Darmzellen begünstigt (Lipskaya et al. 1991). Intertypische Rekombinationen wurden weiterhin häufig bei an VAPP erkrankten OPV-Geimpften isoliert (Lipskaya et al. 1991, Guillot et al. 2000), aber auch bei gesunden OPV-Geimpften (Cuervo et al. 2001). Auch wurden Rekombinanten von Impfviren mit Wildviren (Guillot et al. 2000, Georgescu et al. 1995) oder mit anderen Enteroviren isoliert. Normalerweise sind diese Rekombinanten in nichtstrukturcodierenden Genomabschnitten lokalisiert, jedoch wurden auch Rekombinanten in der VP1 Region isoliert (Martin et al. 2002, Blomqvist et al. 2004). Mehr als die Hälfte der durch VDPV Typen ausgelösten Poliofälle (Hidalgo et al. 2003, Kew et al. 1998) wurde durch den VDPV Typ 2 verursacht, ein Drittel durch Typ 1 und 7% durch Typ 3 (Kew et al. 2005). Dass Typ 3 bei direkt Geimpften dominiert, aber nicht in Kontakt-VAPP,

lässt sich vermutlich durch die geringeren Übertragungseigenschaften des OPV Serotyp 3 erklären (Kew et al. 2005).

Nachfolgend werden die beiden wichtigen VDPVs näher erklärt.

i. iVDPV

In Immunogeesunden werden OPV Viren bis zu wenigen Monaten ausgeschieden. In abwehrgeschwächten Geimpften kann es jedoch zu einer prolongierten (> 6 Monate) oder zu einer chronischen (> 60 Monate) Vermehrung und Ausscheidung der Viren und so gehäuft zu Mutationen kommen (Aylward et al. 2006). Ob sich iVDPV in der Bevölkerung ausbreiten können, ist noch nicht klar. Bisher sind keine Sekundärfälle durch iVDPV bekannt (Kew et al. 2005). Erworbene Immunschwächen, wie z. B. eine HIV-Infektion, waren nicht mit einer prolongierten Virusausscheidung verbunden (Hennessey et al. 2005).

ii. cVDPV

Die vermutlich bedeutendere Kategorie der VDPV sind die zirkulierenden VDPV. Virologen haben auf das Vorkommen zirkulierender VDPV sowie deren möglichen Gefahren (lang anhaltende Zirkulation, Rückmutation zu Wildtypeigenschaften) bereits hingewiesen (Dove 2004). Bei der Planung des Ausrottungsprogramms wurde aber davon ausgegangen, dass VDPV nur für kurze Zeit zirkulieren und sich nicht lang genug halten können, um sich zu übertragbaren und neuropathogenen Viren entwickeln, worauf auch die Grundlagen der Exitstrategien der Polioausrottung beruhen (Cherkasova et al. 2003). Wie sich jedoch herausstellte, ist eine andauernde Zirkulation durchaus möglich (Yang et al. 2003). Ihre Bedeutung für das Gesundheitssystem wurde im Jahre 2000 entdeckt, als auf der Hispaniola ein Polioausbruch stattfand, der nicht auf Wildviren sondern durch zirkulierende, zurückmutierende Impfviren ausgelöst wurde (Kew et al. 2002). Seitdem haben weitere Polioepidemien durch cVDPV statt gefunden (Cherkasova et al. 2003, Yang et al. 2002) (Abb. 2, 3).

TABLE 1. Outbreaks of circulating vaccine-derived polioviruses (cVDPVs) — worldwide, 1988–2006

Location	Years	Reported no. of polio cases	Serotype	No. of clinical isolates (% VP1 divergence from Sabin strain)	Recombination with species C enteroviruses*	Estimated duration of circulation	Routine vaccination coverage with 3 doses of oral polio vaccine (OPV)
Egypt†	1988–1993	30	2	30 (4.0–7.0)	Yes	10.0 yrs	Reported high
Haiti‡	2000–2001	8	1	8 (1.9–2.6)	Yes	2.5 yrs	<30% nationwide
Dominican Republic§	2000–2001	13	1	13 (1.9–2.6)	Yes	>0.5 yr	<30% around most cases
Philippines	2001	3	1	4 (3.1–3.5)	Yes	2.5 yrs	OPV shortage previous 2 yrs
Madagascar¶**	2002	4	2	6 (2.5–3.0)	Yes	2.5 yrs	<50% nationwide
China††§§	2004	2	1	4 (1.0–1.2)	No	1.0 yr	<50% around cases
Madagascar§§	2005	3	2	3 (1.1–1.8)	Yes	1.0 yr	<50% nationwide
Indonesia§§†††	2005	46	1	46 (1.1–3.0)	Yes	2.0 yrs	<40% in Madura
Cambodia§§	2005–2006	3	3	3 (1.9–2.4)	Yes	>1.0 yr	<50% around cases

* All cVDPV isolates except those from China were vaccine/nonvaccine recombinants.
 † Inferred retrospectively from sequence studies of stored isolates. Not investigated in the field.
 ‡ Common outbreak. In 2000, cVDPV spread from Haiti to the Dominican Republic.
 § In 2001, an unrelated type 2 ambiguous VDPV isolate (1% VP1 divergence) was obtained from a patient with acute flaccid paralysis in a separate community in Madagascar.
 ** VDPVs were isolated from four polio patients (March–April 2002) and from two healthy children (from a stool survey of 316 healthy children conducted in June 2002 in the outbreak area).
 †† Localized outbreak in Guizhou province.
 §§ New cases reported since publication of previous report (2).
 ††† Localized outbreak on Madura Island off coast of Java.

Abb. 2 Weltweite Polioausbrüche durch cVDPV. CDC 2006; MMWR 55: 1093-97.

FIGURE. Locations of persons excreting immunodeficiency-associated vaccine-derived polioviruses (iVDPVs), 1962–2006, and polio outbreaks associated with circulating vaccine-derived polioviruses (cVDPVs), 1988–2006

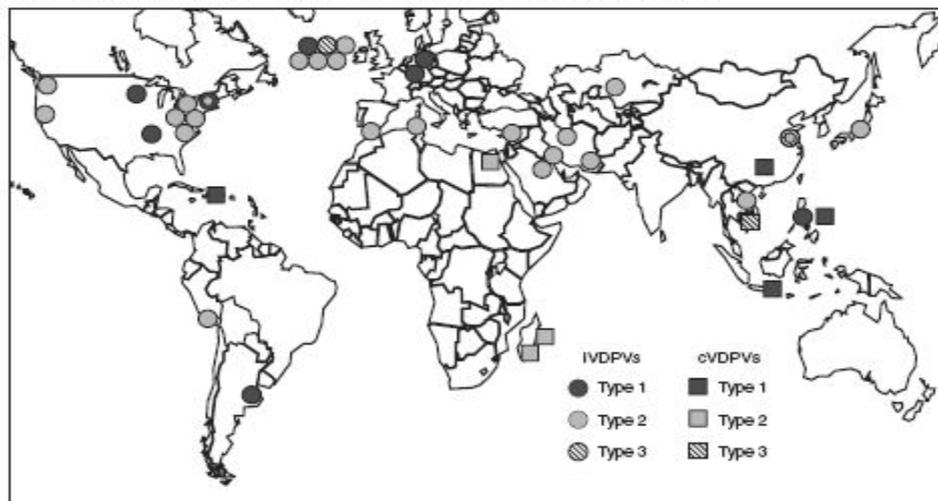


Abb. 3 Die Karte zeigt die weltweite Verteilung der cVDPV-Ausbrüche mit zugehörigem cVDPV Typ. CDC 2006; MMWR 55: 1093-97.

Der erste belegte Ausbruch durch zirkulierende VDPVs fand vermutlich zwischen 1988 und 1993 in Ägypten statt, wo ein Typ 2 cVDPV für 33 endemische Poliofälle verantwortlich war (Yang et al. 2003). Hauptrisikofaktor für eine Zirkulation ist ein niedriger Durchimpfungsgrad in der Bevölkerung. Allerdings soll eine lang andauernde Zirkulation auch unter hohem Immunisierungsgrad möglich sein (Cherkasova et al. 2002, Shulman et al.

2006). Weitere Risikofaktoren für die Zirkulation entsprechen denen der Wildvirenübertragung: hohe Geburtenraten (hoher Anteil an Suszeptiblen), schlechte Hygiene und Sanitärbedingungen, tropisches Klima und Überbevölkerung (Fine & Carneiro 1999, Nathanson & Martin 1979). Polioausbrüche durch cVDPV konnten durch OPV Impfkampagnen schnell unterbrochen werden (Aylward et al. 2005), zuletzt auch durch den Einsatz von monovalenten OPV (mOPV), entsprechend dem zirkulierenden VDPV Typ. Natürlich hinterlässt mOPV nur eine typspezifische Immunität und so entsteht die Gefahr von Polioausbrüchen durch Impflücken. In wieweit dies von Bedeutung ist, muss sicherlich noch abgewartet werden, da die Impfungen mit mOPV erst begonnen haben.

Die Gefahren des OPVs könnten durch eine Umstellung auf IPV vermieden werden. Allerdings ist IPV schwieriger zu verabreichen (Injektion) und so bei Massenimmunisierungen (siehe Abschnitt 1.2.4) weniger leicht handhabbar, die ja auch größtenteils von vermutlich ungenügend ausgebildeten Laien durchgeführt werden (Kew 2006), weshalb IPV für die Immunisierungskampagnen eher ungeeignet sein dürfte. Auch über die Wirksamkeit von IPV in den Tropen ist wenig bekannt (Hull & Minor 2005, Krishan et al. 1982). IPV scheint aber in Ländern mit schlechten hygienischen Bedingungen eine verminderte Wirkung zu haben (WHO 1997). Damit dürfte eine Ausrottung mit IPV in diesen Ländern nicht oder nur sehr schwer möglich sein. In der Posteradikationsphase könnte dies eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen, nämlich wenn OPV nicht mehr verwendet wird, Kontaktimmunisierungen an Bedeutung verlieren und IPV die einzige Option ist, Immunität gegen Polio zu erhalten (Bompart 2005). Falls sich tropische Länder entscheiden sollten, ihre Routineimpfung mit IPV fortzusetzen, müsste mehr über dessen Wirkung in diesen Gebieten bekannt sein (WHO 2006a, WHO 2004a, b). Die wichtigen Fragen sind dabei: Ist die Impfung mit IPV nach dem Impfkalender der Global Polio Eradication Initiative ausreichend immunogen? Kann auch in Gebieten mit vorherrschender fäkal-oralen Übertragung durch IPV eine ausreichende intestinale Immunität und Herdeneffekt erreicht werden? Letztendlich gilt es auch die Kosten zu berücksichtigen: IPV ist momentan um

einiges teurer als OPV und es ist wohl nicht anzunehmen, dass sich die Preise senken werden. Auch die Erforschung und Erprobung anderer Medikamente (antivirale Substanzen, neuere Impfstoffe mit anderem Wirkungsprofil) sind in Entwicklung, dürften aber für die Endgameszenarien keine Rolle spielen, so dass auch nicht auf andere Möglichkeiten zurückgegriffen werden kann.

1.2.4 Aktuelle Impfmethoden

Die Impfungen bestehen aus den Routineimmunisierungen und ergänzenden Immunisierungsaktivitäten, den "Supplementary Immunization Activities" (Kew et al. 2005, Richardson et al. 1995). Bei der Routineimmunisierung werden Säuglinge durch drei Impfungen mit OPV immunisiert. In Ländern mit endemischer Übertragung werden zusätzlich noch Neugeborene mit einer Dosis OPV geimpft. Heute verwenden jedoch die meisten Industrieländer, die zuvor mit OPV geimpft haben, IPV (WHO 2003a). Deutschland verwendet seit 1998 IPV (siehe Anhang D). Eine anschließende Boosterimpfung schließt die primäre Immunisierung ab, wobei in Ländern, die mit OPV impfen, auch eine Kontaktboosterung durch zirkulierende Impfviren möglich ist (Richardson et al. 1995). Ein ausreichender Schutz kann normalerweise mit drei Dosen OPV erreicht werden, in tropischen Ländern sind jedoch für eine ausreichende Serokonversion meist mehr als drei Impfungen nötig. OPV ist alleiniger Impfstoff im Eradikationsprogramm (WHO 1998, WHO 1976, Hull et al. 1994). Grund hierfür waren seine Vorteile: niedrige Kosten, leichte Anwendbarkeit, hohe Wirksamkeit bei niedriger Dosenanzahl, Schleimhautimmunität sowie eine „Kontaktimmunisierung“ durch Weitergabe des Virus an Kontaktpersonen und damit eine gute Ausbildung der Herdenimmunität. SIAs oder "Supplementary Immunization Activities" sind ergänzende Pulsimpfkampagnen, durchgeführt in Ländern mit Poliofällen und in poliofreien Ländern, die zum einen aufgrund ihrer Nähe zu endemischen Ländern ein hohes Risiko an Polioeinschleppung haben, und zum anderen eine große Bevölkerungsdichte und/oder einen suboptimalen Durchimpfungsgrad aufweisen. Die Impftage sollen helfen, die notwendige Serokonversion zu erreichen (Kew et al. 2005). Man unterscheidet:

a) NIDs: National Immunization Days finden landesweit in zwei Runden mit einem Monat Intervall während der kühleren Trockensaison statt (in dieser Zeit kann von einer besseren Immunantwort auf OPV, weniger Schaden am hitzempfindlichen OPV und vereinfachter Logistik ausgegangen werden). Jedes Kind unter 5 Jahren soll unabhängig von seinem Impfstatus mit 2 Dosen OPV geimpft werden. Dadurch soll die empfänglichste Altersklasse, nämlich die der unter-5-jährigen zum gleichen Zeitpunkt geimpft werden und dem Virus so die Vermehrungsgrundlage entzogen und dadurch die Polioübertragung gestoppt werden (GPEIb). Bis Ende 1999 hatten alle endemischen Länder NIDs eingeführt, die so lange durchgeführt werden sollen, bis ein Land als poliofrei zertifiziert ist (Aylward et al. 2005, WHO 1999). Die Erfahrungen zeigen, dass 3-5 Jahre mit NIDs geimpft werden muss, um Polio lokal auszurotten. Einige Länder, vor allem solche mit niedriger Immunisierungsrate durch die Routineimmunisierung benötigen mehr Zeit. Im Jahre 1995 wurden mit der Operation MECACAR erstmals synchronisierte NIDs realisiert, die länderübergreifend stattfanden und so auch Kinder, die in Grenzgebieten passieren, erfassen und impfen konnten (GPEIb).

b) "Sub-National Immunization Days" (SNID) werden in einzelnen Regionen eines Landes ergänzend zu den NIDs durchgeführt und gehören zu den regelmäßigen, geplanten Impfungen. Sie sind also im Impfkalendar eines Landes mit anhaltenden Poliofällen fest verankert. Sie sollen die empfänglichste Altersklasse, nämlich alle Kinder unter 5 Jahren erreichen und damit den Durchimpfungsgrad in den Regionen erhöhen.

c) "Mop-ups": Tür-zu-Tür Impfkampagnen sind keine regelmäßig statt findenden Impfungen, sondern werden in Hochrisikogebieten bei vermuteter oder bekannter Zirkulation des Poliovirus durchgeführt. Kriterien für Hochrisikogebiete sind Gebiete mit Poliofällen in den letzten drei Jahren, Gebiete mit hoher Einwohnerdichte, schwierigem Zugang zu Gesundheitseinrichtungen, schlechten hygienischen Bedingungen und niedrigem Immunisierungsgrad. Die Mop-up Kampagnen sollen die Übertragung in den letzten Gliedern unterbinden (GPEIc).

d) "Reach Every District Approach": Die RED-Strategie wurde im Jahr 2002 eingeführt (GPEI). Ziel ist es, durch eine verbesserte Kommunikation und Angebot auf dem Gebiet der Gesundheitseinrichtungen eine größere Bevölkerungsanzahl zu erreichen. Länder, die RED eingeführt haben, berichten alle über positive Erfolge: die Anzahl der Distrikte, die die notwendige Durchimpfung erreichten haben stieg und die Anzahl nicht-immunisierter Kinder in diesen Distrikten sank. Die Strategie fußt auf 5 Schlüsselkomponenten:

1. Planung and Management von Ressourcen: besseres Management von menschlichen und finanziellen Ressourcen
2. Ergänzende Supervision: vor-Ort-Training durch Supervisoren
3. Wiedereinrichtung von Beratungsstellen: reguläres Hilfsangebot für Gemeinden mit schlechtem Zugang zu Gesundheitseinrichtungen
4. Anschluß von Gemeinden an Dienstleistungen: reguläre Treffen zwischen Gemeinden und Gesundheitspersonal
5. Überwachung und Einsatz von verwertbaren Daten: Dosierungstabellen und Bevölkerungskarten in jeder Einrichtung

e) "Immunization Plus Day": Das Polio Eradication Expert Review Committee empfahl im Jahr 2006 unter anderem die Einführung von Immunization Plus Days (IPDs) als eine Möglichkeit das Interesse von Eltern und Fürsorgepersonen für das Polio Eradication Programme wieder zu erwecken und aufrecht zu erhalten. Der erste Immunization Plus Day (IPD) fand im Mai diesen Jahres in Nigeria statt. Während der 5-tägigen Kampagne werden die Kinder gegen Polio, Masern und DPT mit Impfstoffen der Regierung geimpft. Die Länder und lokalen Regierungen liefern das "plus" zu den drei Antigenen, je nach Verfügbarkeit. Dazu gehören Insektizid-behandelte Moskitonetze, Rehydrationsgetränke, Schmerzmittel, Antiwurmmittel und Seife (WHO 2006b).

1.3 Anfang und Entwicklung der Global Polio Eradication Initiative

Ermutigt durch die globale Ausrottung der Pocken im Jahre 1977 (Fenner et al. 1988) und die großen Erfolge in der Bekämpfung der Kinderlähmung seit den 1960er Jahren, startete die WHO eine Kampagne zur Ausrottung der

Poliomyelitis: im Jahre 1988 rief die World Health Assembly mit ihrer Resolution WHA 41.28 die Global Polio Eradication Initiative (GPEI) ins Leben, deren Ziel die weltweite Ausrottung des Poliovirus bis zum Jahre 2000 war. Ein Eradikationsprogramm sollte die Anzahl der Suszeptiblen durch eine intensivierete Immunisierung reduzieren, so dass die Übertragung unter den Suszeptiblen ausstirbt und der Erreger keine Vermehrungsgrundlage mehr findet (Arita 2001). Zur Ausrottung der Kinderlähmung wurden dazu von der WHO folgende vier Strategien eingeführt, deren Schwerpunkt im Wesentlichen auf der Anwendung von OPV beruht:

1. Erreichen einer hoher Durchimpfung durch Routineimpfungen mit mindestens 3 OPV-Dosen
2. Durchführung ergänzender Impfkampagnen
3. Hochqualifizierte Acute Flaccid Paralysis (AFP)-Überwachung
4. Weltweites Poliolabornetzwerk

Als im Jahre 1999 ersichtlich wurde, dass das Ziel bis zum Jahr 2000 nicht erreicht werden würde, rief die WHA mit ihrer Resolution 52.22 ihre Mitgliedstaaten auf, die Maßnahmen zu verschärfen (WHA 1999). SIAs wurden häufiger und in größerer Anzahl durchgeführt, ergänzt durch Tür-zu-Tür Impftage. Trotzdem konnte das ursprüngliche Ziel nicht erreicht werden und die Eradication Initiative wurde bis zum Jahr 2004 und schließlich bis zum Jahr 2008 verlängert (WHO 2003b, WHO 2004a). Im Jahre 2003 erlitt das Programm zusätzlich einen schweren Rückschlag. Infolge von Gerüchten, dass der Poliolebensimpfstoff mit dem HI-Virus verseucht sei und infertilitätserzeugende Stoffe enthalte, stellten die nördlichen Staaten Nigerias, eine der Hauptbrutstätten des Wildvirus, die Polioimpfungen ein, wodurch es zu einem massiven Ausbruch in Nigeria und zur Reinfektion 16 zuvor poliofreier Länder kam und die Zahl der Länder mit Polio-Importation erstmals die Zahl der endemischen Länder überstieg. Seit Januar 2006 sind Nigeria, Indien, Afghanistan und Pakistan die einzigen verbleibenden Länder mit endemischer Polioübertragung. Damit erreicht die Anzahl endemischer Länder den

niedrigsten Wert seit Beginn der "Polio Eradication Initiative" im Jahre 1988, als die Poliomyelitis in mehr als 125 Ländern endemisch war.

Ziel der Ausrottungsaktivitäten ist die globale Zertifizierung. Dazu müssen alle Länder einer WHO Region unter hohen AFP-Überwachungsstandards mindestens 3 Jahre ohne Poliofälle sein und geeignete Maßnahmen ergriffen haben, um einen „importierten“ Poliofall nachweisen, berichten und auf ihn reagieren zu können (WHO). Weiterhin ist die Erfüllung der Phase II des zweiten "Global Action Plan for the laboratory containment of wild polioviruses", die ein Jahr nach dem letzten Poliofall beginnt, erforderlich. Mittlerweile sind drei der sechs WHO Regionen zertifiziert: die beiden amerikanischen Subkontinente (1994), die West-Pazifische Region (2000) und Europa (2002). Sind alle Regionen nach den Kriterien zertifiziert, muss noch mindestens 3 Jahre weitergeimpft werden, um einen hohen Durchimpfungsgrad zu erhalten, dann kann die weltweite Zertifizierung ausgesprochen werden und gegebenenfalls unter hohen AFP-Standards mit der synchronisierten Beendigung der OPV Impfungen begonnen werden. Bevor sich die WHO und ihre Partner allerdings gegen den weiteren Gebrauch von OPV ausgesprochen haben, wurden mehrere Endgame-Szenarien diskutiert (Kew et al. 2005, Wood et al. 2000):

1. Einstellen aller Impfmaßnahmen
2. Fortführen der gegenwärtigen Impfstrategie, einschließlich OPV-Impfungen
3. Beendigung von OPV, weltweiter Gebrauch von IPV in der Routineimmunsierung
4. Beendigung von OPV, Einsatz von IPV in einzelnen, speziellen Ländern

Als im Jahr 2000 die Gefahr von Poliofällen durch Impfvirenzirkulation bekannt wurde, haben die WHO und ihre Partner jedoch beschlossen, dass die Impfung mit Lebendviren beendet werden muss (WHO 2003a, WHO 2004a, b). Eine Einstellung der Impfung im Rahmen der Eradikationsprogramms kann dabei frühestens drei Jahre nach der globalen Unterbrechung der Übertragung von Wildpolioviren begonnen werden (WHO 2004a, b). Ein weltweiter Einsatz von IPV wird nicht empfohlen (WHO 2004a, b). Die einzelnen Länder können aber

selbst entscheiden, ob sie eine Routineimpfung mit IPV nach dem Einstellen der OPV Impfungen fortführen bzw. einführen wollen. Für Länder, die Polioviren aus Forschungs- und/oder Produktionszwecken halten, ist die Routineimpfung mit IPV jedoch zwingend (WHO 2005a, WHO 2006a). Die OPV-Beendigungsphase wird in drei Abschnitten vorgenommen (Abb. 4): regionale Zertifizierung und Vorbereitungsphase für die Beendigung, Beendigung und Verifikationsphase und Post-OPV-Phase.

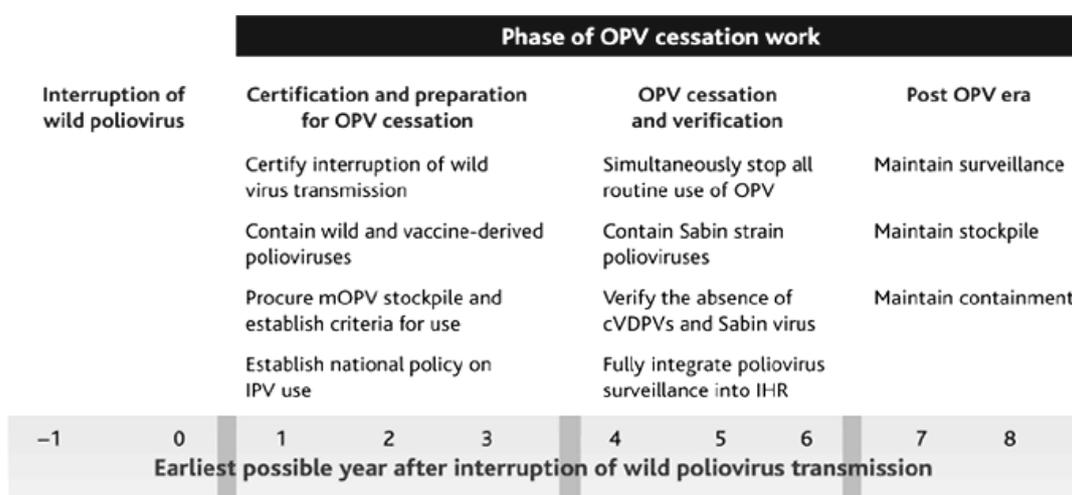


Abb. 4 Übersicht über die drei Phasen der OPV Beendigung. Aylward et al. 2005; Science 310: 625-6.

Dabei ist die Beendigung der Impfungen auch mit einigen Risiken verbunden: durch cVDPV verursachte Poliofälle bzw.-Ausbrüche (geschätztes Risiko von 65-90% für einen cVDPV Ausbruch während des ersten Jahres nach synchroner OPV Beendigung, von 5-15% gegen Ende des zweiten Jahres und Ende des dritten Jahres von 1-5% (WHO 2005a, Tebbens et al. 2006), die Wiedereinschleppung eines Wildvirus, VDPV oder Sabin Stammes aus einem Forschungs- bzw. Diagnoselabor oder einer Polioimpfstoff-Produktionsstätte sowie die Gefahr durch iVDPVs und die Verwendung von Polioviren als Biowaffe. Um die genannten Risiken zu minimieren, wurden von der WHO und ihren Partnern 6 Managementstrategien definiert (WHO 2004b):

1. Bestätigung der weltweiten Beendigung der Wildpoliovirusübertragung unter hohen AFP-Standards und hoher Bevölkerungsimmunität

2. Erhalt der weltweiten Überwachung und Notifikation
3. Aufbau eines internationalen Vorrats an mOPV und Aufbau geeigneter Antwortmechanismen auf einen Polioausbruch
4. Entscheidung eines jeden Landes, ob es IPV Impfungen einführt bzw. fortführt. Länder, die Polioviren für Forschung und/oder Vakzinproduktion halten, müssen Routineimpfungen mit IPV durchführen (Implementierung von IPV Vorschriften).
5. Weltweit synchrone Beendigung der Impfungen mit OPV
6. Biologische Kontrolle aller Polioviren

2. Methoden

2.1. Beschreibung des Simulators

Erste Ansätze in der Modellierung der Poliomyelitis stammen aus den 60er Jahren. Aktuellere Arbeiten stammen aus den 80er Jahren (Hillis 1979, Cvetanovic et al. 1982) und später (Eichner et al. 1993, Ranta et al. 2001, Coleman et al. 2001). Keine dieser früheren Arbeiten hat jedoch die Rückmutation der Impfviren in Betracht gezogen, die gerade hinsichtlich der Frage nach einer geeigneten Impfstrategie von zentraler Bedeutung ist. In den hier durchgeführten Simulationen werden unterschiedliche Exitstrategien für Entwicklungsländer untersucht, die eine Rückmutation der Impfviren miteinschließen. Ziel ist es, Faktoren zu untersuchen, die eine Impfvirenpersistenz nach Impfung beeinflussen um so Aussagen zur Impfstrategie machen zu können. Kann eine Persistenz der Impfviren nach Impfung vermieden werden und wie? Wie sollen die Impfungen am besten beendet werden? Alle hier simulierten Impfungen wurden mit einem individuen- und netzwerkbasierten stochastischen Simulator durchgeführt, dem ein S-E-I-R-Modell (nähere Beschreibung im Anhang A) zu Grunde liegt. Die Bevölkerung ist in verschiedene Klassen, nämlich Suszeptible (S), Exponierte (E), Infektiöse (I) und Immune (R) unterteilt. Dabei sind Exponierte Personen, die zwar mit dem Virus infiziert sind, dieses aber noch nicht an Kontaktpersonen weitergeben, also noch nicht infektiös sind. Die Ausbreitung einer Infektion wird

über Kontaktnetze eingestellt. Mittels Schieberegler werden die wichtigsten epidemiologischen Parameter sowie einige demografische Parameter eingestellt. Die Auswirkungen der neu eingestellten Parameter werden sofort berechnet und erscheinen in den Ausgabefenstern.

Im Folgenden wird der Simulator näher erläutert. Die Benutzeroberfläche des Simulators besteht aus dem ganz oben sichtbaren Benutzermenü und einem vertikal geteilten Fenster. In der linken Hälfte des Fensters sind alle Regler zur Einstellung von Modellparametern aufgeführt, im rechten Fenster sind das visualisierte Kontaktnetzwerk und die graphische Verlauf der Infektionsdynamik dargestellt (Abb. 5). Die Eingabeseite besteht aus den Abschnitten: „Allgemeine Einstellungen“, „Infektion“ und „Intervention“.

Unter „Allgemeine Einstellungen“ (Abb. 5) wird angegeben, wie oft die eingestellte Impfstrategie simuliert werden soll. Hier wird auch die Demographie der Bevölkerung eingestellt. Dazu gehören die Bevölkerungsgröße, die Anzahl der Gruppen einer Bevölkerung, also die Anzahl der Subpopulationen, die durchschnittliche Lebenserwartung jedes Individuums, die Einstellungen für das Kontaktnetzwerk (Abb. 6) und der Anteil der Immunen in der Bevölkerung bei Simulationsbeginn. Im Simulator können verschiedene Netzwerke ausgewählt werden, wobei alle hier durchgeführten Impfungen mit einem Netzwerk simuliert wurden, in dem jedes Individuum durchschnittlich die gleiche Anzahl an Kontakten hat (Albert et al. 2000, Barabesi et al. 2001) und in dem die Wahrscheinlichkeit eines Kontaktes exponentiell mit der "Entfernung" zwischen zwei Individuen abnimmt. Unter "Entfernung" ist hier der Abstand der auf einem Gitter angeordneten Individuen gemeint (Abb. 6). Im Netzwerk wird zwischen "engen" und "entfernten" Kontakten unterschieden. Die Zuteilung der "entfernten" Kontakte zu einem Individuum erfolgt mittels Zufallszahlen. Zusätzlich zu diesen "entfernten" Kontakten ist jedes Individuum mit seinen unmittelbaren 8 Nachbarn verbunden, die als "enge" Kontakte gelten und mit denen eine Übertragung sehr wahrscheinlich ist.

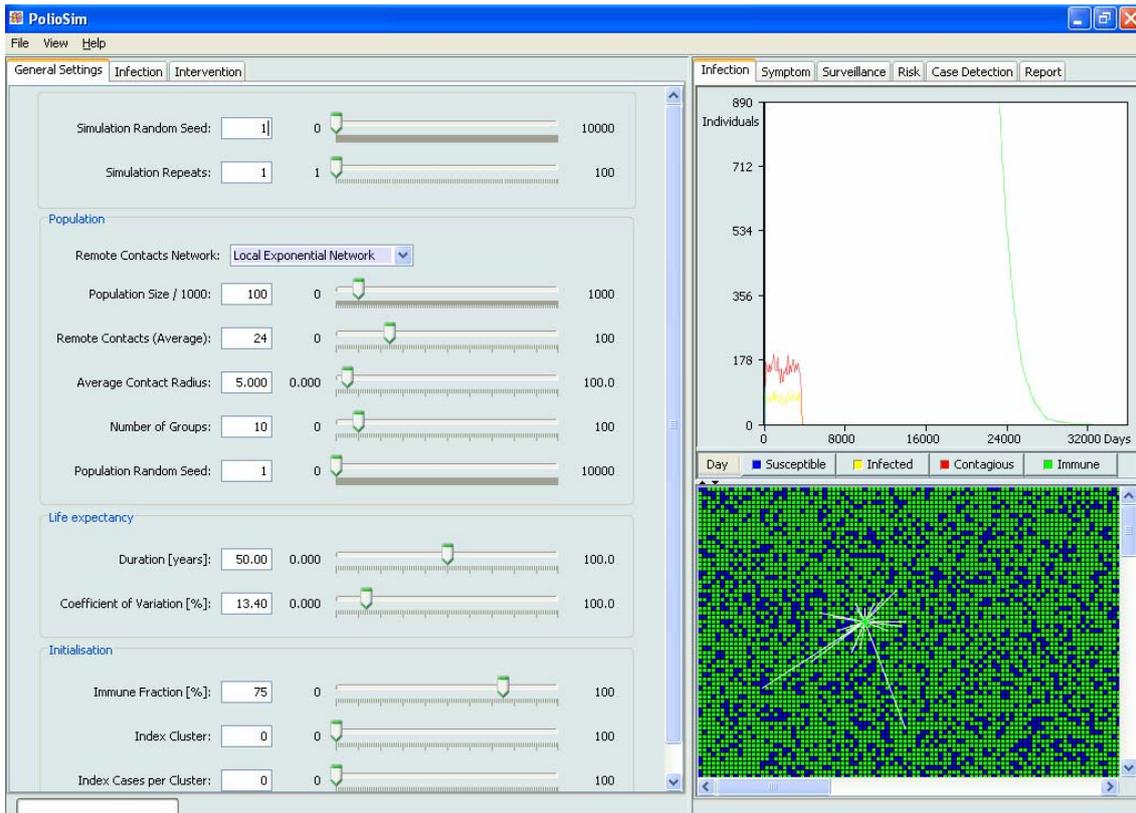


Abb. 5 Abschnitt „Allgemeine Einstellungen“ des Simulators. Hier werden die Parameter zur Demographie, die Anzahl der Simulationen und der Anteil der Immunen zu Simulationsbeginn eingestellt.

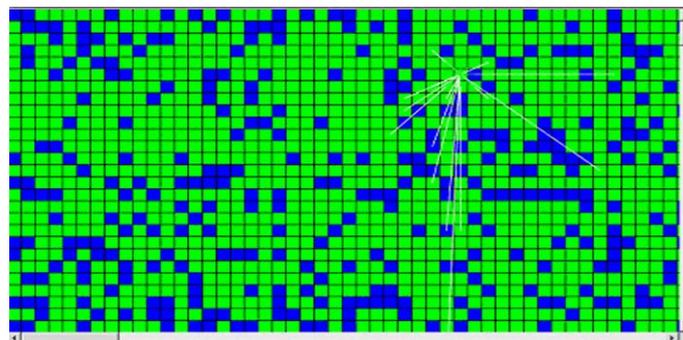


Abb. 6: Visualisierung des Kontaktnetzwerkes. Ausschnitt aus einem Netzwerk mit 100.000 Individuen. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum: grün: Immune, Blau: Suszeptible. Der „Stern“ (siehe auch Abb. 5) zeigt ein Individuum mit seinen engen und entfernten Kontakten. Enge Kontakte sind mit grünen Linien verbunden, weitläufige Kontakte mit weißen Linien.

Im Abschnitt "Infektionsparameter" (Abb. 7) werden die krankheitsspezifischen Einstellungen eingegeben. Hierzu gehört die Basisreproduktionszahl R_0 , die angibt, wie viele Personen im Mittel infiziert werden, wenn man einen Infektiösen in eine vollkommen suszeptible Population bringt (siehe Anhang

A4.2). Diese Zahl hängt neben dem Hygienelevel auch ganz wesentlich vom Kontaktverhalten einer Bevölkerung ab. Im Simulator kann deshalb zwischen einem R_0 -Anteil für enge Kontakte und einem Anteil für entferntere Kontakte (siehe Abb. 7) unterschieden werden. In diesem Abschnitt werden weiterhin die Latenzzeit und die Dauer der infektiösen Phase eingestellt.



Abb. 7 Einstellung der Infektionsparameter: Basisreproduktionszahl R_0 für "enge" und für "entfernte" Kontakte, Dauer der Latenzzeit und Dauer der infektiösen Phase.

Im Abschnitt „Interventionen“ werden die Impfstrategien festgelegt (Abb. 8). Dabei kann der Anteil und die Altersverteilung der geimpften Personen eingestellt werden. Es kann zwischen einer Neugeborenenimpfung oder der Impfung einer bestimmten Alterklasse an einem Impftag unterschieden werden. Zusätzlich kann bei der Impfung an einem Impftag jeder Gruppe ein individueller Impftag (lokaler Impftag) gegeben werden. Jede Gruppe impft dann in jährlichem Abstand, die Impfungen der einzelnen Gruppen finden jedoch zu verschiedenen Zeitpunkten im Jahr statt. Weiterhin kann die Beendigungsphase der Impfungen festgelegt werden. Dazu gibt es eine garantierte Impfzeit (alle Länder impfen auf jeden Fall für einen bestimmten Zeitraum), eine gemeinsame Ausschleichzeit (alle Länder beenden die Impfungen in einem für alle Länder gleichen Zeitraum und reduzieren den Anteil Geimpfter in diesem Zeitraum linear auf null) und eine zufällige Ausschleichzeit (Gruppen impfen nach der

garantierten Impfzeit noch unterschiedlich lang weiter und beginnen die gemeinsame Ausschleichzeit dann zu unterschiedlichen Zeitpunkten). Das Modell berücksichtigt weiterhin das „Zirkulationsalter“ der Impfviren (vaccine aging), also die Zeit, seit der die Viren nach einer OPV Impfung in der Bevölkerung zirkulieren bzw. persistieren. Dies ist hinsichtlich einer Impfvirenpersistenz von zentraler Rolle, denn mit zunehmendem Zirkulationsalter erwerben die Impfviren vermehrt Mutationen, werden infektiöser und pathogener und die Basisreproduktionszahl R_0 , also, die Anzahl der Infektionen, wenn man einen Infektiösen in eine vollkommen susceptible Population bringt, wächst entsprechend.

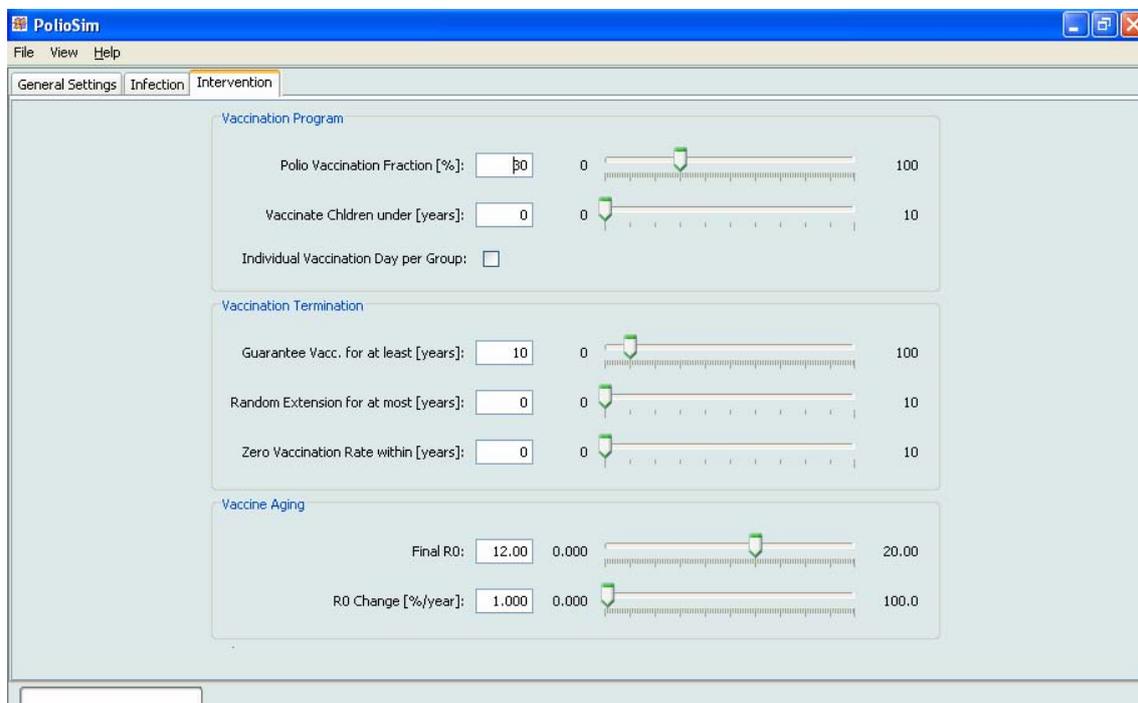


Abb. 8 Abschnitt „Intervention“ des Simulators. Hier werden die Exitstrategien eingestellt: Dauer der garantierten Impfzeit, Dauer der gemeinsamen Ausschleichzeit, Dauer einer individuellen Verlängerung der Impfzeit. Weiterhin wird hier über die jährliche Änderung von R_0 die Änderung der Pathogenität und Infektiosität der zirkulierenden Impfviren, also deren „Zirkulationsalter“ bestimmt.

2.2 Simulierte Impfstrategien

Alle hier durchgeführten Simulationen wurden mit einer konstanten Bevölkerungsgröße von 100.000 Einwohnern gemacht. Zusätzlich wurde die Bevölkerung in 10 gleich große Teilbevölkerungen (Gruppen) unterteilt. Als

mittlere Lebenserwartung eines Individuums wurden 50 Jahre gewählt, was der durchschnittlichen Lebenserwartung in Entwicklungsländern entsprechen dürfte. Um näherungsweise mit einer wachsenden Bevölkerung zu rechnen und so der Situation in diesen Ländern gerecht zu werden, wurde jedoch intern mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 25 Jahre gerechnet. Die mittlere Anzahl "entfernter" Kontakte betrug 24. Zusammen mit den 8 "engen" Kontakten ist ein Individuum also durchschnittlich mit 32 Kontaktpersonen verbunden. Bei allen hier durchgeführten Simulationen beträgt die Latenzphase im Mittel 14 Tage (Variationskoeffizient von 14.6%) und die infektiöse Phase 30 Tage (Variationskoeffizient von 17.7%). Es wird angenommen, dass Impfungen eine lebenslange Immunität hinterlassen. Da in den hier durchgeführten Simulationen keine Wildviren berücksichtigt werden, sondern nur Impfviren, wird ein R_0 für Impfviren verwendet werden, welches kleiner als das R_0 für Wildviren ist (Boot et al. 2007). Zu Beginn der Simulationen ist der R_0 -Anteil für "enge" Kontakte 1 und der für "entfernte" Kontakte 2. Die Rückmutationsrate der Impfviren beträgt 1% pro Jahr. Das heißt, dass die Differenz zwischen Impf- und Wildviren jährlich um 1% geringer wird. Eine Auswirkung davon ist, dass sich die Infektiosität der zurückmutierenden Impfviren immer weiter erhöht und an die Infektiosität der Wildviren angleicht (es wird angenommen, dass Wildviren vier mal so infektiös sind wie nicht-mutierte Impfviren). Über R_0 wird auch die Anzahl der erfolgreich Infizierten berechnet. Bei $R_0 = 3$ bedeutet dies beispielsweise, dass bei 24 Kontakten im Mittel drei Kontakte pro Fall infiziert werden können, wenn alle suszeptibel sind. Dann besteht für jeden Fall die Wahrscheinlichkeit $3/24 = 1/8$, dass dieser Fall infiziert wird. Ist eine Anzahl S der Kontakte suszeptibel, so sind $S \times 3/24$ Infektionen zu erwarten. Es wird nur mit OPV geimpft und es werden nur solche Impfungen gezählt, die auch zu einem Impferfolg führen.

Die hier durchgeführten Simulationen untersuchen zwei Impfstrategien: die Neugeborenenimpfung und Impfung aller Kinder unter 5 Jahren an einem Impftag. Es wird untersucht, wie sich eine Veränderung der gemeinsamen Ausschleichzeit, also der Zeit, in der alle Länder den Anteil Geimpfter gemeinsam linear auf null reduzieren, und des Anteils der Geimpften auf die

Persistenzwahrscheinlichkeit auswirkt. Damit ergeben sich folgende Einflussgrößen:

1. Anteil der geimpften Personen
2. Impfstrategie
3. Ausschleichzeit der Impfung

Bei der Neugeborenenimpfung impfen alle Gruppen über 10 Jahre lang einen gleich bleibenden Anteil der Neugeborenen. Dann wird für jeden Anteil geimpfter Neugeborener untersucht, wie wahrscheinlich Persistenz auftritt, wenn die Impfungen entweder sofort beendet oder langsam reduziert (also "ausgeschlichen") werden. Der Anteil der geimpften Neugeborenen wird dabei von 5 bis 30% und die Ausschleichzeit von 0 bis 10 Jahre variiert. Beispielsweise impft man 30% aller Neugeborenen über eine garantierte Impfzeit von 10 Jahren und schleicht dann innerhalb von 10 Jahren aus. Das heißt, dass innerhalb des zweiten Jahrzehntes der geimpfte Anteil linear auf null reduziert wird.

Bei der Impfung aller Kinder unter 5 Jahren werden die Kinder an Impftagen unabhängig von ihrem früheren Impfstatus geimpft. Jeder Gruppe wurde ein individueller Impftag (sub-nationaler Impftag) gegeben, so dass jede Gruppe in jährlichem Abstand impft und die Impfungen der einzelnen Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten im Jahr stattfinden. Bei 10 Gruppen finden die Impfungen dabei in einem Abstand von einem Zehntel Jahr statt. Alle Gruppen impfen 10 Jahre lang, bevor die Impfungen beendet werden. Dabei werden jeweils 5 bis 30% der Kinder geimpft. Auch hier wird untersucht, wie wahrscheinlich eine Persistenz auftritt, wenn die Impfungen sofort eingestellt oder bis zu 10 Jahre lang ausgeschlichen werden. Die hier durchgeführten Simulationen orientieren sich damit an den Empfehlungen der WHO: an NIDs werden alle Kinder unter fünf Jahren geimpft, die Einleitung der OPV-Exitstrategien finden unter maximal hoher Durchimpfung statt und die Impfungen werden synchronisiert beendet (WHO 2003b, 2004a, b). Zielgröße der hier durchgeführten Simulationen ist dabei das Zirkulieren von Impfviren

mindestens 20 Jahre nach Impfung (Abb. 9). Dabei wurde als Impfvirenpersistenz der Nachweis eines Impfvirus 20 Jahre oder mehr nach Impfung definiert. Dieser Zeitraum ist sicherlich sehr groß: überlebt ein Impfvirus mehr als 20 Jahre nach Impfung, so ist dies sicherlich kein lokales Problem der Länder bzw. der Gruppen mehr, sondern es hat sich auf die Nachbarländer oder global ausgebreitet. Ein „Verschwinden“ des Impfvirus, also ein Ende der Virenübertragung innerhalb 20 Jahre nach Impfung gilt entsprechend als Ausrottung (Abb. 10).

Die Parameter für jede zu untersuchende Impfstrategie wurden im Simulator eingestellt und als Outputdatei gespeichert. Jede Impfstrategie wurde 500-mal simuliert, um für die stochastische Modellierung ein möglichst geeignetes Konfidenzintervall zu haben. Dabei handelt es sich um das exakte 95%-Konfidenzintervall für die Anzahl der Persistenz pro 500 simulierte Impfungen. In jeder Simulation wurde der Tag, an dem das Virus zum letzten Mal übertragen wurde abgerufen und in einer Ergebnisdatei gespeichert. Lag die letzte Übertragung des Impfvirus innerhalb der 20 Jahre nach dem letzten Impftag, wurde genau dieser letzte Tag angegeben. Wurde das Virus 20 Jahre nach dem letzten Impftag noch übertragen, wurde der Wert ‚7201‘ (das sind 20 Jahre und 1 Tag) ausgegeben. Um die Ergebnisse schneller und handlicher mit einem Statistikprogramm bearbeiten zu können, wurden die beiden möglichen Ergebnisse zusätzlich kodiert. Dem Wert für den Tag, als das Virus zum letzten Mal übertragen wurde, wurde der Wert 0 zugeordnet; dem Wert ‚7201‘ für eine Persistenz der Viren wurde der Wert 1 zugeordnet.

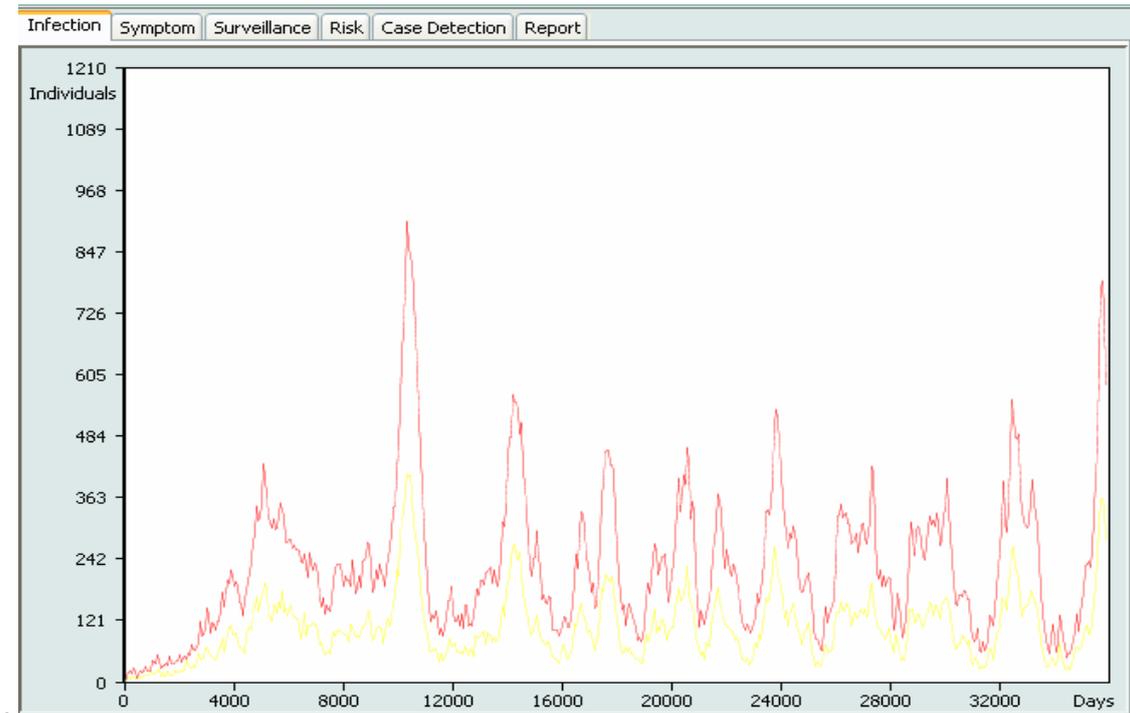


Abb 9 Simulationsergebnis mit persistierender Virusübertragung. Geimpft wurden 5% der Neugeborenen und es wurde über 10 Jahre ausgeschlichen. Insgesamt wurde also 20 Jahre (7200 Tage) geimpft. Hier ist das Virus 20 Jahre nach Impfung (14400 Tage) nachweisbar. Die rote Kurve zeigt die Anzahl der Exponierten, die gelbe Kurve die Anzahl der Infizierten.

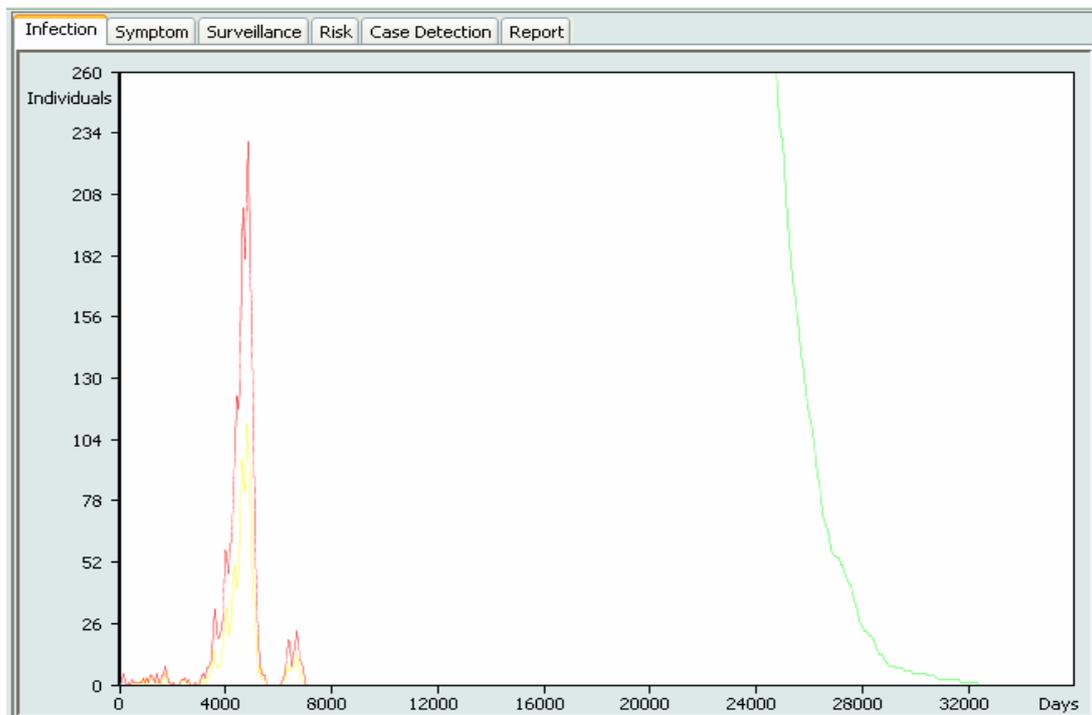


Abb. 10 Simulationsergebnis, in dem das Virus ausstirbt. Geimpft wurden 30% der Neugeborenen. Geimpft wurde 10 Jahre (3600 Tage). Das Virus ist 20 Jahre nach Impfung (1080 Tage) nicht nachweisbar. Die rote Kurve zeigt die Anzahl der Exponierten, die gelbe Kurve die Anzahl der Infizierten, die grüne Kurve die Anzahl der Immunen.

3. Ergebnisse

3.1 Neugeborenenimpfung

Abb. 11 zeigt, wie sich die Veränderung des Anteils geimpfter Neugeborener auf die Persistenz von Impfviren auswirkt. Dabei ist die Häufigkeit der Simulationen, in denen die Impfviren persistierten, in Abhängigkeit vom Anteil geimpfter Neugeborener dargestellt. Jede Kurve entspricht einer bestimmten Ausschleichzeit (von 0 bis 10 Jahre, wobei eine Ausschleichzeit von 0 Jahren der sofortigen Einstellung der Impfungen entspricht). Bevor eine Exitstrategie eingeleitet wird, impfen alle Gruppen den angegebenen Anteil der Neugeborenen über genau 10 Jahre. Dann werden die Impfungen entweder sofort beendet oder über den angegebenen Zeitraum hinweg ausgeschlichen. Abb. 12 zeigt, wie sich die Persistenzhäufigkeit für die Ausschleichzeit mit dem Anteil Geimpfter verändert. Die Persistenzhäufigkeit nimmt mit zunehmender Durchimpfung ab. Die Übertragung der Impfviren persistiert umso häufiger, je länger die Ausschleichzeit ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Persistenz umso wahrscheinlicher wird, je geringer die Durchimpfung und je länger die Ausschleichzeit ist. Damit die Wahrscheinlichkeit einer Persistenz möglichst klein ist, sollten die Impfungen sofort beendet werden. Wenn die Impfungen sofort eingestellt werden, müssen 26% geimpft sein, damit keine Persistenz mehr auftritt.

Auch für die Ausschleichzeit von einem Jahr wurde in 500 Simulationen ab einem geimpften Anteil von 26% keine persistierende Übertragung mehr beobachtet. Wird über 2 Jahre ausgeschlichen, so war dies erst bei 29% Durchimpfung der Fall. Für 3 Jahre waren es 30%. Für Ausschleichungszeiten von 4-10 Jahren gab es immer Simulationen, in denen das Virus persistierte (weitere Angaben siehe Anhang C1).

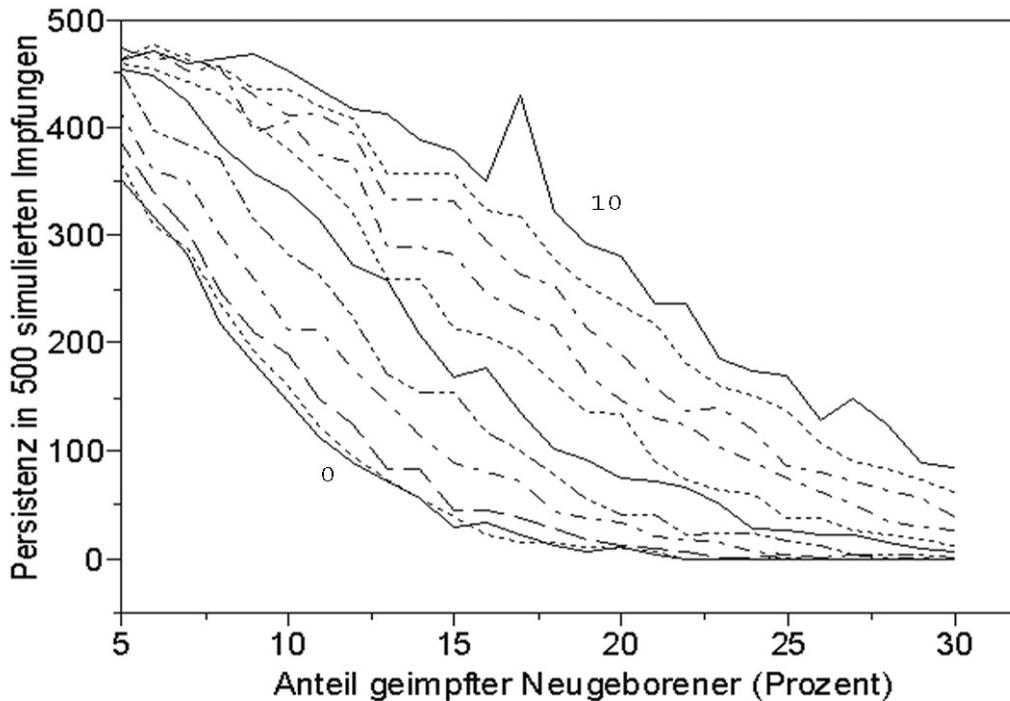


Abb. 11 Anzahl der Simulationen, in denen die Impfviren persistieren, in Abhängigkeit vom Anteil geimpfter Neugeborener. Geimpft wurden 5-30% der Neugeborenen; alle Impfungen wurden 500-mal simuliert. Dargestellt sind die Kurven für Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren, wobei die 1. Kurve einer Ausschleichzeit von 0 Jahren und die 11. Kurve einer Ausschleichzeit von 10 Jahren entspricht.

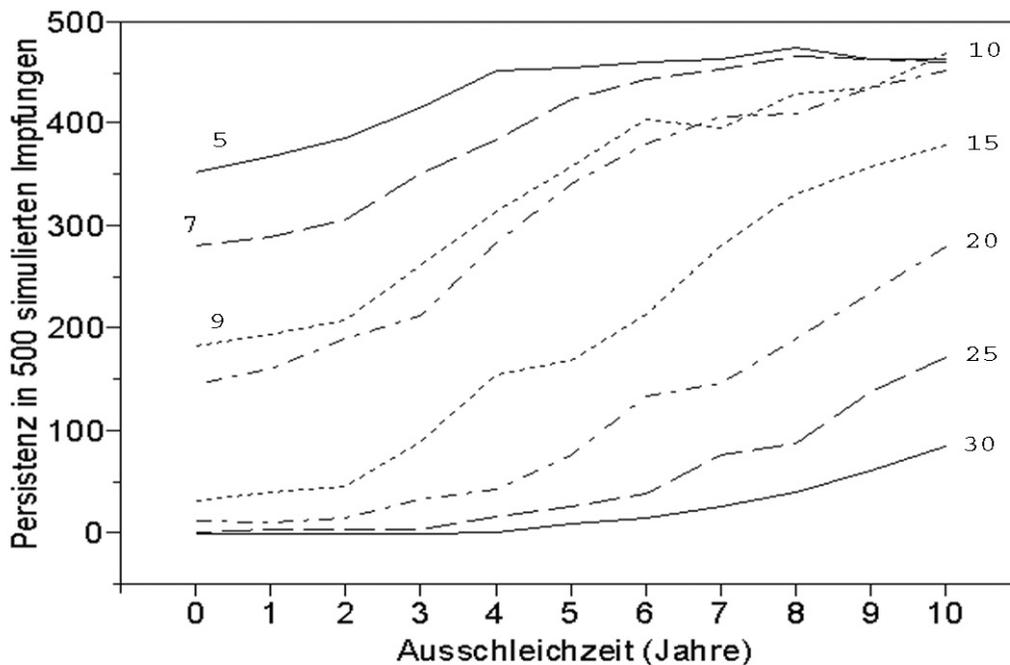


Abb. 12 Anzahl der Simulationen, in denen die Impfviren persistieren, in Abhängigkeit von der Ausschleichzeit. Geimpft wurden 5-30% der Neugeborenen; alle Impfungen wurden 500-mal simuliert. Für jeden Anteil Geimpfter wurden die Impfungen über 0 bis 10 Jahre ausgeschlichen. Die einzelnen Kurven zeigen die Häufigkeit einer Persistenz für einen bestimmten Anteil Geimpfter.

3.2 Impfung an Impftagen

Abb. 13 zeigt, wie sich die Veränderung des Anteils geimpfter Kinder unter 5 Jahren auf die Persistenz von Impfviren auswirkt. Dabei ist die Häufigkeit der Simulationen, in denen die Impfviren persistierten abhängig vom Anteil geimpfter Kinder dargestellt. Jede Kurve stellt eine Ausschleichzeit dar. Die Ausschleichzeiten wurden dabei von 0 bis 10 Jahren verändert, wobei eine sofortige Einstellung der Impfungen einer Ausschleichzeit von 0 Jahren entspricht. Bevor eine Exitstrategie eingeleitet wird, impfen alle Gruppen den angegebenen Anteil der Kinder unter 5 Jahren an gruppeneigenen, lokalen Impftagen über genau 10 Jahre. Dann werden die Impfungen entweder sofort beendet oder über den angegebenen Zeitraum hinweg ausgeschlichen.

Abb. 14 zeigt, wie sich die Persistenzhäufigkeit für die Ausschleichzeit mit dem Anteil Geimpfter verändert – die Persistenzhäufigkeit nimmt mit zunehmender Durchimpfung ab. Die Übertragung der Impfviren persistiert umso häufiger, je länger die Ausschleichzeit ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Persistenz umso wahrscheinlicher wird, je geringer die Durchimpfung und je länger die Ausschleichzeit ist. Damit die Wahrscheinlichkeit einer Persistenz möglichst klein ist, sollten die Impfungen sofort beendet werden. Werden die Impfungen an Impftagen sofort eingestellt, müssen 9% der Kinder unter 5 Jahren geimpft sein, damit keine Persistenz mehr auftritt. Für die Ausschleichzeiten von einem Jahr wurde in 500 Simulationen ab einem geimpften Anteil Kinder von 10% keine persistierende Übertragung mehr beobachtet. Wird über 2 und 3 Jahre ausgeschlichen, so war dies erst bei 11% Durchimpfung der Fall. Bei 4 Jahren waren es 14%. Für eine Ausschleichzeit von 5 und 6 Jahren wurde ab einem Anteil Geimpfter von 16% keine Persistenz mehr beobachtet. Bei 7 Jahren Ausschleichzeit waren es 20%. Für eine Ausschleichzeit von 8 Jahren mussten 19% geimpft sein, um eine persistierende Übertragung zu vermeiden. Für 9 Jahre waren es 24%. Wird über 10 Jahre ausgeschlichen, so wurde ab einem Anteil Geimpfter von 27% keine persistierende Übertragung mehr beobachtet.

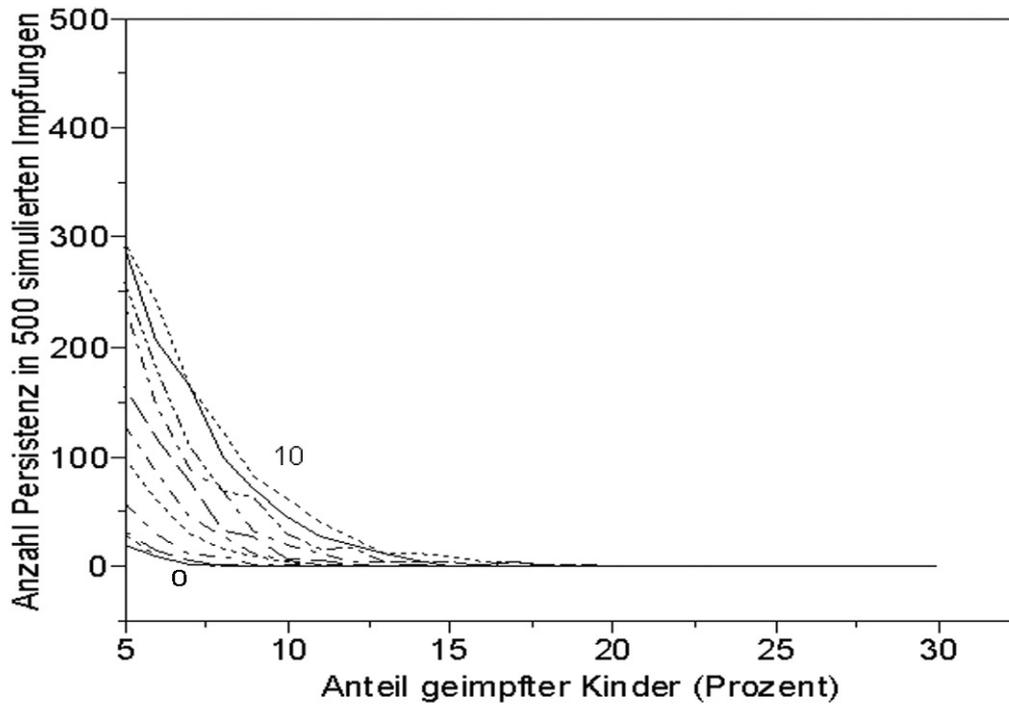


Abb. 13 Anzahl der Simulationen mit Impfvirenpersistenz, abhängig vom Anteil Geimpfter. Geimpft wurden 5-30% der Kinder unter 5 Jahren; alle Impfungen wurden 500-mal simuliert. Dargestellt sind die Kurven für Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren, wobei die 1. Kurve einer Ausschleichzeit von 0 Jahren und die 11. Kurve einer Ausschleichzeit von 10 Jahren entspricht.

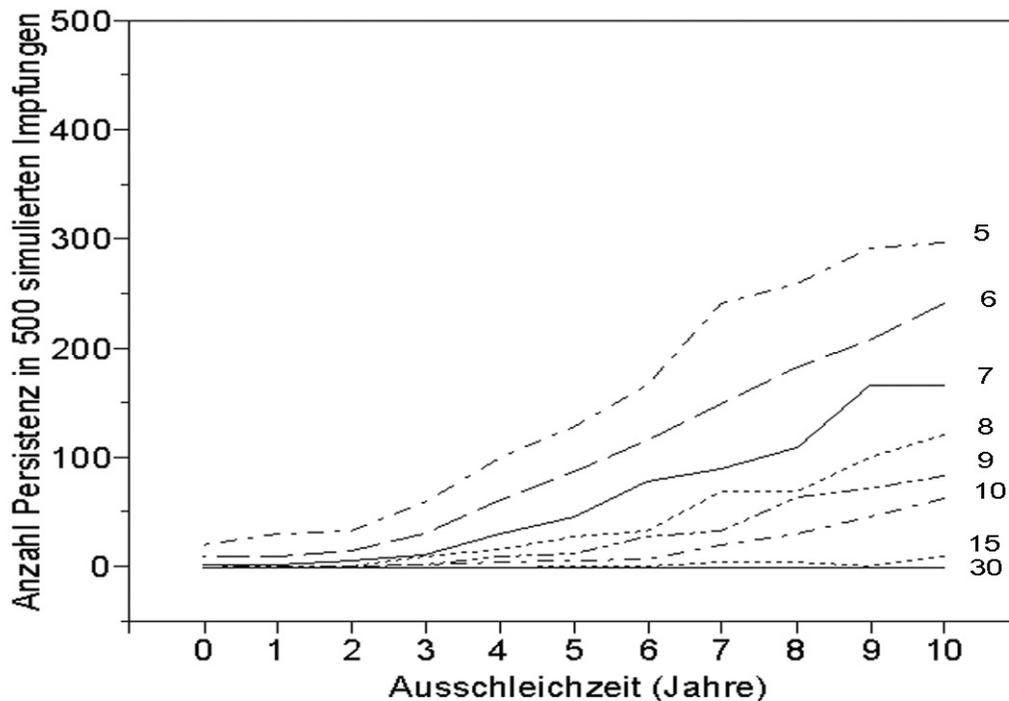


Abb. 14 Anzahl der Simulationen, in denen die Impfviren persistieren, abhängig von der Ausschleichzeit. Geimpft wurden 5-30% der Kinder unter 5 Jahren; alle Impfungen wurden 500-mal simuliert. Für jeden Anteil Geimpfter wurden die Impfungen über 0 bis 10 Jahre ausgeschlichen. Die einzelnen Kurven zeigen die Häufigkeit einer Persistenz für einen bestimmten Anteil Geimpfter.

3.3 Vergleich beider Impfmethoden

Abb. 15a zeigt die Ergebnisse für die Neugeborenenimpfung und die Impfung an Impftagen in einem Diagramm. Bei der Neugeborenenimpfung ist für die meisten Anteile Geimpfter Persistenz wahrscheinlicher als bei der Impfung an Impftagen. Damit keine persistierende Übertragung mehr statt findet, muss bei der Neugeborenenimpfung ein größerer Durchimpfungsgrad erreicht werden. Die Impfung an Impftagen scheint also „sicherer“ zu sein. Abb. 15b zeigt die Differenz zwischen der Anzahl der Persistenz für jede Simulationseinstellung. Es wird die Differenz zwischen der Häufigkeit der Persistenz bei der Neugeborenenimpfung und der Häufigkeit der Persistenz bei der Impfung an lokalen Impftagen für jede simulierte Impfung gebildet und in Abhängigkeit vom Anteil der Geimpften dargestellt. Die einzelnen Kurven entsprechen den verschiedenen Ausschleichzeiten. Abb. 15c und 15d zeigen, dass die Kurven für die Persistenz bei verschiedenen Ausschleichzeiten überwiegend parallel verlaufen. Das heißt, es gibt keinen Bereich, in dem sich für einen bestimmten Anteil Geimpfter die Persistenzwahrscheinlichkeit einer Ausschleichzeit gegenüber einer anderen Ausschleichzeit ändert. Dabei verlaufen die Kurven für die verschiedenen Ausschleichzeiten der Impfung an lokalen Impftagen steiler als die der Neugeborenenimpfung und nähern sich damit „schneller“ der x-Achse, also dem Anteil Geimpfter. Um eine bestimmte Häufigkeit von Persistenz zu unterschreiten, reicht bei der Impfung an Impftagen ein kleinerer Durchimpfungsgrad.

3.4 Vergleich zu Ausschleichzeiten von 0-3 Jahren

Die Abb. 16a - d zeigen die Häufigkeit einer Persistenz für die Ausschleichzeit von 0-3 Jahren. Beide Impfstrategien sind dargestellt. Die hellen Balken stellen die Neugeborenenimpfung, die dunklen Balken die Impfung an Impftagen dar. Bei der Impfung an Impftagen tritt eine Ausrottung der Impfviren bereits bei kürzeren Ausschleichzeiten auf. Dabei muss bei der Impfung an Impftagen eine geringere Durchimpfung erreicht werden.

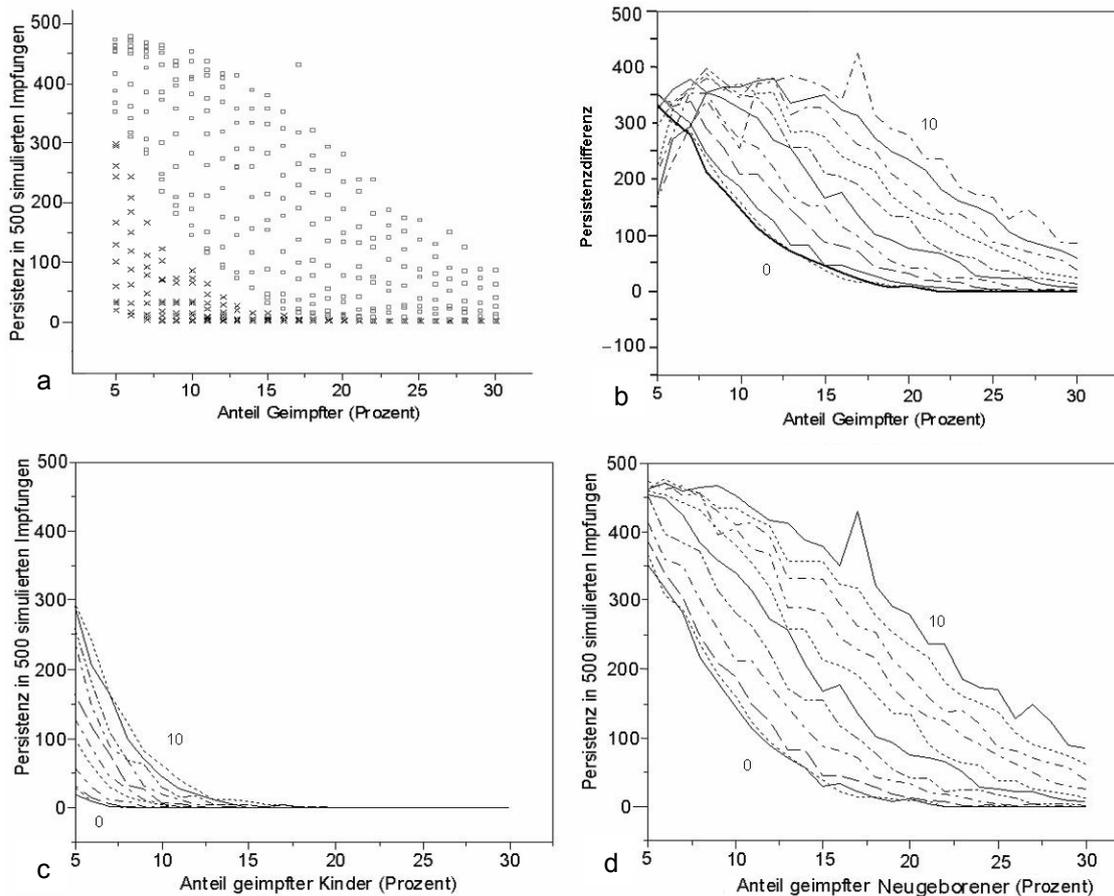


Abb. 15a-d. a) zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen für die Anteile geimpfter Kinder (Kreuze) und Neugeborener (Kästchen). Geimpft wurden 5-30% der Zielgruppe. Alle Impfungen wurden über 0-10 Jahre ausgeschlossen. Der Nachweis des Virus 20 Jahre oder mehr nach dem letzten Impftag gilt dabei als Persistenz. b) bei jeder Neugeborenenimpfung wurde von der Anzahl der Persistenz die Anzahl der Persistenz bei der entsprechenden Impfung an Impftagen abgezogen. Die Kurven zeigen die Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren, wobei die unterste Kurve einer Ausschleichzeit von 0 Jahren, die 2. einer von 1 Jahr etc. entspricht. c) zeigt die Abhängigkeit der Persistenzwahrscheinlichkeit vom Anteil geimpfter Neugeborener. Dargestellt sind die Kurven für die Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren. d) zeigt die Wahrscheinlichkeit für Persistenz für die Impfung an Impftagen, abhängig vom Anteil Geimpfter. Dargestellt sind die Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren.

Werden die Impfungen sofort beendet, müssen 26% der Neugeborenen und 9% der Kinder unter 5 Jahren geimpft sein, damit keine Persistenz mehr auftritt. Bei einer Ausschleichzeit von 1 Jahr müssen 26% der Neugeborenen bzw. 10% der Kinder unter 5 Jahren geimpft sein, damit keine persistierende Übertragung stattfindet. Bei einer Ausschleichzeit von 2 Jahren ist dies bei mindestens 29% der Neugeborenen bzw. 11% der Kinder unter 5 Jahren der Fall. Schleicht man über 3 Jahre aus, so müssen 30% bzw. 11% geimpft sein, damit die Übertragung unterbrochen wird (siehe Anhang C1.1, C1.2).

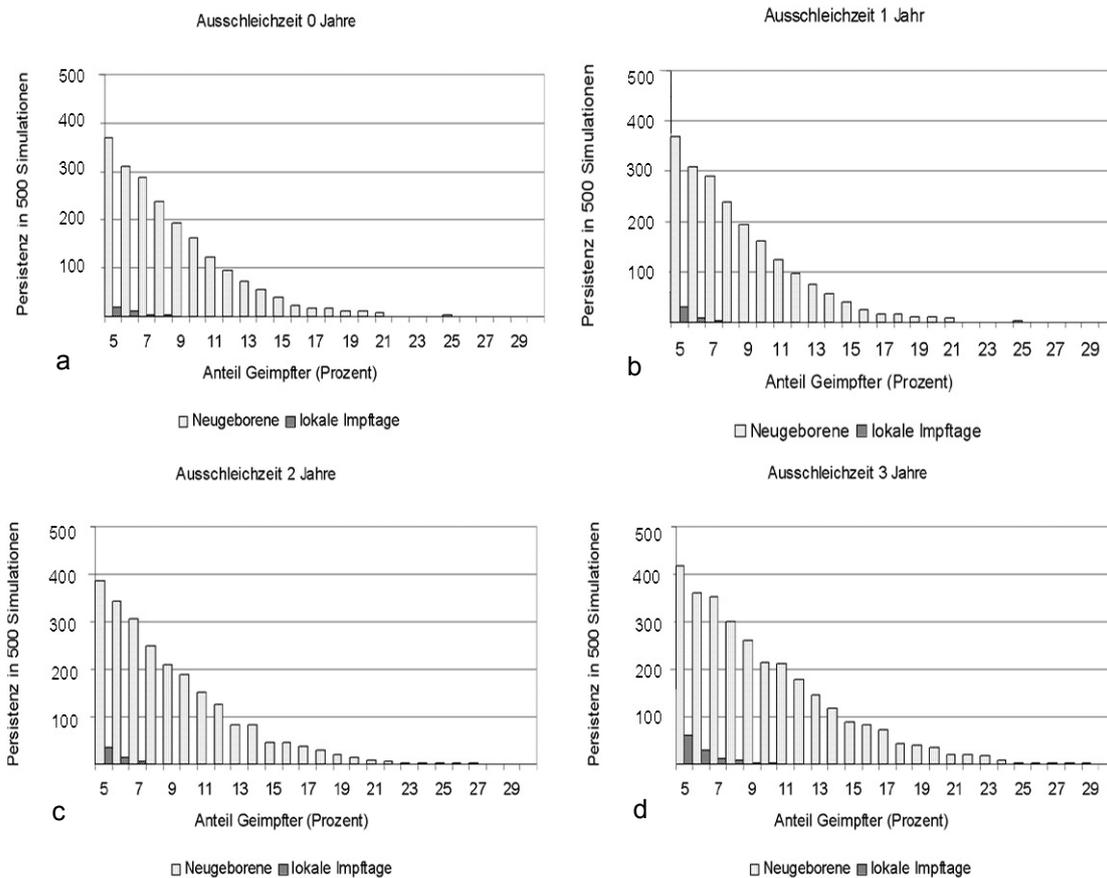


Abb. 16a-d Die Abbildungen zeigen die Anzahl der Persistenz für die Neugeborenenimpfung und die Impfung an Impftagen bei Ausschleichzeiten von 0 Jahren (a), 1 Jahr (b), 2 Jahren (c) und 3 Jahren (d). Geimpft wurden 5-30% der Zielgruppe, alle Impfungen wurden 500-mal simuliert. Die hellen Balken stellen die Werte für die Neugeborenenimpfung, die dunklen die für die Impfung an Impftagen dar.

3.5 Gibt es „sichere“ Bereiche?

Im Folgenden soll untersucht werden, für welche Anteile Geimpfter das Virus in den Simulationen für alle Ausschleichzeiten persistierte bzw. nicht persistierte. Für die Impfung an Impftagen persistierte das Virus für die Anteile Geimpfter von 5-7% immer (bei allen Ausschleichzeiten). Bei der Neugeborenenimpfung persistierte das Virus bis zu einem Anteil Geimpfter von 23% immer. In diesem Bereich entscheiden die Ausschleichzeiten nicht darüber, ob für einen bestimmten Anteil Geimpfter Persistenz auftritt oder nicht. Damit Persistenz unwahrscheinlich wird, müssen mindestens 8% (Impftage) bzw. mindestens 24% (Neugeborene) geimpft werden. Ab diesen Anteilen hat man die Chance, dass je nach Ausschleichzeit keine Persistenz mehr auftritt.

Für folgende Einstellungen trat für alle Ausschleichzeiten nie Persistenz auf: bei Impfungen an Impftagen von mindestens 27% effektiv Geimpften jährlich und bei der Neugeborenenimpfung ab 30% für Ausschleichzeiten von 0-4 Jahren. Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl bei der Neugeborenenimpfung als auch bei der Impfung an einem Impftag die Persistenzwahrscheinlichkeit zunimmt, wenn die Ausschleichzeit zunimmt und/oder der Anteil der effektiv Geimpften abnimmt.

4. Diskussion

Mit Beginn der Initiative zur weltweiten Ausrottung der Kinderlähmung durch die WHO im Jahre 1988 wurde davon ausgegangen, dass nach der globalen Ausrottung der Poliomyelitis die Impfungen eingestellt werden könnten. Angesichts der Gefahren des Lebendimpfstoffs stellte sich dies allerdings als schwierig und fragwürdig heraus. Solange OPV benutzt wird, besteht das Risiko für VAPP (ungefähr 250-500 Fälle pro Jahr, d.h. ungefähr 2-4 Fälle pro Million Geburtenkohorte; WHO 2003a), für iVDPV und für cVDPVs (geschätzt wird 1 Ausbruch pro Jahr), da die Impfviren zurückmutieren und die Neurovirulenz und Übertragungseigenschaften der Wildviren zurück erlangen können (WHO 2006a, WHO 2003a, WHO 2004a, b). Dass Impfviren zirkulieren, mutieren und Poliofälle auslösen können, hat wichtige Folgen für aktuelle und zukünftige Strategien der WHO (Kew et al. 2002, Kew et al. 2005). Solange noch geimpft wird, müssen die Hauptrisikofaktoren einer Persistenz reduziert werden, d.h. schließen der Impflücken, Erreichen und Erhalt eines hohen Durchimpfungsgrades, vor allem in den tropischen Länder, wo die Gefahr einer Zirkulation am höchsten ist (Kew et al. 2002, Kew et al. 2005). Die größere Herausforderung stellt jedoch die Posteradikationsphase dar, wenn die Anzahl Suszeptibler und damit die Vermehrungsgrundlage der Viren zunimmt, das öffentliche Bewusstsein für Polio nachlässt, eine Immunisierung nur durch Impfung erreicht werden kann und Poliofälle nur durch OPV verursacht werden (Kew et al. 2005). Nachdem bekannt geworden ist dass Impfviren in Bevölkerungen und in der Umwelt zirkulieren und persistieren können, kann von

einer sicheren Einstellung der Impfungen nicht mehr ausgegangen werden (Fine 2000, Wood et al. 2000). Die wichtigste Frage lautet deshalb, ob die Viren persistieren können, wenn sie nach einer Impfbeendigung in eine Population gebracht werden (Fine 2000). Es müssen sorgfältig geplante Strategien zur Beendigung der OPV-Impfungen entwickelt werden (Kew et al. 2002, Fine 2000), um die Wahrscheinlichkeit einer Impfvirenpersistenz in der Post-OPV-Ära zu verringern. In den Überlegungen zu Exitstrategien ist deshalb vor allem die Frage nach der Wahrscheinlichkeit einer Persistenz wichtig: Wie muss geimpft werden und wie müssen die Impfungen beendet werden, um möglichst keine Persistenz zu erhalten?

4.1 Vergleich der beiden Impfstrategien

Nach dem Bekanntwerden der Gefahr durch vaccine-derived polio viruses hat die WHO die Einstellung aller OPV Impfungen nach der globalen Zertifizierung gefordert (WHO 2004a, b, WHO 2003a). Die Impfungen sollen synchronisiert beendet werden, da hierdurch die Impfungen zum Zeitpunkt der höchsten Durchimpfung eingestellt würden und das Risiko für cVDPV minimiert würde. Dabei sollen die Impfungen innerhalb weniger Wochen beendet werden (Kew et al. 2005). Da bei beiden Impfstrategien (Routineimmunisierung und Impftage) die Persistenzwahrscheinlichkeit mit zunehmender Ausschleichdauer steigt, ist eine sofortige Einstellung der Impfung optimal. Selbst wenn man die Neugeborenenimpfungen sofort einstellen würde, müssen mindestens 26% der Neugeborenen effektiv geimpft sein, will man Persistenz nicht in Kauf nehmen, während es bei der Impfung an Impftagen 9% sind. In der Realität dürfte eine sofortige Einstellung der Impfungen jedoch kaum umsetzbar sein. Dabei können sich zwei Szenarien ergeben: Es ist von vornherein klar, dass ausgeschlossen werden muss, und man plant eine Ausschleichzeit mit ein, oder es muss unbeabsichtigterweise ausgeschlossen werden. Wie in den Abschnitten 3.1 und 3.2 gezeigt wurde, kann im ersten Fall durch eine Erhöhung der Durchimpfung die Persistenzwahrscheinlichkeit gesenkt werden. Mit jedem Jahr, das man also zusätzlich auszuschleichen plant, muss vor Beginn der Ausschleichung der Durchimpfungsgrad weiter erhöht werden (siehe Abschnitt

3.1 und 3.2). Der tatsächlich benötigte Anteil Geimpfter Kinder dürfte wegen des Impfversagens deutlich höher liegen. Da jedoch der Anteil geimpfter Kinder mit Beginn der Impfeinstellungen fest steht und nachträglich auch nicht mehr erhöht werden kann, ist es realistischer zu untersuchen, wie die Persistenzwahrscheinlichkeit zunimmt, wenn ungeplant länger ausgeschlichen wird. Ging man davon aus, dass die Impfungen an Impftagen sofort beendet werden können und ein Anteil Geimpfter von 10% erreicht wird, die Impfungen aber nicht wie geplant sofort beendet werden, so steigt mit jedem Jahr Ausschleichen die Persistenzwahrscheinlichkeit. Im ersten Jahr entspricht die Wahrscheinlichkeit noch der der sofortigen Impfung, bei 2 bis 10 Jahren steigt der Persistenzanteil von 0.2% bis 12.6%. Ist also nicht bekannt oder absehbar, in welchem Zeitraum, die Impfungen beendet werden können, sollte vom „worst case“, also einer Ausschleichzeit von 10 Jahren ausgegangen und mindestens ein Durchimpfungsgrad von 27% erreicht werden (siehe Anhang C2.2). Für die Neugeborenenimpfung müssen 26% der Neugeborenen geimpft sein, damit bei einer sofortigen Einstellung der Impfungen keine persistierende Übertragung mehr auftritt (das ist das 2.6-fache des Anteils der Impfung an Impftagen). Falls die Impfungen auch hier nicht wie geplant sofort beendet werden, so kann noch ein Jahr ausgeschlichen werden, ohne dass Persistenz auftritt, ab dem zweiten Jahr steigt der Persistenzanteil auf 0.4% und bei einer Ausschleichzeit von 10 Jahren auf 26%. Konnten die Impfungen nicht wie geplant bei einem Anteil von 26% Geimpfter sofort eingestellt werden, so kann für 1 Jahr zusätzlich ausgeschlichen werden, für alle weiteren Ausschleichzeiten tritt Persistenz auf. Auch bei einem Anteil von 27% und 28% hat man nur ein weiteres Jahr an „Spielraum“ bevor Persistenz auftritt (siehe Anhang C2.1). Die Zeitspanne, um die man sich irren darf, ist also sehr klein. Bei einem Anteil von 30% Geimpften hat man 3 Jahre als zusätzliche Ausschleichzeit, denn bei einer Ausschleichzeit von 4 Jahren persistiert das Virus (siehe Anhang C2.1). In der Realität führt nicht jede Impfung zu einem Impferfolg. Nicht jedes geimpfte Kind ist sicher immun. Da bei der Impfung an Impftagen Kinder unter 5 Jahren geimpft werden und es keine Rolle spielt, ob der Impfling schon geimpft ist oder nicht, hat jedes Kind mehrfach die Chance, gegen Polio geimpft zu werden. Dadurch ergeben

sich zwei Vorteile der Impfung an Impftagen: einerseits können durch die Mehrfachimpfungen Impfversagen bei den nächsten Impfungen ausgeglichen werden, andererseits hat man an jedem Impftag erneut die Möglichkeit, noch nicht geimpfte Kinder zu impfen. Auf diese Weise kann die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Immunisierung und damit der Durchimpfungsgrad erhöht werden, so dass Persistenz weniger wahrscheinlich ist.

Für beide Impfmethoden sinkt die Wahrscheinlichkeit einer persistierenden Übertragung, wenn der Anteil effektiv Geimpfter steigt. Vergleicht man für die einzelnen simulierten Impfungen die beiden Impfmethoden, so ist die Wahrscheinlichkeit einer Persistenz nach Impfung geringer, wenn zuvor an Impftagen geimpft wurde. Allerdings vergleicht man hier nicht die absolut verabreichten Dosen sondern den Anteil Geimpfter. Wenn bei beiden Impfungen der gleiche Anteil geimpft wird, so ist die absolute Anzahl aller geimpfter Kinder an einem Impftag sicherlich größer als die Anzahl geimpfter Neugeborener und entsprechend mehr Impfstoff und damit vermehrungsfähige Viren werden bei den Impfungen an Impftagen in die Bevölkerung gebracht. Vermutlich werden dadurch auch Kontaktimmunisierungen wahrscheinlicher, zumal ein Neugeborenes vermutlich auch weniger Kontakte haben dürfte als ein älteres Kind, so dass die gesamte Anzahl der geimpften Kinder zusätzlich steigt, letztendlich ein größerer Anteil der Bevölkerung immunisiert werden kann und Persistenz der Viren dadurch weniger wahrscheinlich wird (niedriger Durchimpfungsgrad ist ein Risikofaktor für Persistenz). Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit für die Herdenimmunität. Würden an den Impftagen jedes Mal die gleichen Kinder geimpft werden, würden die Ergebnisse schlechter ausfallen, da ein geringerer Durchimpfungsgrad erreicht wird. Würden hingegen immer die Kinder zur Impfung kommen, die noch nicht geimpft wurden, so dürften die Ergebnisse optimistischer ausfallen. Allerdings steigt mit der Menge des Impfstoffes auch die Wahrscheinlichkeit für VAPP.

Für beide Impfmethoden gilt also:

- kein Ausschleichen, sondern sofortiger Stopp der Impfungen
- Einstellen der Impfungen bei einem möglichst hohen Prozentsatz Geimpfter

Die Impfung an Impftagen ist sehr effektiv und sollte deshalb vorgezogen werden. Auch andere Untersuchungen haben darauf hingewiesen, dass Massenimpfungen in der Ausrottung von Polio sehr wirksam sind, vermutlich weil sie eine höhere typspezifische Immunität und damit einen höheren Durchimpfungsgrad als die Routineimmunisierung erreichen (Richardson et al. 1995).

4.2 Weitere wichtige Faktoren, die die Persistenz von Viren in Bevölkerungen beeinflussen

a) Damit ein Erreger in eine Population eindringen und sich halten kann, muss seine Basisreproduktionszahl R_0 größer sein als 1 (siehe Anhang A4.2). R_0 gleich dem Quotient aus Übertragungsrate und der Summe aus Sterberate und Heilungsrate (May 1985). Um das Risiko einer Impfvirenpersistenz und damit auch der Exitstrategien beurteilen zu können, muss mehr über die Übertragbarkeit der Impfviren, insbesondere der VDPV, bekannt sein (May 1985, Fine 2000). OPV Viren haben sicherlich ein kleineres R_0 als Wildviren (Boot et al. 2003), das aber auch größer als 1 sein kann (Fine & Carneiro 1999), so dass Impfviren in einer vollkommen suszeptiblen Bevölkerung persistieren können, die suboptimal durchimpft ist (May 1985, Boot et al. 2003). Bisher ist der Zusammenhang zwischen Übertragbarkeit der cVDPV und ihrer Neurovirulenz unklar (Boot et al. 2003). Untersuchungen an transgenen Mäusen zeigten, dass die fäkale Ausscheidung von cVDPV mit der der Wildviren vom Typ 1 vergleichbar ist, und dass die erworbenen Rekombinationen und Mutationen im Genom der cVDPV ausreichen, um den OPV Phänotyp in einen vom Wildvirentyp nicht zu unterscheidenden Typ umzuwandeln (Boot et al. 2003). Auch in der Umwelt wurden hoch entwickelte VDPV gefunden (Shulman et al. 2000), die aktuell in Bevölkerungen mit hoher Durchimpfung allerdings kein höheres Risiko als das der Ausscheidung von neurovirulenten VDPV durch OPV-Geimpfte darstellen dürften. Die Tatsache, dass hoch entwickelte, neurovirulente VDPVs in der Umwelt existieren, könnte jedoch ein ernsthaftes Problem werden, wenn die Impfungen mit OPV eingestellt sind und der Durchimpfungsgrad sinkt (Cochi et al. 1997).

b) Wie viele andere Infektionskrankheiten zeigt auch die Kinderlähmung eine starke Saisonalität mit einer Zunahme der Fälle in den Sommermonaten. Unter der Annahme eines gleich bleibenden Verhältnisses von Infizierten zu Erkrankten haben also auch saisonale Änderungen Einfluss auf die Übertragungsrate und damit auf R_0 (Fine 1993, Nathanson & Martin 1979). Das bedeutet, dass R_0 kurz vor oder während der Zeit mit den niedrigsten Inzidenzraten klein ist und die Übertragungskette hier am leichtesten zu durchbrechen sein dürfte (Fine 1993, Yorke et al. 1979), was wiederum auch Auswirkungen auf die Impfstrategien hat. In dieser Zeit dürfte der notwendige Wert für eine Herdenimmunität am geringsten sein und ein in der Hochsaison zu niedriger Durchimpfungsgrad zur Unterbrechung der Übertragung dürfte in diesen Perioden ausreichen (Fine 1993). Damit wirkt sich dies auf das optimale timing und die Ausschleichung der Impftage und auf die Beendigung der Impfungen aus (Fine 1993, Fine 2005 personal communication with Dr. Eichner). Auch in Bevölkerungen mit hoher Dichte dürfte in der Zeit mit niedriger Übertragung eine Durchimpfung und Unterbrechung der Übertragung leichter zu erreichen sein. Wohl deshalb sollten die Impfungen vorrangig in diesen Zeiten stattfinden (s. u.).

c) Damit sich eine Infektionserkrankung in einer Bevölkerung etablieren und halten kann, spielt die Bevölkerungsgröße eine wichtige Rolle (Fine & Richie 2006, Yorke et al. 1979, Eichner et al. 1994, Eichner et al. 1996). Aber nicht nur die Bevölkerungsgröße allein ist ausschlaggebend, sondern besonders auch die Geburtenrate der Bevölkerung. Aus diesen Gründen werden Untersuchungen zum endemischen und epidemischen Verhalten und Impfinderventionen in der Literatur auch nach großen und kleinen Bevölkerungen unterschieden. Um der Situation in den Entwicklungsländern gerecht zu werden, müssen weitere Simulationen mit größeren Populationen gemacht werden. Auch dass die Bevölkerung in den Entwicklungsländern wächst, muss auf jeden Fall berücksichtigt werden, da dies eine Zunahme der Klasse der Suszeptiblen bedeutet. Weiterhin sind Kinder in Entwicklungsländern eher suszeptibel und leben unter schlechteren hygienischen Bedingungen, reisen aber weniger wahrscheinlich als ältere

Individuen, so dass altersspezifische „Kontakt“raten möglicherweise wichtig sein könnten und sich interessante Fragestellungen zu Who Acquired Infection From Whom (WAIFW) ergeben.

Ob Impfviren in einer Population endemisch bzw. epidemisch werden können, hängt neben der Größe der Bevölkerung auch von der Dichte der Bevölkerung ab (Rhodes & Anderson 1997, Yorke et al. 1979). Auch ob sich eine Infektion kurzfristig oder langfristig halten kann, hängt von der Dichte einer Population ab (Rhodes & Anderson 1997, Fine & Richie 2006), da mit steigender Dichte erfolgreiche Kontakte pro Zeiteinheit wahrscheinlicher werden. Die Bevölkerungsdichte spielt auch bei der Reduzierung der Suszeptiblen durch Immunisierung eine wichtige Rolle (Arita 2001). So sind in Bevölkerungen mit hoher Dichte ($1000/\text{km}^2$, Arita 2001) auch bei einer Durchimpfung von 90% noch 100 Suszeptible pro km^2 , während es in Gebieten mit geringerer Bevölkerungsdichte bei gleicher Durchimpfung deutlich weniger sind. In Gebieten mit hoher Dichte ist es also schwieriger, die Anzahl Suszeptibler zu senken. Um weitere Aussagen hinsichtlich einer erfolgreichen Eradikation machen zu können, muss also auch die dichteabhängige erfolgreiche Reduzierung der Suszeptiblen mitberücksichtigt werden, auch weil Polio heute vorwiegend in Ländern mit hohen Bevölkerungsdichten endemisch ist.

d) Weiterhin scheint ein Verlust der Immunität nach OPV Impfung möglich zu sein (Fine 2000), was sich auf die Anzahl der Suszeptiblen auswirkt. Obwohl dieser Immunitätsverlust noch nicht verstanden wird, könnte er aber sehr wichtig werden (Fine 2005: personal communication with Dr. Eichner). Verliert ein Individuum seine Immunität, so wird es suszeptibel wodurch die Anzahl der Suszeptiblen einer Bevölkerung steigt, während der Anteil der Immunen abnimmt. Auch hier ist dies vor allem von Bedeutung, wenn nicht mehr geimpft wird und auch Kontaktimmunisierungen wenig wahrscheinlich sind. Allerdings ist kaum bekannt, wie schnell diese Immunität, auch in der Abwesenheit von Boosterimpfungen abnimmt (Fine 2000).

5. Zusammenfassung

Die Simulationen der vorliegenden Arbeit untersuchen Exitszenarien zur Ausrottung der Poliomyelitis. Hinsichtlich der Einstellungen der Impfungen ist es wichtig, ob und unter welchen Umständen eine Impfvirenpersistenz nach Einstellung der Impfungen auftritt. Wichtig ist, dass die Simulationen Wildviren nicht berücksichtigen, also wird also von einer Ausrottung der Wildviren ausgegangen. Für die Neugeborenenimpfung und die Impfung an einem Impftag werden verschiedene Strategien modelliert. Für jede Impfmethode wird der Anteil Geimpfter und die Ausschleichzeit der Impfungen variiert. Die Ergebnisse zeigen, dass für alle Impfszenarien eine Persistenz weniger wahrscheinlich ist, wenn an Impftagen geimpft wurde. Weiterhin sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Persistenz, wenn die Impfungen sofort beendet werden; mit jedem zusätzlichen Ausschleichjahr nimmt die Wahrscheinlichkeit für Persistenz zu. Je höher der geimpfte Anteil bei Impfende ist, desto weniger wahrscheinlich ist Persistenz. Die Impfung an Impftagen mit OPV entspricht der aktuellen Situation in Entwicklungsländern. Ob allerdings eine globale Ausrottung der Wildviren überhaupt erreicht werden kann, ist nicht sicher und es mehren sich Stimmen, die eine Kontrolle der Kinderlähmung anstelle einer Ausrottung befürworten.

6. Abbildungen und Tabellen

Seite 9/Abb. 1	Genomstruktur des Poliovirus
Seite 28/Abb. 2	Tabelle: weltweite Polioausbrüche durch cVDPV
Seite 28/Abb. 3	Karte:weltweite Ausbrüche durch cVDPV
Seite 35/Abb. 4	Übersicht über die OPV-Beendigungsphasen
Seite 38/Abb. 5	Simulator: Abschnitt Allgemeine Einstellungen
Seite 38/Abb. 6	Simulator: Visualisierung des Kontaktnetzwerks
Seite 39/Abb. 7	Simulator: Infektionsabschnitt
Seite 40/Abb. 8	Simulator: Interventionsabschnitt
Seite 44/Abb. 9	Beispiel: Simulation mit persistierender Übertragung
Seite 44/Abb. 10	Beispiel: Simulation mit Ausrottung der Übertragung
Seite 46/Abb. 11	Neugeborenenimpfung: Anzahl der Persistenz abhängig von der Ausschleichzeit
Seite 46/Abb. 12	Neugeborenenimpfung: Anzahl der Persistenz abhängig vom Anteil geimpfter Kinder
Seite 48/Abb. 13	Impfung an Impftagen: Anzahl der Persistenz abhängig von der Ausschleichzeit
Seite 48/Abb. 14	Impfung an Impftagen: Anzahl der Persistenz abhängig vom Anteil geimpfter Kinder
Seite 50/Abb. 15a	Anzahl der Persistenz abhängig vom Anteil Geimpfter für Neugeborenenimpfung und Impfung an Impftagen
Seite 50/Abb. 15b	Differenz der Anzahl der Persistenz abhängig vom Anteil Geimpfter
Seite 50/Abb. 15c	Impfung an Impftagen: Anzahl der Persistenz abhängig vom Anteil geimpfter Kinder
Seite 50/Abb. 15d	Neugeborenenimpfung: Anzahl der Persistenz abhängig vom Anteil geimpfter Kinder
Seite 51/Abb. 16a	Vergleich beider Impfmethoden für 0 Jahre Ausschleichen
Seite 51/Abb. 16b	Vergleich beider Impfmethoden für 1 Jahr Ausschleichen
Seite 51/Abb. 16c	Vergleich beider Impfmethoden für 2 Jahre Ausschleichen
Seite 51/Abb. 16d	Vergleich beider Impfmethoden für 3 Jahre Ausschleichen
Seite 64/Abb. 17	Flußdiagramm: S-I-R-Modell
Seite 65/Abb. 18	Flußdiagramm: S-E-I-R-Modell
Seite 66/Abb. 19	Flußdiagramm: S-E-I-R-Modell, Impfung mit Totimpfstoff bei Geburt
Seite 67/Abb. 20	Flußdiagramm: S-E-I-R-Modell mit Lebendimpfung bei Geburt
Seite 68/Tab. 1	Beispiel für Übergänge in einem stochastischen Model
Seite 71/Tab. 2	Anzahl der Persistenz bei Neugeborenenimpfung und Ausschleichzeit von 0 Jahren
Seite 71/Tab. 3	Anzahl der Persistenz bei Neugeborenenimpfung und Ausschleichzeit von 1 Jahr
Seite 72/Tab. 4	Anzahl der Persistenz bei Neugeborenenimpfung und Ausschleichzeit von 2 Jahren
Seite 72/Tab. 5	Anzahl der Persistenz für Neugeborenenimpfung und Ausschleichzeit von 3 Jahren

Seite 73/Tab. 6	Anzahl der Persistenz für Ausschleichzeit von 0 Jahren	Impfung an NIDs für die
Seite 73/Tab. 7	Anzahl der Persistenz für Ausschleichzeit von 1 Jahr	Neugeborenenimpfung und
Seite 74/Tab. 8	Anzahl der Persistenz für Ausschleichzeit von 2 Jahren	Neugeborenenimpfung und
Seite 74/Tab. 9	Anzahl der Persistenz für Ausschleichzeit von 3 Jahren	Neugeborenenimpfung und

Anhang

Inhaltsverzeichnis

A Modellierung von Infektionserkrankungen.....	62
A1 Kompartimentmodelle.....	62
A2 Modelle mit Impfung.....	64
A2.1 Einfaches Differentialgleichungssystem für die Impfung mit einem Totimpfstoff bei Geburt	65
A2.2 Beispiel für die Impfung mit dem Lebendimpfstoff bei Geburt	65
A3 Stochastisches Modell.....	66
A4 Kurze Beschreibung der wichtigsten Parameter	67
A4.1 ‚force of transmission‘, λ	67
A4.2 Basisreproduktionszahl R_0	68
C Ergebnisse der Simulationen	69
C1 Tabellen für die Ausschleichzeiten von 0-3 Jahre.....	69
C1.1 Neugeborenenimpfung	69
C1.2 Impfung an Impftagen	71
C2 Ergebnisse der Simulationen	73
C2.1 Neugeborenenimpfung	73
C2.2 Impfung an Impftagen	77
D Polioimpfungen in der BRD	80

A Modellierung von Infektionserkrankungen

Die folgenden Abschnitte geben einen kurzen Einblick in die Modellierung von Viruskrankheiten.

A1 Kompartimentmodelle

Mit Hilfe von Differentialgleichungen kann das Verhalten von Infektionskrankheiten abgebildet und Aussagen zur Infektionsdynamik, zu endemischen und epidemischen Zuständen gemacht werden. Die Bevölkerung wird dazu in Kompartimente eingeteilt, die den verschiedenen Erkrankungsstadien entsprechen: Suszeptible (S), latent Infizierte (E, Exposed), Infektiöse (I) und Immune (R, recovered), wobei Exponierte zwar angesteckt sind, den Erreger aber im Gegensatz zu den Infektiösen noch nicht weitergeben, also noch nicht infektiös sind. Die Übergänge zwischen den einzelnen Klassen erfolgen dabei mit bestimmten Raten (im Folgenden werden dabei immer altersunabhängig Raten angenommen).

Beispiel 1 S-I-R-Modell ohne Impfung

Alle Neugeborenen kommen in die Klasse der Suszeptiblen. Suszeptible Personen verlassen ihre Klasse entweder durch Tod (allgemeine Sterberate) oder durch Infektion. Suszeptible werden durch Kontakt mit einem Infektiösen angesteckt und gelangen dann mit der Rate λ in die Klasse der Infektiösen. $1/\lambda$ ist also in etwa die durchschnittliche Dauer bis zur Ansteckung. Mit der Erholungsrate γ kommen die Infektiösen in die Klasse der Immunen oder versterben. Der Kehrwert von γ ist dabei die durchschnittliche Dauer der Infektiösität. Alle Immunen bleiben lebenslang immun und verlassen ihre Klasse durch Tod. Einige Krankheiten hinterlassen keine lebenslange Immunität, so dass ein Übergang von der Klasse der Immunen in die Klasse der Suszeptiblen möglich ist (S-I-R-S-Modell).

Einfaches Differentialgleichungssystem: S-I-R-Modell ohne Impfung

$$dS / dt = \mu - (\lambda + \mu)S(t)$$

$$dI / dt = \lambda S - (\gamma + \mu)I(t)$$

$$dR / dt = \gamma I - \mu R(t)$$

S: Anteil der Suszeptiblen, I: Anteil der Infektiösen, R: Anteil der Immunen. $N = S + I + R$ (Bevölkerungsgröße). μ : konstante, allgemeine Todesrate und allgemeine Geburtenrate (Bevölkerung wächst nicht, Geburten- und Todesprozesse sind ausgeglichen, keine krankheitsinduzierte Sterberate). λ (force of infection) = $\beta I(t)$ bei Altersunabhängigkeit der Übertragungsprozesse. γ : Erholungsrate.

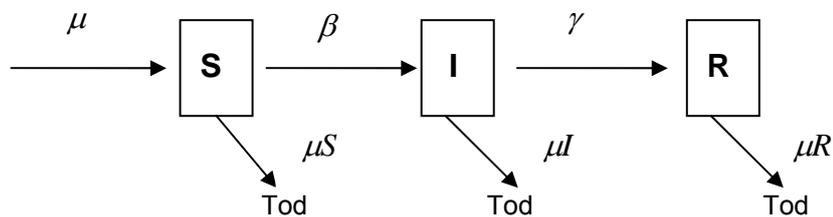


Abb. 17 Flussdiagramm für das S-I-R-Modell

Beispiel 2 S-E-I-R-Modell ohne Impfung

Auch hier gelangen alle Neugeborenen in die Klasse der Suszeptiblen. Suszeptible Personen verlassen ihre Klasse entweder durch Tod (allgemeine Sterberate) oder durch Infektion. Suszeptible werden durch Kontakt mit einem Infektiösen angesteckt und gelangen dann mit der Rate λ in die Klasse der Exponierten. Sie sind also infiziert aber noch nicht infektiös und geben den Erreger noch nicht weiter. Mit einer Rate δ gelangen die Exponierten dann in die Klasse der Infektiösen. Infektiöse verlassen ihre Klasse dann entweder durch Tod (allgemeine Sterberate, evtl. zusätzlich noch krankheitsspezifische Sterberate) oder durch Erholung und gelangen dann mit der Erholungsrate γ in die Klasse der Immunen.

Einfaches Differentialgleichungssystem: S-E-I-R-Modell ohne Impfung

$$\begin{aligned}dS / dt &= \mu - (\lambda + \mu)S \\dE / dt &= \lambda S - (\delta + \mu)E \\dI / dt &= \delta E - (\gamma + \mu)I \\dR / dt &= \lambda I - \mu R\end{aligned}$$

μ : konstante, allgemeine Sterberate und allgemeine Geburtenrate (Bevölkerung wächst nicht, die Ereignisse Geburt und Tod sind ausgeglichen; eine krankheitsinduzierte Sterberate wird nicht berücksichtigt). E: Anteil der Exponierten, S: Anteil der Suszeptible, I: Anteil der Infektiösen, R: Anteil der Immunen. $N = S + E + I + R$: Bevölkerungsgröße. δ ist die Rate, mit der Exponierte in die infektiöse Klasse kommen, λ ist die Übertragungsrate, γ die Erholungsrate, evtl. Altersabhängigkeiten nicht berücksichtigt.

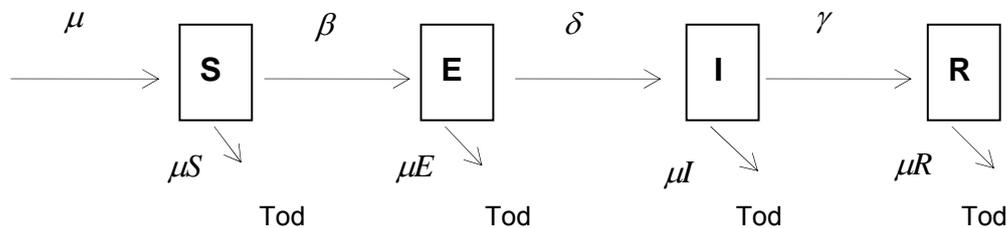


Abb. 18 Flußdiagramm für S–E–I–R-Modell

A2 Modelle mit Impfung

Bei einer Impfung werden Suszeptible künstlich immunisiert, kommen also durch eine erfolgreiche Impfung in die Klasse der Immunen ($R = \text{recovered}$). Dadurch kommt es zu weniger Infektionen und deshalb auch zu einer schwächeren Übertragungsstärke λ . Auch die Basisreproduktionszahl des Erregers sinkt, da durch die Impfung der suszeptible Anteil einer Population verkleinert wird. Nichtgeimpfte Individuen sind durch die Abnahme des suszeptiblen Anteils der Bevölkerung so zu einem gewissen Maß indirekt geschützt. Aus diesen Gründen müssen auch nicht alle Individuen einer Population geimpft werden, um eine Erkrankung auszurotten. Hat der Durchimpfungsgrad eine kritische Grenze erreicht, kann der Erreger seine Reproduktionszahl nicht über eins halten und die Infektion kann sich nicht halten. Da es auch in der Realität in Impfprogrammen kaum möglich ist, alle Individuen zu impfen, kommen diesen indirekten Effekte der so genannten ‚Herdenimmunität‘ eine wichtige Rolle zu (Anderson & May 1991).

A2.1 Einfaches Differentialgleichungssystem für die Impfung mit einem Totimpfstoff bei Geburt

$$dS / dt = (1 - p)\mu - (\lambda + \mu)S(t)$$

$$dE / dt = \lambda S - (\delta + \mu)E(t)$$

$$dI / dt = \delta E - (\gamma + \mu)I(t)$$

$$dR / dt = p\mu + \gamma I - \mu R(t)$$

Der Anteil p der Neugeborenen wird geimpft und kommt in die Klasse der Immunen. Der Anteil $(1-p)$ der Neugeborenen bleibt empfänglich. Die Impfung hinterlässt eine lebenslange Immunität. Geimpft wird mit einem Totimpfstoff, das heißt, es entstehen keine Kontaktimmunisierungen. Die Bevölkerung mischt sich homogen.

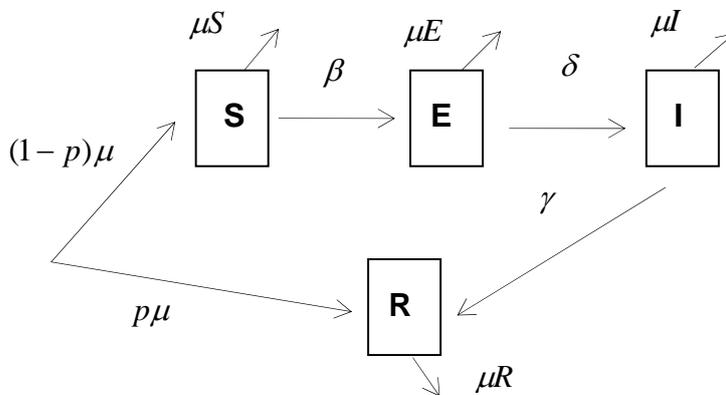


Abb. 19 Flußdiagramm für S-E-I-R-Modell mit Impfung

A2.2 Beispiel für die Impfung mit dem Lebendimpfstoff bei Geburt

$$dS / dt = (1 - p)\mu - \lambda S - \mu S$$

$$dE / dt = p\mu + \lambda S - (\delta + \mu)E$$

$$dI / dt = \delta E - (\gamma + \mu)I$$

$$dR / dt = \gamma I - \mu R$$

Geimpft wird ein Anteil p der Neugeborenen, die dadurch infiziert sind, kommen in die Klasse der latent infizierten und nach $(1/\delta)$ in die Klasse der Infektiösen. Einziges infektiöses Virus ist das Impfvirus, Wildviren werden nicht berücksichtigt. Die geimpften Neugeborenen und die anderen Infektiösen verlieren ihre Infektiosität mit der Rate γ und werden dann lebenslang immun. Der nicht-geimpfte Anteil $(1-p)$ ist suszeptibel. S: Anteil der Suszeptiblen, E: Anteil der Exponierten, I: Anteil der Infektiösen, R: Anteil der Immunen. $N = S + E + I + R$. In diesem Modell sind keine Wildviren berücksichtigt. β ist die Kontaktrate für Lebendviren. Zugehöriges Flussdiagramm, siehe Abb. 20, Seite 67.

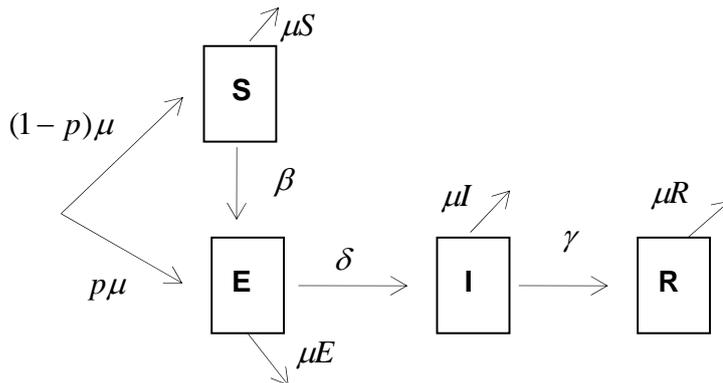


Abb. 20 Flußdiagramm für S-E-I-R-Modell mit Impfung

Alle Modelle sind erweiterbar und müssen für bestimmte Krankheiten auch verändert werden. Zum Beispiel werden bei Kinderkrankheiten altersabhängige oder sich saisonal ändernde Kontaktraten verwendet. Auch die Einführung und die Auswirkungen von Quarantänemaßnahmen können zu einer veränderten Infektionsdynamik führen und wichtige Rollen bei Bekämpfungsmaßnahmen spielen. Neben den Parametern der Erkrankung selbst wie Dauer der Latenzzeit, Inzidenz, Immunitätsausbildung und Übertragung haben auch demografische Parameter (siehe auch 4.2) einen wichtigen Einfluss auf die Infektionsdynamik.

A3 Stochastisches Modell

Diese Modelle können deterministisch oder stochastisch simuliert werden. Ein deterministisches Modell arbeitet ohne „Zufall“, das heißt, die Übergänge zwischen den Klassen erfolgen immer. Das Ergebnis eines deterministischen Ansatzes ist daher für die gleichen Initialbedingungen immer gleich. Im Gegensatz dazu finden bei einem stochastischen Modell die Übergänge zwischen den einzelnen Klassen nach Wahrscheinlichkeiten statt. Welcher der möglichen Übergänge stattfindet, wird mit Zufallszahlen bestimmt (Tab. 1).

Wie schon erwähnt, können stochastische Effekte eine bedeutende Rolle spielen. So kann sich unter bestimmten Bedingungen nach einer Phase relativ hoher Suszeptibilität die Infektion schnell ausbreiten und die Zahl der Suszeptiblen dadurch schnell abnehmen, eventuell auf ein Level, wo die

effektive Reproduktionszahl kleiner als 1 wird. Die nächste Epidemie muss dann auf eine neue, genügend große Anzahl Suszeptibler (Geburt, Immunitätsverlust, Immigration) warten. Vor allem während dieses niedrigen Levels kann eine Ausrottung durch stochastische Effekte eintreten. Die Wahrscheinlichkeit hierfür hängt von der Populationsgröße und ihrer Erneuerungsrate ab (generation turn over). Also gibt es eine kritische Bevölkerungsgröße für eine Persistenz, die jedoch nicht nur von der Populationsgröße, sondern auch von deren Dichte und von demographischen Eigenschaften wie zum Beispiel der Nettogeburtenrate abhängt (Eichner et al. 1994).

Label	Übertragungstyp→Ereignis	Rate	Ergebnis
1	(S, E, I, R) → (S+1, E, I, R)	μ	Geburt
2	(S, E, I, R) → (S-1, E, I, R)	μS	Tod
3	(S, E, I, R) → (S, E-1, I, R)	μE	Tod
4	(S, E, I, R) → (S, E, I-1, R)	μI	Tod
5	(S, E, I, R) → (S, E, I, R-1)	μR	Tod
6	(S, E, I, R) → (S-1, E+1, I, R)	βSI	Infektion
7	(S, E, I, R) → (S, E-1, I+1, R)	δE	wird infektiös
8	(S, E, I, R) → (S, E, I-1, R+1)	γI	Erholung

Tabelle 1 Beispiel für ein stochastisches S-E-I-R-Modell, wobei $S + E + I + R = 1$ (aus Anderson & May 1986). Welches Ereignis eintritt, wird mit Hilfe von Zufallszahlen bestimmt.

A4 Kurze Beschreibung der wichtigsten Parameter

A4.1 ‚force of transmission‘, λ

Die ‚Übertragungsstärke‘ λ oder Übertragungsrate ist die Anzahl der Infektionen pro Tag und pro Kopf (May 1985, Anderson & May 1991). $\lambda(t)\Delta t$ ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine gegebene suszeptible Person in dem kleinen Zeitintervall Δt infiziert wird. Für eine sich homogen durchmischende Bevölkerung wird im Allgemeinen angenommen, dass λ linear proportional zu der Gesamtzahl infizierter Individuen ist.

A4.2 Basisreproduktionszahl R_0

Eine der wichtigsten Größe in der Infektionsepidemiologie ist die Basisreproduktionszahl R_0 (Basic Reproduction Number); sie beschreibt wie viele Personen erfolgreich infiziert werden, wenn man einen Infektiösen in eine vollkommen suszeptible Bevölkerung bringt (Dietz 1993, Dietz 1975, May & Anderson 1979, May 1985). R_0 ist abhängig von der Übertragungsrate und der Dauer der Infektiösität: $R_0 = \beta / (\mu + \gamma)$, wobei μ die Todesrate aus anderen Gründen und γ die Erholungsrate ist. Damit ein Erreger in eine Population eindringen und sich darin etablieren kann, muss $R_0 > 1$ sein. Hat sich eine Infektionserkrankung in einer Population etabliert, nimmt die Anzahl Suszeptibler ab und Infizierte werden mit einer von R_0 abhängigen Rate Λ produziert: $\Lambda = (R_0 - 1) / D$, wobei D die Dauer der infektiösen Phase ist. Im Gleichgewicht und unter der Annahme einer sich homogen durchmischenden Population kann R_0 indirekt aus der Anzahl der Suszeptiblen einer Population geschätzt werden: im Gleichgewicht ist die Rate, mit der Suszeptible infiziert werden, gleich der Rate, mit der neue Suszeptible in die Bevölkerung kommen. Jede Infektion erzeugt durchschnittlich genau eine zweite Infektion. Die effektive Reproduktionszahl R ist im Gleichgewicht also 1 und $R = R_0 \times S^*$, wobei S^* der Anteil der Suszeptiblen im Gleichgewicht ist. Im Gleichgewicht ist also $R_0 \times S^* = 1$ bzw. $R_0 = 1 / S^*$. Aus Antikörperprävalenzen und der Alterspyramide der Population kann der altersabhängige Anteil der Suszeptiblen berechnet werden. Generell könnte R_0 eine nichtlineare Funktion der Populationsgröße sein, also $R_0 = f(N)$. Unter einfachen Bedingungen könnte R_0 als linear proportional zu N angenommen werden: $R_0 = N / N_T$. Damit sich eine Infektion also in der Bevölkerung halten kann ($R_0 = 1$), muss $N > N_T$ sein, wobei N_T die Proportionalitätskonstante ist. Mit R_0 kann ausserdem auch grob abgeschätzt werden, welcher Anteil der Bevölkerung immunisiert werden muss, um eine Infektion auszurotten. Ist der Anteil Immunisierter p , so ist der Anteil suszeptibler Neugeborener $(1 - p)$ und es gilt mit obiger Gleichung: $R = R_0 \times (1 - p)$. Damit sich eine Infektion nicht halten kann, muss $R < 1$ und damit $p = 1 - 1 / R_0$ sein (kritische Durchimpfungsrate; Dietz & Becker 1995, May

1985). Sowohl für eine Infektion im Gleichgewicht als auch bei der Einführung eines Erregers in eine nicht-exponierte Population, spielen neben der Bedingung $R_0 > 1$ stochastische Effekte eine Rolle, so dass es zum endemic fade-out bzw. epidemic fade-out kommen kann. Solche Phänomene treten meistens auf, wenn der Übertragungskoeffizient hoch ist (großes β) und die Infektionsdauer kurz ist (großes γ) (Anderson & May 1981, 1986).

Neben der Dauer der Infektiösität und der Übertragungstärke, ist die Basisreproduktionszahl von weiteren Faktoren abhängig, zum Beispiel vom Hygienelevel eines Landes. Auch saisonelle Änderungen in der Übertragungsrate wirken sich auf R_0 aus (Fine 1993).

C Ergebnisse der Simulationen

C1 Tabellen für die Ausschleichzeiten von 0-3 Jahre

C1.1 Neugeborenenimpfung

A	B	C	D	E	F	G	H	I
353	70,6	66,3930145	74,5613975	5	0	no	10	0
318	63,6	59,2120252	67,8261074	6	0	no	10	0
282	56,4	51,926374	60,7975201	7	0	no	10	0
218	43,6	39,2024799	48,073626	8	0	no	10	0
182	36,4	32,1738926	40,7879748	9	0	no	10	0
146	29,2	25,2477334	33,4002544	10	0	no	10	0
115	23	19,3801968	26,9425167	11	0	no	10	0
90	18	14,7300582	21,6536369	12	0	no	10	0
73	14,6	11,6218983	18,003923	13	0	no	10	0
58	11,6	8,92719553	14,7365738	14	0	no	10	0
31	6,2	4,25110613	8,68525975	15	0	no	10	0
35	7	4,92386447	9,60110916	16	0	no	10	0
23	4,6	2,93801754	6,82254279	17	0	no	10	0
14	2,8	1,53906007	4,6533327	18	0	no	10	0
8	1,6	0,69323212	3,12820017	19	0	no	10	0
12	2,4	1,24612391	4,15476188	20	0	no	10	0
5	1	0,32547214	2,31813881	21	0	no	10	0
1	0,2	0,00506343	1,10924769	22	0	no	10	0
1	0,2	0,00506343	1,10924769	23	0	no	10	0
1	0,2	0,00506343	1,10924769	24	0	no	10	0
1	0,2	0,00506343	1,10924769	25	0	no	10	0
0	0	0	0,73506101	26	0	no	10	0
0	0	0	0,73506101	27	0	no	10	0
0	0	0	0,73506101	28	0	no	10	0
0	0	0	0,73506101	29	0	no	10	0
0	0	0	0,73506101	30	0	no	10	0

Tabelle 2 Die Tabelle zeigt die Werte für die Neugeborenenimpfung bei einer Ausschleichzeit von 0 Jahren. Geimpft wurden 5%-30% (Spalte E) der Kinder unter 0 Jahren = Neugeborene (Spalte F), ohne individuellen Impftag (Spalte G). Es wird 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H). Die Impfungen werden

nicht ausgeschlichen (Spalte I). Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen, Spalte B den zugehörigen Anteil, Spalte C und D das 95%-Konfidenzintervall

A	B	C	D	E	F	G	H	I
368	73,6	69,5039567	77,4143963	5	0	no	10	1
310	62	57,5846089	66,2726038	6	0	no	10	1
289	57,8	53,3355614	62,1716737	7	0	no	10	1
238	47,6	43,1478503	52,0806836	8	0	no	10	1
194	38,8	34,5059887	43,2272642	9	0	no	10	1
161	32,2	28,1202391	36,4918032	10	0	no	10	1
123	24,6	20,8846896	28,6186675	11	0	no	10	1
96	19,2	15,8382974	22,9306781	12	0	no	10	1
74	14,8	11,8032825	18,2200395	13	0	no	10	1
57	11,4	8,74949029	14,5168467	14	0	no	10	1
40	8	5,77661199	10,7345464	15	0	no	10	1
23	4,6	2,93801754	6,82254279	16	0	no	10	1
16	3,2	1,83991853	5,14467683	17	0	no	10	1
16	3,2	1,83991853	5,14467683	18	0	no	10	1
11	2,2	1,10322764	3,90225508	19	0	no	10	1
10	2	0,96314296	3,64724083	20	0	no	10	1
8	1,6	0,69323212	3,12820017	21	0	no	10	1
1	0,2	0,00506343	1,10924769	22	0	no	10	1
1	0,2	0,00506343	1,10924769	23	0	no	10	1
0	0	0	0,73506101	24	0	no	10	1
3	0,6	0,12390575	1,74336737	25	0	no	10	1
0	0	0	0,73506101	26	0	no	10	1
0	0	0	0,73506101	27	0	no	10	1
0	0	0	0,73506101	28	0	no	10	1
0	0	0	0,73506101	29	0	no	10	1
0	0	0	0,73506101	30	0	no	10	1

Tabelle 3 Die Tabelle zeigt die Werte für die Neugeborenenimpfung bei einer Ausschleichzeit von 1 Jahr. Geimpft werden 5%-30% (Spalte E) der Kinder unter 0 Jahren = Neugeborene (Spalte F), ohne individuellen Impftag (Spalte G). Es werden 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H) und ein Jahr ausgeschlichen (Spalte I). Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen, Spalte B den zugehörigen Anteil, die Spalten C und D das entsprechende 95%-Konfidenzintervall

A	B	C	D	E	F	G	H	I
387	77,4	73,4776641	80,9947734	5	0	no	10	2
342	68,4	64,124924	72,4558528	6	0	no	10	2
306	61,2	56,7727358	65,4940113	7	0	no	10	2
248	49,6	45,1310742	54,0736813	8	0	no	10	2
210	42	37,6323074	46,4628379	9	0	no	10	2
190	38	33,7273962	42,4153911	10	0	no	10	2
151	30,2	26,2029977	34,4329963	11	0	no	10	2
125	25	21,2619263	29,0366007	12	0	no	10	2
83	16,6	13,4441751	20,1567812	13	0	no	10	2
83	16,6	13,4441751	20,1567812	14	0	no	10	2
46	9,2	6,81433042	12,0807033	15	0	no	10	2
46	9,2	6,81433042	12,0807033	16	0	no	10	2
38	7,6	5,43407812	10,2825582	17	0	no	10	2
29	5,8	3,91838688	8,22382209	18	0	no	10	2
19	3,8	2,30307708	5,87072905	19	0	no	10	2
14	2,8	1,53906007	4,6533327	20	0	no	10	2
9	1,8	0,82629544	3,38936961	21	0	no	10	2
7	1,4	0,56467611	2,86316162	22	0	no	10	2
3	0,6	0,12390575	1,74336737	23	0	no	10	2
2	0,4	0,04847862	1,43740786	24	0	no	10	2
4	0,8	0,21839081	2,03556326	25	0	no	10	2
2	0,4	0,04847862	1,43740786	26	0	no	10	2
4	0,8	0,21839081	2,03556326	27	0	no	10	2
1	0,2	0,00506343	1,10924769	28	0	no	10	2
0	0	0	0,73506101	29	0	no	10	2
0	0	0	0,73506101	30	0	no	10	2

Tabelle 4. Werte für die Neugeborenenimpfung bei einer Ausschleichzeit von 2 Jahren. Geimpft werden 5%-30% (Spalte E) der Kinder unter 0 Jahren = Neugeborene (Spalte F), ohne individuellen Impftag (Spalte G). Es wird 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H) und dann über 3 Jahre ausgeschlichen (Spalte I). Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen, Spalte B den zugehörigen Anteil, die Spalten C und D das 95%-Konfidenzintervall.

A	B	C	D	E	F	G	H	I
416	83,2	79,6288976	86,3726184	5	0	no	10	3
361	72,2	68,0494836	76,0857143	6	0	no	10	3
352	70,4	66,1863753	74,3704359	7	0	no	10	3
301	60,2	55,7595863	64,5190743	8	0	no	10	3
261	52,2	47,7197022	56,6541419	9	0	no	10	3
213	42,6	38,2205813	47,0674233	10	0	no	10	3
212	42,4	38,0244177	46,865967	11	0	no	10	3
177	35,4	31,2054928	39,7683083	12	0	no	10	3
146	29,2	25,2477334	33,4002544	13	0	no	10	3
116	23,2	19,5678585	27,1524321	14	0	no	10	3
89	17,8	14,5458807	21,4402742	15	0	no	10	3
82	16,4	13,2611386	19,9422924	16	0	no	10	3
72	14,4	11,4407131	17,7876108	17	0	no	10	3
44	8,8	6,46684575	11,6335171	18	0	no	10	3
39	7,8	5,60511738	10,5087726	19	0	no	10	3
34	6,8	4,75482466	9,37296468	20	0	no	10	3
21	4,2	2,61835768	6,34869405	21	0	no	10	3
19	3,8	2,30307708	5,87072905	22	0	no	10	3
16	3,2	1,83991853	5,14467683	23	0	no	10	3
8	1,6	0,69323212	3,12820017	24	0	no	10	3
4	0,8	0,21839081	2,03556326	25	0	no	10	3
2	0,4	0,04847862	1,43740786	26	0	no	10	3
4	0,8	0,21839081	2,03556326	27	0	no	10	3
2	0,4	0,04847862	1,43740786	28	0	no	10	3
2	0,4	0,04847862	1,43740786	29	0	no	10	3
0	0	0	0,73506101	30	0	no	10	3

Tabelle 5 zeigt die Werte für die Neugeborenenimpfung bei einer Ausschleichzeit von 3 Jahren. Geimpft werden 5%-30% (Spalte E) der Kinder unter 0 Jahren = Neugeborene (Spalte F), ohne Impftag (Spalte G). Es wird 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H) und dann über 3 Jahre ausgeschlichen (Spalte I). Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen, Spalte B den zugehörigen Anteil, Spalten C und D das 95%-Konfidenzintervall.

C1.2 Impfung an Impftagen

A	B	C	D	E	F	G	H	I
19	3,8	2,30307708	5,87072905	5	5	yes	10	0
10	2	0,96314296	3,64724083	6	5	yes	10	0
3	0,6	0,12390575	1,74336737	7	5	yes	10	0
3	0,6	0,12390575	1,74336737	8	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	9	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	10	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	11	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	12	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	13	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	14	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	15	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	16	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	17	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	18	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	19	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	20	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	21	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	22	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	23	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	24	5	yes	10	0

0	0	0	0,73506101	25	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	26	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	27	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	28	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	29	5	yes	10	0
0	0	0	0,73506101	30	5	yes	10	0

Tabelle 6. Werte für die Impfung an Impftagen und einer Ausschleichzeit von 0 Jahren. Geimpft werden 5%-30% (Spalte E) der Kinder unter 5 Jahren (Spalte F). Die Gruppen impfen an einem individuellen Impftag (Spalte G), es wird 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H) und nicht ausgeschlichen (Spalte I). Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen, Spalte B den zugehörigen Anteil, die Spalten C und D das entsprechende 95%-Konfidenzintervall.

A	B	C	D	E	F	G	H	I
30	6	4,08441818	8,45485537	5	5	yes	10	1
9	1,8	0,82629544	3,38936961	6	5	yes	10	1
3	0,6	0,12390575	1,74336737	7	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	8	5	yes	10	1
1	0,2	0,00506343	1,10924769	9	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	10	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	11	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	12	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	13	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	14	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	15	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	16	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	17	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	18	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	19	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	20	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	21	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	22	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	23	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	24	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	25	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	26	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	27	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	28	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	29	5	yes	10	1
0	0	0	0,73506101	30	5	yes	10	1

Tabelle 7 zeigt die Werte für die Impfung an Impftagen. Der Anteil der geimpften Kinder unter 5 Jahren (Spalte F) betrug zwischen 5% und 30% (Spalte E). Die Gruppen impfen an einem individuellen Impftag (Spalte G). Es wird 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H), bevor die Impfungen in 1 Jahr ausgeschlichen (Spalte I) werden. Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 Simulationen, Spalte B den zugehörigen Anteil, die Spalten C und D das 95%-Konfidenzintervall.

A	B	C	D	E	F	G	H	I
33	6,6	4,58633571	9,14428986	5	5	yes	10	2
15	3	1,68859842	4,89982257	6	5	yes	10	2
6	1,2	0,44161723	2,59349273	7	5	yes	10	2
1	0,2	0,00506343	1,10924769	8	5	yes	10	2
1	0,2	0,00506343	1,10924769	9	5	yes	10	2
1	0,2	0,00506343	1,10924769	10	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	11	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	12	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	13	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	14	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	15	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	16	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	17	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	18	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	19	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	20	5	yes	10	2

0	0	0	0,73506101	21	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	22	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	23	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	24	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	25	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	26	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	27	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	28	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	29	5	yes	10	2
0	0	0	0,73506101	30	5	yes	10	2

Tabelle 8. Werte für die Impfung an Impftagen und einer Ausschleichzeit von 2 Jahren. Der Anteil der geimpften Kinder betrug zwischen 5% und 30% (Spalte E), geimpft wurden alle Kinder unter 5 Jahren (Spalte F). Die Gruppen impfen an einem individuellen Impftag (Spalte G) und es wird über 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H). Die Impfungen werden dann innerhalb von 2 Jahren ausgeschlichen (Spalte I). Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen, Spalte B den zugehörigen Anteil, die Spalten C und D das entsprechende 95%-Konfidenzintervall.

A	B	C	D	E	F	G	H	I
60	12	9,28340097	15,1752498	5	5	yes	10	3
30	6	4,08441818	8,45485537	6	5	yes	10	3
11	2,2	1,10322764	3,90225508	7	5	yes	10	3
9	1,8	0,82629544	3,38936961	8	5	yes	10	3
2	0,4	0,04847862	1,43740786	9	5	yes	10	3
2	0,4	0,04847862	1,43740786	10	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	11	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	12	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	13	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	14	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	15	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	16	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	17	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	18	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	19	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	20	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	21	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	22	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	23	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	24	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	25	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	26	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	27	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	28	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	29	5	yes	10	3
0	0	0	0,73506101	30	5	yes	10	3

Tabelle 9 zeigt die Werte für die Impfung an Impftagen und einer Ausschleichzeit von 3 Jahren. Der Anteil der geimpften Kinder beträgt zwischen 5% und 30% (Spalte E), geimpft wurden alle Kinder unter 5 Jahren (Spalte F). Die Gruppen impfen an einem individuellen Impftag (Spalte G) und es wird 10 Jahre garantiert geimpft (Spalte H), bevor die Impfungen in 3 Jahren ausgeschlichen werden (Spalte I). Spalte A zeigt die Anzahl der Persistenz in 500 simulierten Impfungen, Spalte B den zugehörigen Anteil. Die Spalten C und D das entsprechende 95%-Konfidenzintervall.

C2 Ergebnisse der Simulationen

C2.1 Neugeborenenimpfung

Geimpft wurden 5-30% der Neugeborenen. Für jeden Anteil Geimpfter wird für die Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren die Anzahl der Persistenz, deren Anteil und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben. Jede Impfung wurde 500-mal simuliert).

Wurden 30% der Neugeborenen geimpft und nicht ausgeschlichen, trat ab einer Ausschleichzeit von 4 Jahren (in 2 von 500 Simulationen, CI: 0.05-1.44) eine persistierende Übertragung auf. Für die Ausschleichzeiten von 5-10 Jahre persistierte das Virus in 8, 14, 26, 40, 62, 86 von 500 simulierten Impfungen (1.6%, CI: 0.69-3.13; 2.8%, CI: 1.54-4.65; 5.2%, CI: 3.42-7.53; 8%, CI: 5.78-10.73; 12.4%, CI:9.64-15.61; 17.2%, CI:13.99-20.80).

Bei 29% geimpfter Neugeborener persistierte das Virus zum ersten Mal bei einer Ausschleichzeit von 3 Jahren (in 2 von 500 Simulationen, CI: 0.05-1.44). Für Ausschleichzeiten von 4-10 Jahre persistierte das Virus in 5, 10, 19, 31, 58, 74, 89 von 500 Simulationen (1%, CI:0.33-2.32; 2%, CI: 0.96-3.65; 3.8%, CI:2.30-5.88; 6.2%, CI: 4.25-8.69; 11.6%, CI: 8.93-14.74; 14.8%, CI:11.80-18.22; 17.8%, CI:14.55-21.44).

Bei einem Anteil von 28% Geimpfter persistierte das Virus zum ersten Mal bei einer Ausschleichzeit von 2 Jahren (in 1 von 500 Simulationen, 0.2%, CI: 0.01-1.11) .Bei Ausschleichzeiten von 3-10 Jahren persistierte das Virus in 2, 5, 15, 23, 36, 65, 84, 125 von 500 Simulationen (0.4%, CI: 0.05-1.44; 1%, CI:0.33-2.32; 3%, CI: 1.69-4.90; 4.6%, CI: 2.94-6.82; 7.2%, CI: 5.09-9.83; 13%, CI: 10.18-16.27; 16.8%, CI:13.63-20.37; 25%, CI: 21.26-29.04).

Bei den Anteilen von 27% Geimpfter bzw. 26% Geimpfter, fand sich die erste Persistenz bei einer Ausschleichzeit von zwei Jahren (in 4 von 500 Simulationen, 0.8%, CI: 0,22-2,04 bzw. in 2 von 500 Simulationen, 0.4%, CI: 0,05-1,44) Für die Ausschleichzeiten 3-10 Jahre, persistierte das Virus in 4, 5, 23, 27,51, 72, 91 150 von 500 Simulationen (0.8%, CI: 0.22-2.04; 1%, CI:0.33-2.32; 4.6%, CI: 2.94-6.82; 5.4%, CI: 3.56-7.76; 10.2%, CI: 7.69-13.19; 14.4%, CI: 11.44-17.79; 18.2, CI: 14.91-21.87; 30%, CI: 26.01-34.23) bzw. in 2, 13, 23, 38, 63, 81, 108, 130, 150 von 500 Simulationen (0.4%, CI: 0.05-1.44; 2.6%, CI: 1.39-4.41; 4.6%, CI: 2.94-6.82; 7.6%, CI: 5.43-10.28; 12.6%, CI: 9.82-15.83; 16.2%, CI: 13.08-19.73; 21.6%, CI: 18.07-25.47; 26%, CI: 22.21-30.08).

Bei einem Anteil von 25% geimpfter Neugeborener tritt dann zum ersten Mal bei allen Ausschleichzeiten Persistenz auf. Für die Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 1, 3, 4, 4, 17, 26, 39, 76, 88, 138, 171 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.6%, CI: 0.12-1.74; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 3.4%, CI: 1.99-5.39; 5.2%, CI: 3.43-7.53; 7.8%, CI: 5.61-10.51; 15.2%, CI: 12.17-18.65; 17.6%, CI: 14.36-21.23; 27.6%, CI: 23.72-31.74; 34.2%, CI: 30.05-38.54).

Bei einem Anteil von 24% Geimpfter und einer Ausschleichzeit von 0 Jahren trat in 1 von 500 Simulationen Persistenz auf (0.2%, CI:0.01-1.11), bei einer Ausschleichzeit von einem Jahr persistierte das Virus nicht. Bei Ausschleichzeiten von 2-10 Jahren persistierte das Virus in 2, 8, 24, 28, 61, 92, 121, 152, 175 von 500 Simulationen (0.4%, CI: 0.05-1.44; 1.6%, CI: 0.69-3.13; 4.8%, CI: 3.10-7.06; 5.6%, CI: 3.75-7.99; 12.2%, CI: 9.46-15.39; 18.4%, CI: 15.10-22.08; 24.2%; CI: 20.51-28.20; 30.4%, CI: 26.40-34.64; 35%, CI: 30.82-39.36).

Für die Anteile 23% bis 5% geimpfter Neugeborener persistierte das Virus immer. So trat bei einem Anteil Geimpfter von 23% und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren in 1, 1, 3, 16, 25, 51, 65, 105, 141, 162, 187 von 500 Simulationen Persistenz auf (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.6%, CI: 0.12-1.74; 3.2%, CI: 1.84-5.14; 5%, CI: 3.26-7.30; 10.2%, CI: 7.69-13.19; 13%, CI: 10.18-16.27; 21%, CI: 17.02-24.84; 28.2%, CI: 24.30-32.37; 32.4%, CI: 28.31-36.70; 37.4%, CI: 33.14-41.81).

Bei einem Anteil von 22% Geimpfter fand sich für eine Ausschleichzeit von 0-10 Jahren Persistenz in 1, 1, 7, 19, 23, 67, 75, 125, 139, 182, 238 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.2%, CI: 0.01-1.11; 1.4%, CI: 0.56-2.86; 3.8%, CI: 2.30-5.87; 4.6%, CI: 2.94-6.82; 13.4%, CI: 10.54-16.70; 15%, CI: 11.99-18.44; 25%, CI: 21.27-29.04; 27.8%, CI: 23.91-31.95; 36.4%, CI: 32.17-40.79; 47.6%, CI: 43.15-52.08).

Wurden 21% der Neugeborenen geimpft und 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 5, 8, 9, 21, 42, 73, 92, 132, 160, 218, 238 von 500 Simulationen (1%, CI: 0.33-2.32; 1.6%, CI: 0.69-3.13; 1.8%, CI: 0.83-3.39; 4.2%, CI: 2.62-6.35; 8.4%, CI: 6.12-11.18; 14.6%, CI: 11.62-18,00; 18.4%, CI: 15.10-22.08; 26.4%, CI: 22.59-30.50; 32%, CI: 27.93-36.29; 43.6%, CI: 39.20-48.07; 47.6%, CI: 43.15-52.08).

Wurden 20% der Neugeborenen geimpft und 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 12, 10, 14, 34, 42, 77, 134, 148, 190, 236, 281 von 500 Simulationen (2.4%, CI: 1.25-4.15; 2%, CI: 0.96-3.64; 2.8%, CI: 1.54-4.65; 6.8%, CI: 4.75-9.37; 8.4%, CI: 6.12-11.18; 15.4%, CI: 12.35-18.87; 26.8%, CI: 22.96-30.91; 29.6%, CI: 25.63-33.81; 38%, CI: 33.73-42.42; 47.2%, CI: 42.75-51.68; 56.2%, CI: 51.73-60.60).

Bei einem Anteil von 19% geimpfter Neugeborener und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 8, 11, 19, 39, 56, 94, 136, 172, 214, 254, 293 von 500 Simulationen (1.2%, CI: 1.10-3.90; 3.8%, CI: 2.30-5.87; 7.8%, CI: 5.61-10.51; 11.2%, CI: 8.57-14.30; 18.8%, CI: 15.47-22.51; 27.2%, CI: 23.34-31.33; 34.4%, CI: 30.23-38.75; 42.8%, CI: 38.42-47.27; 50.8%, CI: 46.32-55.27; 58.6%; CI: 54.14-62.96).

Bei einem Anteil von 18% geimpfter Neugeborener und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 14, 16, 29, 44, 78, 103, 163, 217, 255, 280 und 322 von 500 simulierten Impfungen (2.8%, CI: 1.54-4.65; 3.2%, CI: 1.84-5.14; 5.8%, CI: 3.92-8.22; 8.8%, CI: 6.47-11.63; 15.6%, CI: 12.53-19.08; 20.6%, CI: 17.14-24.41; 32.6%, CI: 28.50-36.90; 43.4%, CI: 39.01-47.87; 51%, CI: 46.52-55.46; 56%, CI: 51.52-60.40; 64.4%, CI: 60.03-68.60).

Bei einem Anteil von 17% geimpfter Neugeborener und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 23, 16, 38, 72, 100, 137, 191, 230, 264, 318, 431 von 500 Simulationen (4.6%, CI: 2.94-6.82; 3.2%, CI: 1.84-5.14; 7.6%, CI: 5.43-10.28; 14.4%, CI: 11.44-17.79; 20%, CI: 16.58-23.78; 27.4%, CI:

23.53-31.54; 38.2%, CI: 33.92-42.62; 46%, CI: 41.57-50.48; 52.8%, CI: 48.32-57.25; 63.6%, CI: 59.21-67.83; 86.2%, CI: 82.86-89.10).

Wurden 16% der Neugeborenen geimpft und 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 35, 23, 46, 82, 117, 179, 201, 247, 296, 325, 352 von 500 simulierten Impfungen (7%, CI: 4.92-9.60; 4.6%, CI: 2.94-6.82; 9.2%, CI: 6.81-12.08; 16.4%, CI: 13.26-19.94; 23.4%, CI: 19.76-27.36; 35.8%, CI: 31.60-40.18; 41.4%, CI: 37.04-45.86; 49.4%, CI: 44.93-53.87; 59.2%, CI: 54.75-63.54; 65%, CI: 60.64-69.18; 70.4%, CI: 66.19-74.37).

Wurden 15% der Neugeborenen geimpft und 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 31, 40, 46, 89, 155, 170, 215, 282, 333, 358, 380 von 500 Simulationen (6.2%, CI: 4.25-8.69; 8%, CI: 5.78-10.73; 9.2%, CI: 6.81-12.08; 17.8%, CI: 14.55-21.44; 31%, CI: 26.97-35.26; 34%, CI: 29.85-38.34; 43%, CI: 38.61-47.47; 56.4%, CI: 51.93-60.80; 66.6%, CI: 62.28-70.73; 71.6%, CI: 67.43-75.51; 76%, CI: 72.01-79.68)

Bei einem Anteil von 14% geimpfter Neugeborener und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 58, 57, 83, 116, 156, 209, 260, 290, 334, 358, 390 von 500 Simulationen (11.6%, CI: 8.93-14.74; 11.4%, CI: 8.75-14.52; 16.6%, CI: 13.44-20.16; 23.2%, CI: 19.57-27.15; 31.2%, CI: 27.16-35.46; 41.8%, CI: 37.44-46.26; 52%, CI: 47.52-56.46; 58%, CI: 53.54-62.37; 66.8%, CI: 62.48-70.92; 71.6%, CI: 67.43-75.51; 78%, CI: 74.11-81.56).

Bei einem Anteil von 13% geimpfter Neugeborener und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 73, 74, 83, 146, 172, 259, 260, 290, 334 und 358 von 500 Simulationen (14.6%, CI: 11.62-18.00; 14.8%, CI: 11.80-18.22; 16.6%, CI: 13.44-20.16; 29.2%, CI: 25.25-33.40; 34.4%, CI: 30.24-38.75; 51.8%, CI: 47.32-56.26; 52%, CI: 47.52-56.46; 58%, CI: 53.54-62.37; 66.8%, CI: 62.48-70.92; 71.6%, CI: 67.43-75.51; 82.6%, CI: 78.99-85.82).

Wurden 12% der Neugeborenen geimpft und in 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 90, 96, 125, 177, 225, 273, 320, 369, 395, 410 und 417 von 500 Simulationen (18%, CI: 14.73-21.65; 19.2%, CI: 15.84-22.93; 25%, CI: 21.26-29.04; 35.4%, CI: 31.21-39.77; 45%, CI: 40.58-49.48; 54.6%, CI: 50.12-59.03; 64%, CI: 59.62-68.22; 73.8%, CI: 69.71-77.60; 79%, CI: 75.16-82.49; 82%, CI: 78.35-85.27; 83.4%, CI: 79.84-86.56).

Wurden 11% der Neugeborenen geimpft und 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 115, 123, 151, 212, 263, 315, 354, 375, 413, 422 und 437 von 500 Simulationen (23%; CI: 19.38-26.94; 24.6%, CI: 20.88-28.62; 30.2%, CI: 26.20-34.43; 42.4%, CI: 38.02-46.87; 52.6%, CI: 48.12-57.05; 63%, CI: 58.60-67.24; 70.8%, CI: 66.60-74.75; 75%, CI: 70.96-78.74; 82.6%, CI: 78.99-85.82; 84.4%, CI: 80.92-87.47; 87.4%, CI: 84.17-90.18).

Wurden 10% der Neugeborenen geimpft und 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 146, 161, 190, 213, 283, 342, 382, 407, 412, 436, 453 von 500 Simulationen (29.2%, CI: 25.25-33.40; 32.2%, CI: 28.12-36.50; 38%,

CI: 33.73-42.42; 42.6%, CI: 38.22-47.07; 56.6%, CI: 52.13-60.99; 68.4%, CI: 64.12-72.46; 76.4%, CI: 72.43-80.06; 81.4%, CI: 77.71-84.72; 82.4, CI: 78.77-85.64; 87.2%, CI: 83.95-90.00; 90.6%, CI: 87.70-93.01).

Bei einem Anteil von 9% Geimpfter fand sich für eine Ausschleichzeit von 0-10 Jahren Persistenz in 182, 194, 210, 261, 315, 358, 405, 396, 430, 436 und 469 von 500 Simulationen (36.4%, CI: 32.17-40.79; 38.8%, CI: 34.51-43.23; 42%, CI: 37.63-46.46; 52.2%, CI: 47.72- 56.65; 63%, CI: 58.60-67.24; 71.6%, CI: 67.43-75.51; 81%, CI: 77.28-84.35; 79.2%, CI: 75.37-82.68; 86%, CI: 82.65-88.92; 87.2, CI: 83.95-90.00; 93,8%, CI: 91.31-95.75).

Wurden 8% der Neugeborenen geimpft und 0-10 Jahre ausgeschlichen, persistierte das Virus in 218, 238, 248, 301, 372, 385, 432, 458, 452, 458 und 465 von 500 Simulationen (43.6%, CI: 39.20-48.07; 47.6%, CI: 43.15-52.08; 49.6%, CI: 45.13-54.07; 60.2, CI: 55.76-64.52; 74.4%, CI: 70.34-78.17; 77%, CI: 73.06-80.62; 86.4%, CI: 83.08-89.28; 91.6%, CI: 88.82-93.88; 90.4%, CI: 87.47-92.84; 91.6%, CI: 88.82-93.88; 93%, CI: 90.40-95.08).

Bei einem Anteil von 7% geimpfter Neugeborener und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 282, 289, 306, 352, 385, 425, 444, 454, 468, 463, 461 von 500 Simulationen (56.4%, CI: 51.93-60.80; 57.8%, CI: 53.33-62.17; 61.2%, CI: 56.77-65.50; 70.4%, CI: 66.19-74.37; 77%, CI: 73.06-80.62; 85%, CI: 81.56-88.02; 88.8%, CI: 85.70-91.43; 90.8%, CI: 87.92-93.19; 93.6%, CI: 91.01-95.58; 92.6%, CI: 89.94-94.73; 92.2%, CI: 89.49-94.40).

Bei einem Anteil von 6% geimpfter Neugeborener und Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 318, 310, 342, 361, 398, 449, 456, 472, 463, 479 und 473 von 500 Simulationen (63.6%, CI: 59.21-67.83; 62%, CI: 57.58-66.27; 68.4%, CI: 64.12-72.46; 72.2%, CI: 68.05-76.09; 79.6%, CI: 75.80-83.05; 89.8%, CI: 86.81-92.31; 91.2%, CI: 88.36-93.53; 94.4%, CI: 92.01-96.25; 92.6%, CI: 89.94-94.74; 95.8%, CI: 93.65-97.38; 94.6%, CI: 92.24-96.41).

Bei einem Anteil von 5% Geimpfter fand sich für eine Ausschleichzeit von 0-10 Jahren Persistenz in 353, 368, 387, 416, 453, 456, 462, 464, 474, 464 und 463 von 500 Simulationen (70.6%, CI: 66.40-74.56; 73.6%, CI: 69.50-77.41; 77.4%, CI: 73.48-81.00; 83.2%, CI: 79.63-86.37; 90.6%, CI: 87.70-93.01; 91.2%, CI: 88.37-93.53; 92.4%, CI: 89.71-94.57; 92.8%, CI: 90.17-94.91; 94.8%, CI: 92.47-96.58; 92.8%, CI: 90.17-94.91; 92.6%, CI: 89.94-94.74).

C2.2 Impfung an Impftagen

Geimpft wurden 30-5% der Kinder unter 5 Jahren an einem Impftag, wobei jede der 10 Gruppen an einem anderen Impftag impft und die Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren variiert werden. Für jeden Anteil Geimpfter wird für die Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren die Anzahl der Persistenz, deren Anteil und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben. Jede Impfung wurde 500-mal simuliert.

Bei einem Anteil von 30 bis 27% Geimpfter tritt bei allen Ausschleichzeiten keine Persistenz auf (in 0 von 500 Simulationen, CI: 0.00-0.74).

Bei einem Anteil von 26% geimpfter Kinder und einer Ausschleichzeit von 10 Jahren trat in 1 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11) Persistenz auf. Für die Ausschleichzeiten 0-9 Jahre trat ab 26% geimpfter Kinder keine Persistenz auf.

Für 25-24% Geimpfter trat keine Persistenz in den Ausschleichzeiten auf.

Bei einem Anteil von 23% geimpfter Kinder und einer Ausschleichzeit von 9 Jahren persistierte das Virus in 1 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11). Für alle anderen Ausschleichzeiten trat hier keine Persistenz auf.

Bei 22% geimpfter Kinder trat keine Persistenz auf.

Wurden 21% geimpft, trat bei einer Ausschleichzeit von 10 Jahren in 1 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11) Persistenz auf. Für alle anderen Ausschleichzeiten trat hier keine Persistenz auf.

Bei 20% geimpfter Kinder trat keine Persistenz auf.

Wurden 19% der Kinder geimpft, trat für die Ausschleichzeiten von 10 und 7 Jahren Persistenz auf (in 2 von 500 Simulationen, CI: 0.05-1.44). Für alle anderen Ausschleichzeiten trat keine Persistenz auf.

Bei einem Anteil von 18% bzw. 17% und Ausschleichzeiten von 10, 9 und 8 Jahren persistierte das Virus in 2, 1 und 2 von 500 Simulationen (0.4%, CI: 0.05-1.44; 0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.4%, CI: 0.05-1.44) bzw. in 5, 4 und 4 von 500 Simulationen (1.0%, CI: 0.33-2.32; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 1.0%, CI: 0.33-2.32).

Bei einem Anteil von 16% Geimpfter persistierte das Virus für die Ausschleichzeiten von 10, 9, 8 und 7 Jahren. Bei 10 Jahren in 5 von 500 Simulationen (1%, CI: 0.33-2.32), bei 9 Jahren in 3 von 500 Simulationen (0.6%, CI: 0.12-1.74), und bei 8 und 7 Jahren in 1 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11).

Bei einem Anteil von 15 bis 12% persistierte das Virus bei Ausschleichzeiten von 5-10 Jahren. Wurden 15% geimpft und 5, 6, 7, 8, 9 und 10 Jahre aus geschlichen persistierte das Virus in 1, 1, 4, 4, 1 und 9 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 1.8%, CI: 0.83-3.39).

Wurden 14% geimpft persistierte das Virus für die Ausschleichzeiten von 5-10 Jahren in 1, 2, 5, 4, 6 und 13 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.4%, CI: 0.05-1.44; 1.0%, CI: 0.33-2.32; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 1.2%, CI: 0.44-2.59; 2.6%, CI: 1.39-4.41).

Bei einem Anteil von 13% Geimpfter persistierte das Virus für die Ausschleichzeiten von 5-10 Jahren in 1, 1, 4, 4, 13 und 13 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 2.6%, CI: 1.39-4.41; 2.6%, CI: 1.39-4.41).

Bei einem Anteil von 12% Geimpfter persistierte das Virus für die Ausschleichzeiten von 5-10 Jahren in 3, 2, 5, 18, 19 und 27 von 500 Simulationen (0.6%, CI: 0.12-1.74; 0.4%, CI: 0.05-1.44; 3.6%, CI: 2.15-5.63; 3.8%, CI: 2.30-5.87; 5.4%, CI: 3.59-7.76).

Wurden 11% der Kinder geimpft, trat für die Ausschleichzeiten von 0-3 Jahren keine Persistenz auf. Bei den Ausschleichzeiten von 4-10 Jahren persistierte das Virus jeweils in 3, 3, 6, 12, 16, 28 und 41 von 500 Simulationen (0.6%, CI: 0.12-1.74; 0.6%, CI: 0.12-1.74; 1.2%, CI: 0.44-2.59; 2.4%, CI: 1.25-4.15; 3.2%, CI: 1.84-5.14; 5.6%, CI: 3.75-7.99; 8.2%, CI: 5.94-10.96).

Wurden 10% geimpft persistierte das Virus für die Ausschleichzeiten von 3-10 Jahren in 1, 2, 4, 6, 7, 20, 30, 45 und 63 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.4%, CI: 0.05-1.44; 0.8%, CI: 0.22-2.04; 1.2%, CI: 0.44-2.59; 1.4%, CI: 0.56-2.86; 4%, CI: 2.46-6.11; 6%, CI: 4.08-8.45; 9%, CI: 6.64-11.86; 12.6%, CI: 9.82-15.83).

Bei einem Anteil von 9% Geimpfter persistierte das Virus für die Ausschleichzeiten von 1-10 Jahren in 1, 1, 2, 9, 13, 29, 34, 65, 71 und 84 von 500 Simulationen (0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.2%, CI: 0.01-1.11; 0.4%, CI: 0.05-1.44; 1.8%, CI: 0.83-3.39; 5.8%, CI: 3.92-8.22; 6.8%, CI: 4.75-9.37; 13%, CI: 10.18-16.27; 14.2%, CI: 11.26-17.57; 16.8%, CI: 13.63-20.37).

Bei einem Anteil von 8% Geimpfter persistierte das Virus für die Ausschleichzeiten von 0 und 2-10 Jahre in 3 und 1, 9, 17, 29, 33, 69, 70, 101, 122 von 500 Simulationen (0.6%, CI: 0.12-1.74; 0.2%, CI: 0.01-1.11; 1.8%, CI: 0.83-3.39; 3.4%, CI: 1.99-5.39; 5.8%, CI: 3.92-8.22; 6.6%, CI: 4.59-9.14; 13.8%, CI: 10.89-17.14; 14%, CI: 11.08-17.35; 20.2%, CI: 16.77-23.99; 24.4%, CI: 20.70-27.74).

Für die Anteile von 7-5% geimpfter Kinder trat in allen Ausschleichzeiten Persistenz auf.

Bei einem Anteil von 7% Geimpfter und den Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 3, 3, 6, 11, 30, 46, 78, 90, 110, 166, 166 von 500 Simulationen (0.6%, CI: 0.12-1.74; 0.6%, CI: 0.12-1.74; 1.2%, CI: 0.44-2.59; 2.2%, CI: 1.10-3.90; 6%, CI: 4.08-8.45; 9.2%, CI: 6.81-12.08; 15.6%, CI: 12.53-19.10; 18%, CI: 14.73-21.65; 22%, CI: 18.44-25.89; 33.2%, CI: 29.08-37.52; 33.2%, CI: 29.08-37.52).

Bei einem Anteil von 6% Geimpfter und den Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 10, 9, 15, 30, 61, 87, 117, 149, 183, 207 und 243 von 500 Simulationen (2%, CI: 0.96-3.65; 1.8%, CI: 0.83-3.39; 3%, CI: 1.69-4.89;

6%, CI: 4.08-8.45; 12.2%, CI: 9.46-15.39; 17.4%, CI: 14.18-21.01; 23.4%, CI: 19.76-27.36; 29.8%, CI: 25.82-34.02; 36.6%, CI: 32.37-40.99; 41.4%, CI: 37.04-45.86; 48.6%, CI: 44.14-53.08).

Bei einem Anteil von 5% Geimpfter und den Ausschleichzeiten von 0-10 Jahren persistierte das Virus in 19, 30, 33, 60, 100, 129, 166, 242, 260, 293, 297 von 500 Simulationen (3.8%, CI: 2.30-5.87; 6%, CI: 4.08-8.45; 6.6%, CI: 4.57-8.45; 12%, CI: 9.28-15.17; 20%, CI: 16.58-23.78; 25.8%, CI: 22.02-29.87; 33.2%, CI: 29.08-37.52; 48.4%, CI: 43.94-52.88; 52%, CI: 47.52-56.46; 58.6%, CI: 54.14-62.96; 59.4%, CI: 54.95-63.73).

D Polioimpfungen in der BRD

Die ersten Impfungen gegen die Kinderlähmung in Deutschland wurden mit OPV durchgeführt. So wurde im Jahr 1962 in der BRD die Polioschluckimpfung mit OPV im 4., 6. und 18. Lebensmonat mit Auffrischungsimpfungen nach etwa 10 Jahren eingeführt. Im Epidemiologischen Bulletin der ständigen Impfkommision (STIKO) hieß es im Jahre 1997 noch (STIKO 1997): „OPV: Zur Vermeidung einer Übertragung von Impfviren auf Dritte sind Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten, um den Kontakt mit Stuhl des Impflings zu vermeiden. Bei der Pflege geimpfter Säuglinge kommt der Hygiene beim Windelwechseln besondere Bedeutung zu. Die Pflege des geimpften Säuglings sollte für die Dauer von 6-8 Wochen auf Polio-Geimpfte beschränkt bleiben. Anstelle von oralem Polio-Impfstoff (OPV) ist inaktivierter Polio-Impfstoff (IPV) indiziert bei:

- Der Impfung von Kindern und anderen Personen mit Immundefizienz (angeboren oder erworben)
- Der Impfung symptomatisch und asymptomatisch HIV-Infizierter
- Der Impfung von Personen, die mit an Immundefizienz leidenden oder an HIV-infizierten Personen zusammenleben
- Personen, die eine Impfung mit OPV ablehnen.“

Seit dem Jahr 1998 wird der Totimpfstoff IPV als Routineimpfstoff gegen die Poliomyelitis in der BRD verwendet (STIKO 1998). Die IPV-Impfungen wurden zunächst im 3., 5. und 12.-15. Lebensmonat verabreicht. Im Epidemiologischen

Bulletin der STIKO im Jahre 1998 heißt es dazu: „Poliomyelitis: Der Polio-Lebendimpfstoff, orale Vakzine (OPV), wird wegen des – wenn auch sehr geringen – Risikos einer vakzinassoziierten paralytischen Poliomyelitis (VAPP) nicht mehr empfohlen. Zum Schutz vor der Poliomyelitis wird ein zu injizierender Impfstoff, inaktivierte Polio-Vakzine (IPV), mit gleicher Wirksamkeit empfohlen. Ab Beginn des 11. Lebensjahres wird für Jugendliche (bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) eine Auffrischimpfung mit einem Impfstoff, der IPV enthält, empfohlen. Eine mit OPV begonnene Grundimmunisierung wird mit IPV komplettiert.“ Seit dem Jahr 2001 wird im 2., 4 und im 11.-14. Lebensmonat mit IPV geimpft (STIKO 2001).

Glossar

Endemisch:	eine Infektion tritt in einem Gebiet im Mittel gleich häufig über die Jahre hinweg auf
Enzephalitis	Gehirnentzündung
Epidemisch:	eine Infektion tritt in einem Gebiet im Mittel mit zunehmender Häufigkeit auf
Meningitis	Hirnhautentzündung
monovalenter OPV:	dieser Lebendimpfstoff enthält nur einen der drei attenuierten Polioserotypen, während der trivalente OPV alle drei Serotypen enthält. Also mOPV-1, mOPV-2 und mOPV-3.
Oropharynx:	Mundteil des Rachens
Paralyse:	Lähmung
Paretisch:	gelähmt
Pathogenese:	Krankheitsentstehung
Pharynx:	Rachen
Sabin Strain:	einer der 3 Stämme der Lebendviren, die von A. Sabin zur Lebendimpfung gegen Poliomyelitis entwickelt wurden
Sporadisch:	vereinzelt auftretend (Infektion)
Suszeptibel:	(für eine Infektionserkrankung) empfänglich
Tonsille:	Mandel, Gaumenmandel

Literaturverzeichnis

Albert R, Jeong H, Barabasi AL. Error and attack tolerance of complex networks. 2000; *Nature* **406**: 378-82.

Alexander JP, Gary HE, Pallansch MA. Duration of poliovirus excretion and its implications for acute flaccid paralysis surveillance: a review of the literature. 1997; *J Infect Dis* **175**: 176-182.

Alexander M, Raettig HJ. Infektionskrankheiten. Epidemiologie, Klinik und Immunprophylaxe. 5. überarbeitete Auflage. Stuttgart; New York: Thieme 1998.

Anderson RM, May RM. The population dynamics of microparasites and their invertebrate hosts. 1981; *Phil Trans R Soc* **291**: 451-524, zitiert aus Anderson & May 1991.

Anderson RM. Population Dynamics of Infectious Diseases: Theory and Application. 1982; (ed. Anderson RM). Ch. 3, Chapman & Hall, London.

Anderson RM, May RM. The invasion, persistence and spread of infectious diseases within animal and plant communities. 1986; *Phil Trans R Soc* **B314**: 533-70, zitiert aus Anderson & May 1991.

Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. 1991; Oxford Univ. Press, Oxford.

Andrus JK, Strebel PM, de Quadros CA, Olive JM. Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989-91. 1995; *Bull World Health Organ* **73**: 33-40.

Arita I. A scenario for polio eradication. Brown F (ed): Progress in Polio Eradication: Vaccine Strategies for the End Game. Dev Biol. Basel, Karger. 2001; **105**: 33-40.

Aylward RB, Sutter RW, Heymann DL. Policy. OPV cessation-the final step to a "polio-free" world. 2005; *Science* **310**: 625-6.

Aylward RB, Sutter RW, Cochi SL, Thompson KM, Jafari H, Heyman D. Risk Management in a Polio-Free World. 2006; *Risk Analysis* **26**: 1441-8.

Barabasi AL. The physics of the Web: Statistical mechanics is offering new insights into the structure and dynamics of the Internet, the World Wide Web and other complex interacting systems. PhysicsWorld July 2001. Zitiert am 20.12.2006, erhältlich unter: <http://physicsweb.org/articles/world/14/7/9>.

Becker NG, Dietz K. The effect of household distribution on transmission and control of highly infectious diseases. 1995; *Math Biosci* **127**: 207-19.

Bell C. The nervous system of the human body: As explained in a series of papers read in front of the Royal Society of London, with an appendix of cases and consultations on nervous diseases. 1936; Edinburgh, 434-4353, zitiert nach Eggers 2006.

Blomqvist S, Savolainen C, Laine P, Hirttio P, Lamminsalo E, Penttila E, Joks S, Roivainen M, Hovi T. Characterization of a highly evolved vaccine-derived poliovirus type 3 isolated from sewage in Estonia. 2004; *J Virol* **78**: 4876-83.

Blomqvist S, Bruu AL, Stenvik M, Hovi T. Characterization of a recombinant type 3/type 2 poliovirus isolated from a healthy vaccinee and containing a chimeric capsid protein VP1. 2003; *J Gen Virol* **84**: 573-80.

Bompart F. Vaccination strategies for the last stages of global polio eradication. 2005; *Indian Pediatr* **42**: 163-9.

Boot HJ, Kasteel DT, Buisman AM, Kimman TG. Excretion of wild-type and vaccine-derived poliovirus in the feces of poliovirus receptor-transgenic mice. 2003; *J Virol* **77**: 6541-5.

Buisman AM, Sonsma JA, Kimman TG, Koopmans MP. Mucosal and systemic immunity against poliovirus in mice transgenic for the poliovirus receptor: the poliovirus receptor is necessary for a virus-specific mucosal IgA response. 2000; *J Infect Dis* **181**: 815-23.

Buisman AM, Sonsma JA, van Wijk MG, Vermeulen JP, Roholl PJ, Kimman TG. Pathogenesis of poliovirus infection in PVRTg mice: poliovirus replicates in peritoneal macrophages. 2003; *J Gen Virol* **84**: 2819-28.

Bunimovich-Mendrazitsky S, Stone L. Modeling polio as a disease of development. 2005; *J Theor Biol* **237**: 302-15.

Centres of Disease Control and Prevention. Poliomyelitis (pink book) (homepage on the internet). Zitiert am 15.11.2006, erhältlich unter: <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/polio.pdf>.

Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses. 2006; *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* **55**: 1093-97.

Chandra RK. Reduced secretory antibody response to live attenuated measles and poliovirus vaccines in malnourished children. 1975; *Br Med J* **2**: 583-5.

Cherkasova EA, Korotkova EA, Yakovenko ML, Ivanova OE, Eremeeva TP, Chumakov KM, Agol VI. Long-term circulation of vaccine-derived poliovirus that causes paralytic disease. 2002; *J Virol* **76**: 6791-99.

Cherkasova E, Laassri M, Chizhikov V, Korotkova E, Dragunsky E, Agol VI, Chumakov K. Microarray analysis of evolution of RNA viruses: evidence of

circulation of virulent highly divergent vaccine-derived polioviruses. 2003; *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 9398-403.

Chopra K, Kundu S, Chowdhury DS. Antibody response of infants in tropics to five doses of oral polio vaccine. 1989; *J Trop Pediatr* **35**:19-23.

Cochi SL, Sutter RW, Kew OM, Pallansch M, Dowdle WR. A decision tree for stopping polio immunization. 1997; Technical Consultation on Global Eradiction of Poliomyelitis. EPI/POLIO/TECH.97/WPI18. World Health Organization, Geneva.

Cochi SL, Hull HF, Sutter RW, Wilfert CM, Katz SL. Commentary: the unfolding story of global poliomyelitis eradication. 1997; *J Infect Dis* **175**: S1-3.

Cuervo NS, Guillot S, Romanenkova N, Combiescu M, Aubert-Combiescu A, Seghier M, Caro V, Crainic R, Delpyroux F. Genomic features of intertypic recombinant sabin poliovirus strains excreted by primary vaccinees. 2001; *J Virol* **75**: 5740-51.

Coleman PG et al. Endemic stability-a veterinary idea applied to human public health. 2001; *Lancet* **357**: 1248-1286.

Communicable Disease Control, Public Health Branch, Rural & Regional Health & Aged Care Services Division of the Victorian State Government, Department of Human Services, Australia (Homepage im Internet). Poliomyelitis-blue book. Zitiert am 10.11.2006, erhältlich unter: <http://www.health.vic.gov.au/ideas/bluebook/poliomyelitis.htm>.

Cvjetanovic B, Grab B, Dixon H. Epidemiological models of poliomyelitis and measles and their application in the planning of immunization programmes. 1982; *Bull World Health Organ* **60**: 405-22.

Dietz, K. Transmission and control of arbovirus diseases. 1975; in Ludwig, D und Cooke, KL (Eds). *Mathematical models for the spread of infectious diseases*: 104-21. Society for Industrialized and Applied Mathematics, Philadelphia. Zitiert nach Anderson & May 1991.

Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. 1993; *Stat Methods Med Res* **2**: 23-41.

Dowdle WR, van der Avvort H, de Gourville E, Delpyroux F, Desphande J, Hovi T, Martin J, Pallansch M, Kew O, Wolff C. Containment of Polioviruses: After Eradication and OPV Cessation: Characterizing Risks to Improve Management. 2006, *Risk Analysis* **26**: 1449-69.

Dowdle WR, Birmingham ME. The biologic principles of poliovirus eradication. 1997; *J Infec Dis* **175**: 286-92.

Eichner M. Epidemiologische Modelle zur Ausrottung der Kinderlähmung. 1993; Inauguraldissertation an der Universität Tübingen, Fakultät für Biologie.

Eichner M, Dietz K, Hadeler KP. Stochastic models for the eradication of poliomyelitis: Minimum population size for polio virus persistence. 1994; in *Models for Infectious Human Diseases: Their Structure and Relation to Data*, V. Isham, G. Medley, eds., Cambridge University Press.

Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). 1999; *J Virol* **73**: 4533-5.

Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. 1949; *Science* **109**: 85-7.

Enders JF. Die gegenwärtige Rolle der Gewebekulturverfahren bei der Erforschung der Poliomyelitisviren. In: *Poliomyelitis. Epidemiologie, Klinik, Virus und Virusnachweis, Immunität, Bekämpfung*. Thieme, Stuttgart, 1956.

Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. 1988; Geneva: WHO, zitiert aus Kew 2005.

Fine PE. Herd immunity: history, theory, practice. 1993; *Epidemiol Rev* **15**: 265-302.

Fine PE, Carneiro IA. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative. 1999; *Am J Epidemiol* **150**: 1001-21.

Fine PE. Gaps in our knowledge about transmission of vaccine-derived polioviruses. 2000; *Bull World Health Organ* **78**: 358-9.

Fine PE. 2005. Personal communication with Dr. Eichner.

Fine PE, Richie S. Perspective: Determinants of the Severity of Poliovirus Outbreaks in the Post Eradication Era. 2005; *Risk Analysis* **26**: 1533-40.

Franco D, Pathak HB, Cameron CE, Rombaut B, Wimmer E, Paul AV. Stimulation of poliovirus RNA synthesis and virus maturation in a HeLa cell-free in vitro translation-RNA replication system by viral protein 3CDpro. 2005; *Viol J* **2**: 86.

Gavrilin GV, Cherkasova EA, Lipskaya GY, Kew OM, Agol VI. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model. 2000; *J Virol* **74**: 7381-90.

Georgescu MM, Delpeyroux F, Crainic R. Tripartite genome organization of a natural type 2 vaccine/nonvaccine recombinant poliovirus. 1995; *J Gen Virol* **76**: 2343-48.

Ghendon Y, Robertson SE. Interrupting the transmission of wild polioviruses with vaccines: immunological considerations. 1994; *Bull World Health Organ* **72**: 973-83.

Global Polio Eradication Initiative a (Homepage im Internet). The disease and the virus. Zitiert am 12.11.2006, erhältlich unter: <http://www.polioeradication.org/disease.asp>.

Global Polio Eradication Initiative b (Homepage im Internet). National Immunization Days. Zitiert am 12.11.2006, erhältlich unter: <http://www.polioeradication.org/content/fixed/national.shtml>.

Global Polio Eradication Initiative c (Homepage im Internet). Mop-Up Campaigns. Zitiert am 29.11.2006, erhältlich unter: <http://www.polioeradication.org/content/fixed/mopups.shtml>

Global Polio Eradication Initiative d. 2005 Annual Report. 2005; zitiert am 30.11.2006; erhältlich unter: http://www.polioeradication.org/content/publications/AnnualReport2005_ENG.pdf.

Guillot S, Caro V, Cuervo N, Korotkova E, Combiescu M, Persu A, Aubert-Combiescu A, Delpeyroux F, Crainic R. Natural genetic exchanges between vaccine and wild poliovirus strains in humans. 2000; *J Virol* **74**: 8434-43.

Heine J. Beobachtungen über Lähmungszustände der unteren Extremitäten und deren Behandlung. 1840; Franz Heinrich Köhler, Stuttgart, Germany, zitiert aus Eggers 1999.

Hennessey KA, Lago H, Diomande F, Akoua-Koffi C, Caceres VM, Pallansch MA, Kew OM, Nolan M, Zuber PL. Poliovirus vaccine shedding among persons with HIV in Abidjan, Cote d'Ivoire. 2005; *J Infect Dis* **192**: 2124-8.

Henry JL, Jaikaran ES, Davies JR, Tomlinson AJ, Mason PJ, Barnes JM, Beale AJ. A study of poliovaccination in infancy: excretion following challenge with live virus by children given killed or living poliovaccine. 1966; *J Hyg (Lond)* **64**: 105-20.

Hidalgo S, Garcia Erro M, Cisterna D, Freire MC. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived polio virus in an antibody-deficient Argentinean child. 2003; *Pediatr Infect Dis J* **22**: 570-72.

Hillis A. A mathematical model for the epidemiologic study of infectious diseases. 1979; *Int J Epidemiol* **8**: 167-76.

Horstmann DM. Poliomyelitis: severity and type of disease in different age groups. 1955; *Ann N Y Acad Sci.* **61**: 956-67.

Hull HF, Aylward B. The scientific basis for stopping polio immunization. 1999; *Am J Epidemiol* **150**: 1022-25.

Hull HF, Minor PD. When can we stop using oral poliovirus vaccine? 2005; *J Infect Dis* **192**: 2033-5.

Hunt RC. Replication of Polio and other Picornaviruses. In: Microbiology and Immunology On-line. Hunt RC, editor. University of South Carolina School of Medicine; 2005a. zitiert am 20.11.2006, erhältlich unter: <http://pathmicro.med.sc.edu/mhunt/RNA-HO.htm>

Hunt RC. Replication of Polio and other Picornaviruses. In: Microbiology and Immunology On-line. Hunt RC, editor. University of South Carolina School of Medicine; 2005b. zitiert am 20.11.2006, erhältlich unter: <http://pathmicro.med.sc.edu/virol/polio.htm>.

John TJ, Jayabal P. Oral polio vaccination of children in the tropics. I. The poor seroconversion rates and the absence of viral interference. 1972; *Am J Epidemiol* **96**: 263-9.

John TJ. Oral polio vaccination of children in the tropics. II. Antibody response in relation to vaccine virus infection. 1975a; *Am J Epidemiol* **102**: 414-21.

John TJ. Oral polio vaccination of children in the tropics. III. Intercurrent enterovirus infections, vaccine virus take and antibody response. 1975b; *Am J Epidemiol* **102**: 422-8.

John TJ. Vaccine-associated paralytic polio in India. 2002; *Bull World Health Organ* **11**: 917.

Kalm H. Topical pathology of acute anterior poliomyelitis. 1950; *Dtsch Z Nervenheilkd* **164**: 92-112, zitiert aus Alexander

Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, McDonough MJ, Prevots DR, Quick L, Pallansch MA. Prolonged replication of a type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient. 1998; *J Clin Microbiol* **36**: 2893-99.

Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, Andre J, Blackman E, Freeman CJ, Jorba J, Sutter R, Tambini G, Venczel L, Pedreira C, Laender F, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, van Der Avoort H, Oberste MS, Kilpatrick D, Cochi S, Pallansch M, de Quadros C. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. 2002; *Science* **296**: 356-59.

Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, Dowdle WR, Pallansch MA. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. 2005; *Annu Rev Microbiol* **59**: 587-635.

Kew O. What role for inactivated poliovirus vaccine in the eradication endgame? 2006; *J Infect Dis* **193**: 1341-3.

Knolle H, Egli A, Candrian U. Die Perspektive der globalen Ausrottung der Poliomyelitis. 2004; *Gesundheitswesen* **66**: 1-6.

Krishnan R, Jadhav M, Selvakumar R, John TJ. Immune response of infants in tropics to injectable polio vaccine. 1982; *Br Med J (Clin Res Ed)* **284**: 164.

Laassri M, Lottenbach K, Belshe R, Wolff M, Rennels M, Plotkin S, Chumakov K. Effect of different vaccination schedules on excretion of oral poliovirus vaccine strains. 2005; *J Infect Dis* **192**: 2092-8.

Landsteiner K, Popper E. Uebertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. 1909; *Z. Immunitätsforsch.* **2**: 377-90, zitiert nach Eggers 2006.

Lepine P, Sedallian P, Sautter V. 1939; *Bull. Acad. Med. Paris* **122**: 141, zitiert nach Paul 1955.

Lipskaya GY, Muzychenko AR, Kutitova OK, Maslova SV, Equestre M, Drozdov SG, Bercoff RP, Agol VI. Frequent isolation of intertypic poliovirus recombinants with serotype 2 specificity from vaccine-associated polio cases. 1991; *J Med Virol* **35**: 290-6.

Macadam AJ, Ferguson G, Stone DM, Meredith J, Knowlson S, Auda G, Almond JW, Minor PD. Rational design of genetically stable, live-attenuated poliovirus vaccines of all three serotypes: relevance to poliomyelitis eradication. 2006; *J Virol* **80**: 8653-63.

Marine WM, Chin TD, Gravelle CR. Limitation of fecal and pharyngeal poliovirus excretion in Salk-vaccinated children. A family study during a type 1 poliomyelitis epidemic. 1962; *Am J Hyg* **76**: 173-95.

Martin J, Dunn G, Hull R, Patel V, Minor PD. Evolution of the Sabin strain of type 3 poliovirus in an immunodeficient patient during the entire 637-day period of virus excretion. 2000; *J Virol* **74**: 3001-10.

Martin J, Samoilovich E, Dunn G, Lackenby A, Feldman E, Heath A, Svirchevskaya E, Cooper G, Yermalovich M, Minor PD. Isolation of an intertypic poliovirus capsid recombinant from a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. 2002; *J Virol* **76**: 10921-28.

Martin J, Odoom K, Tuite G, Dunn G, Hopewell N, Cooper G, Fitzharris C, Butler K, Hall WW, Minor PD. Long-term excretion of vaccine-derived poliovirus by a healthy child. 2004; *J Virol* **78**: 13839-47.

May RM, Anderson RM. Population biology of infectious diseases: Part II. 1979; *Nature* **280**: 455-61.

May RM. Ecological aspects of disease and human populations. 1985; *Amer. Zool.* **25**: 441-50.

Medin O. Ueber eine Epidemie von spinaler Kinderlähmung. 1891; *Verhandl. D. 10. Internatl. Med. Kongress* **6**: 37-47, zitiert nach Eggers 2006.

Miller E, Gay N. Effect of age on outcome and epidemiology of infectious diseases. 1997; *Biologicals* **25**: 137-42, zitiert nach Bunimovich-Mendrazitsky 2005.

Minor PD, Dunn G. The effect of sequences in the 5' non-coding region on the replication of polioviruses in the human gut. 1988; *J Gen Virol* **69**: 1091-6.

Minor PD. Antigenetic structure of picornaviruses. 1990; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **161**: 121-54.

Mitchell JK. Study of a mummy affected with anterior poliomyelitis. 1900; *Tr. A. Am. Physicians* **15**: 134-?, zitiert nach Eichner.

Muridin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. 1996; *Vaccine* **14**: 735-46, zitiert aus Kew 2006.

Nathanson N, Martin JR. The epidemiology of poliomyelitis: enigmas surrounding its appearance, epidemicity and disappearance. 1979; *Am J Epidemiol* **110**: 672-92.

Ogra PL, Karzon DT. Formation and function of poliovirus antibody in different tissues. 1971; *Progress in medical Virology* **13**: 156-93.

Ohka S, Nomoto A. Recent insights into poliovirus pathogenesis. 2001; *Trends Microbiol* **9**: 501-6.

Okuda B, Uetani E, Okamoto K. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis caused by contact infection. 2006; *Intern Med* **45**: 373-5.

Paul JR. Epidemiology of poliomyelitis. 1955; *WHO Monograph* **26**: 9-29.

Paul JR. A history of poliomyelitis. 1971; New haven: Yale University Press. Zitiert nach Eichner 1993.

Poliomyelitis vaccines: killed or live? 1978; *BMJ* **6141**: 845-46.

Post Polio Health International (Homepage im Internet). Information about the Late Effects of Polio. Zitiert am 11.11.2006, erhältlich unter: <http://www.post-polio.org/ipn/index.html>.

Ranta J, Hivi T, Arjas E. Poliovirus Surveillance by examining sewage water specimens: studies on detection probability using simulation models. 2001; *Risk Analysis* **21**: 1087-1096.

Ren R, Racaniello VR. Poliovirus spreads from muscle to the central nervous system by neural pathways. 1992; *J Infect Dis* **166**: 747-52.

Rhodes CJ, Anderson RM. Epidemic thresholds and vaccination in a lattice model of disease spread. 1997; *Theor Popul Biol* **52**: 101-18.

Richardson G, Linkins RW, Eames MA, Wood DJ, Campbell PJ, Ankers E, Deniel M, Kabbaj A, Magrath DI, Minor PD, Patriarca PA. Immunogenicity of oral poliovirus vaccine administered in mass campaigns versus routine immunization programmes. 1995; *Bull World Health Organ* **73**: 769-77.

Roberts L. Global health. Polio eradication: is it time to give up? 2006; *Science* **312**: 832-5.

Sabin AB. Immunity in poliomyelitis, with special reference to vaccination. 1955; *Monogr Ser World Health Organ* **26**: 297-334.

Sabin AB. Recent studies and field tests with a live attenuated poliovirus vaccine. 1959; Proceedings of the first international conference on live poliovirus vaccines, Washington DC, *Pan Amer Sanitary Bureau, Scientific Publications* **44**: 14-33, zitiert nach John 1975.

Salk D, Salk J. Vaccinology of poliomyelitis. 1984; *Vaccine* **2**: 59-74.

Shulman LM, Manor Y, Handsher R, Delpyroux F, McDonough MJ, Halmut T, Silberstein I, Alfandari J, Quay J, Fisher T, Robinov J, Kew OM, Crainic R, Mendelson E. Molecular and antigenic characterization of a highly evolved derivative of the type 2 oral poliovaccine strain isolated from sewage in Israel. 2000; *J Clin Microbiol* **38**: 3729-34.

Shulman LM, Manor Y, Sofer D, Swartz T, Mendelson E. Oral poliovaccine: will it help eradicate polio or cause the next epidemic? 2006; *Isr Med Assoc J* **8**: 312-5.

Sminia T, Soesatyo M, Ghufuron M, Thepen T. The migration of peritoneal cells towards the gut. 1995; *Adv Exp Med Biol* **371A**: 61-5.

Spicer CC. The incidence of poliomyelitis virus in normal children aged 0-5 years. 1961; *J. Hyg., Camb.* **59**:143.

STIKO: Empfehlungen. 2001; *Epidemiologisches Bulletin* **28**/2001. Zitiert am 12.12.2006, erhältlich unter: http://www.rki.de/cln_049/nn_195896/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2001/28__01,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/28_01.pdf

STIKO-Empfehlungen. 1998; *Epidemiologisches Bulletin* **15**/1998. Zitiert am 12.12.2006, erhältlich unter: http://www.rki.de/cln_049/nn_196448/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/1998/15__98,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/15_98.pdf

STIKO-Empfehlungen. 1997; *Epidemiologisches Bulletin* **15**/1997. Zitiert am 12.12.2006, erhältlich unter: http://www.rki.de/cln_049/nn_196450/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/1997/15__97,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/15_97.pdf

Sutter RW, Prevot DR. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. 1994; *Infection and Medicine* **11**: 426-38, zitiert nach Kew et al. 1998.

Sutter RW, Cochi SL, Melnick JL. Live attenuated poliovirus vaccines. 1999; in: Plotkin, SA, Orenstein, WA (Eds.), *Vaccines*. Saunders, Philadelphia: 364-403, zitiert nach Bunimovich-Mendrazitsky et al. 2005.

Tebbens D, Pallansch MA, Kew OM et al. Risks of paralytic disease due to wild or vaccine-derived polioviruses after eradication. 2006; in press, zitiert nach Aylward 2005.

Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication on Poliomyelitis. "Endgame" issues for the global polio eradication initiative. 2002; *Clin Infect Dis* **34**: 72-77.

Thomas MD, Robbins FC. *Polio*. 1997; University of Rochester Press, Roschester, NY. Zitiert nach Bunimovich-Mendrazitsky 2005.

Ward R, Logrippo GA, Graef I, Earle DP Jr. Quantitative studies on excretion of poliomyelitis virus: a comparison of virus concentration in the stools of paralytic and non-paralytic patients. 1954; *J Clin Invest* **33**: 354-7.

World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. 1988; Geneva: WHO resolution WHA41.28

WHO Consultive Group. The relation between acute persisting paralysis and poliomyelitis vaccine (oral): results of a WHO enquiry. 1976; *Bull World Health Organ* **53**: 319-31.

WHO Consultive Group. The relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine. Results of a ten-year enquiry. 1982; *Bull World Health Organ* **60**: 231-42.

WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in The Gambia, Oman and Thailand. 1997; *J Infect Dis* **175**: 215-27.

WHO. Advocacy a practical guide with Polio eradication as a case study. 1999; Geneva: WHO. Zitiert am 10.11.2006, erhältlich unter http://www.polioeradication.org/content/publications/advocacy_guide.pdf.

WHO. Transmission of world poliovirus type 2: apparent global interruption. 2001; *Wkly. Epidemiol. Rec.* **77**: 98-107.

WHO. Introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. 2003a; *Wkly. Epidemiol. Rec.* **78**: 241-50.

WHO. Global Polio Eradication Initiative, Strategic Plan 2004-2008. 2003b.

WHO. Global Polio Eradication Initiative, Strategic Plan 2004-2008. 2004a; *Wkly. Epidemiol. Rec.* **79**: 55-57.

WHO. Progress towards global poliomyelitis eradication: preparation for the oral polio vaccine cessation era. 2004b; *Wkly. Epidemiol. Rec.* **79**: 349-56.

WHO. Cessation of routine oral polio vaccine use after global polio eradication: Framework for national policy makers in OPV-using countries. 2005a; Geneva: WHO (WHO/POL/05.02).

WHO. Report of the WHO Consultation on Identification and Management of Vaccine-derived Polioviruses. 2005b; Geneva: WHO.

WHO. Inactivated poliovirus vaccine following oral poliovirus vaccine cessation. 2006a; *Wkly. Epidemiol. Rec.* **81**: 137-44.

WHO (Homepage im Internet). Immunization Plus Days take off in Nigeria. 2006b; Geneva: WHO. Zitiert am 11.12.2006, erhältlich unter <http://www.who.int/countries/nga/mediacentre/releases/2006/ipds/en/index.html>

WHO (Homepage im Internet). Poliomyelitis. Zitiert am 11.11.2006, erhältlich unter: <http://www.who.int/Poliomyelitis.htm>.

Wood DJ, Sutter RW, Dowdle WR. Stopping poliovirus vaccination after eradication: issues and challenges. 2000; *Bull World Health Organ* **78**: 347-57.

Yang CF, Naguib T, Yang SJ, Nasr E, Jorba J, Ahmed N, Campagnoli R, van der Avoort H, Shimizu H, Yoneyama T, Miyamura T, Pallansch M, Kew O. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. 2003; *J Virol* **77**: 8366-77.

Yorke JA, Nathanson N, Pianigiani G, Martin J. Seasonality and the requirements for perpetuation and eradication of viruses in populations. 1979; *Am J Epidemiol* **109**: 103-23.

Yoshida H, Horie H, Matsuura K, Miyamura T. Characterisation of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan. 2000; *Lancet* **356**: 1461-3.

Zetterstroem R, Lagercrantz H, Enders JF (1897-1985), Weller TH (1915-) and Robbins FC (1916-2003): a simplified method for the multiplication of poliomyelitis virus. Dreams of eradicating a terrifying disease. 2006; *Acta Paediatr* **95**: 1026-8.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Martin Eichner und Herrn Dr. Markus Schwehm bedanken, die diese Arbeit angeregt und mich während der letzten Monate betreut haben und mir bei sämtlichen Fragen hilfreich zur Seite standen.

Weiterhin gilt mein Dank dem Institut für Medizinische Biometrie, welches mir Rechner und Arbeitsmittel zur Verfügung gestellt hat, insbesondere Herrn Dr. Dürr für die Hilfe bei Fragen zur Statistiksoftware.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Krampol
Vorname: Martina
Geburtsdatum: 13/04/1979
Geburtsort: Nürtingen

Schulbildung:

1985-1989 Grundschole in Betzingen
1989-1998 Gymnasium in Reutlingen
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Praktikum:

1998-1999
Praktikum in Architekturbüro (10 Monate)
Praktikum in Schreinerei (2 Monate)

Hochschulausbildung:

03/99-10/99 Studium der Wirtschaftsphysik in Ulm
12/99-04/00 Pflegepraktika in Lyon und Reutlingen
04/00-05/06 Studium der Humanmedizin in Tübingen
03/02 Physikum
03/03 1.Staatsexamen
03/05 2.Staatsexamen
10/05/06 3.Staatsexamen
05/06-01/07 Promotion am Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen

Berufstätigkeit:

Seit 01/07 KKS-TU GmbH Tübingen