

Infekce RSV a jejich prevence

P. Pazdiora

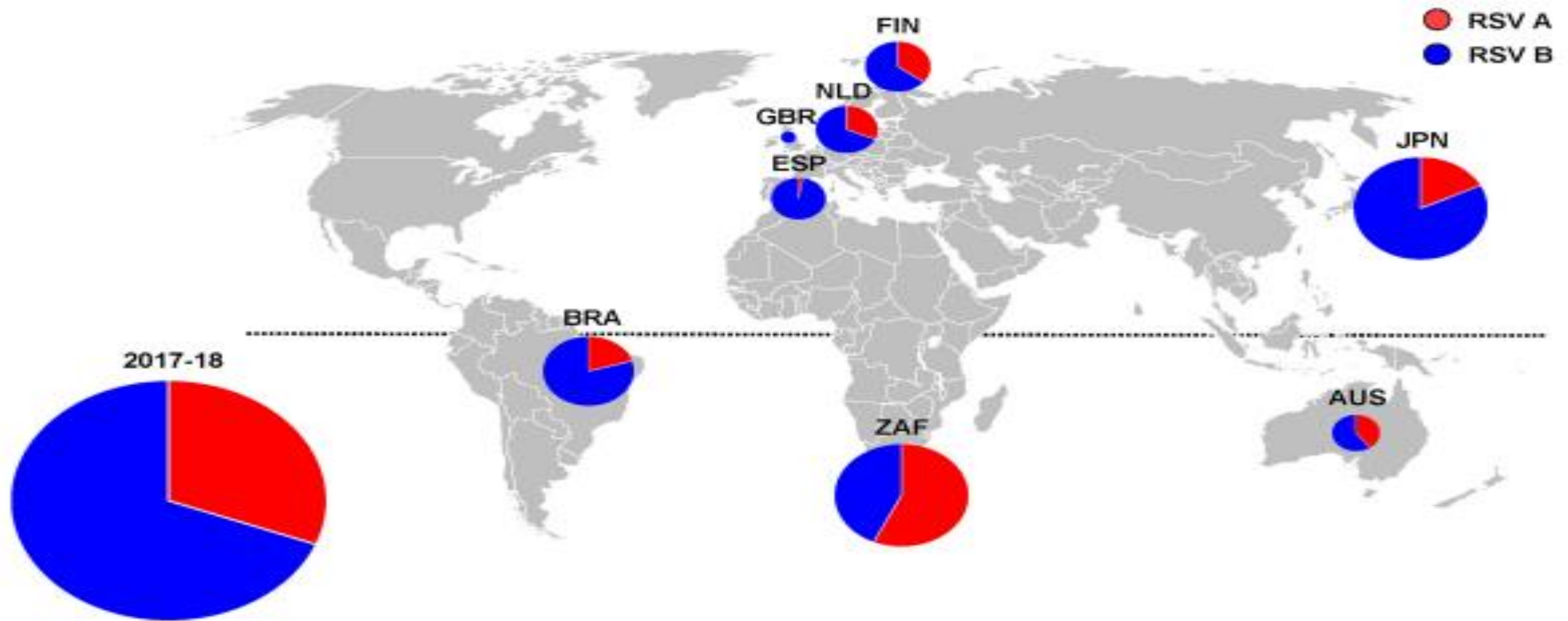
Hradecké vakcinologické dny, 29. 9.-1. 10. 2022

Obecné charakteristiky

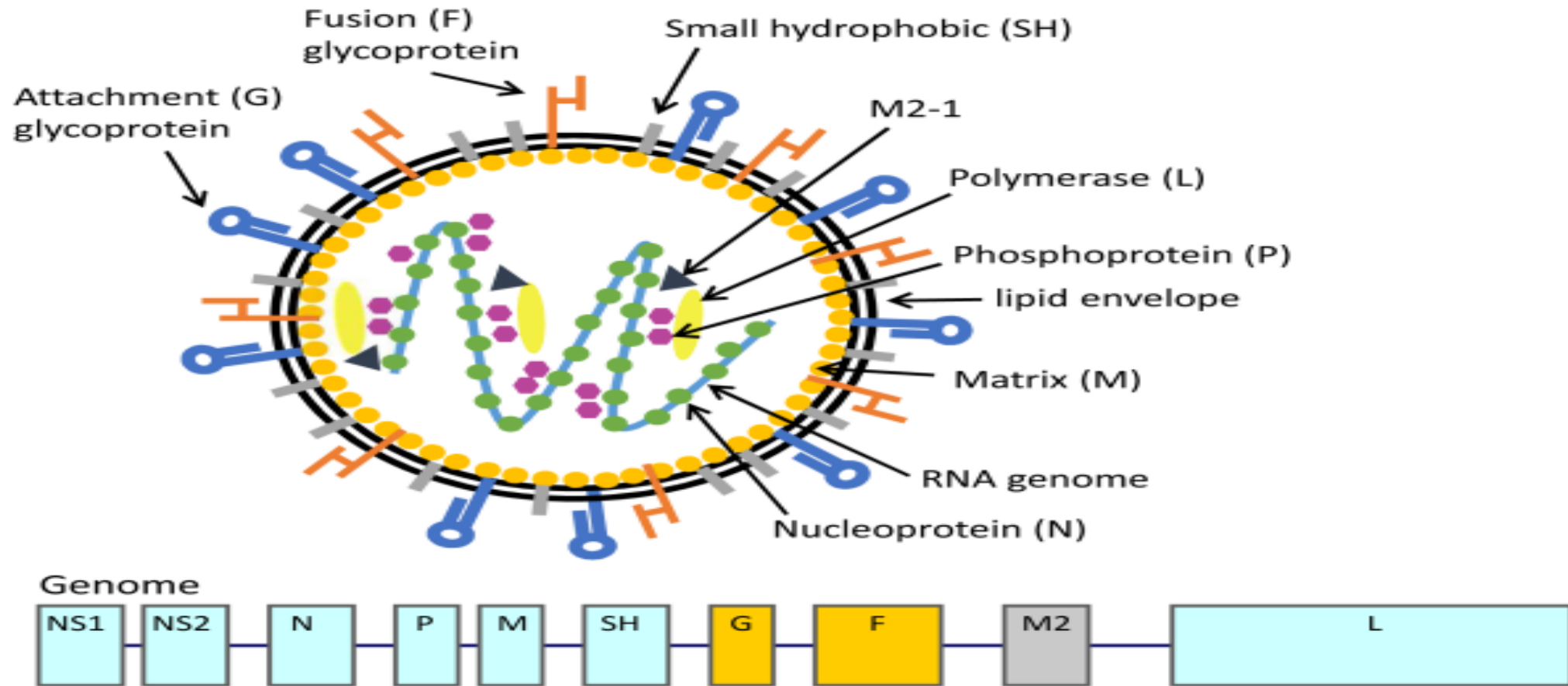
- Původce: Lidský respirační syncytiální virus (RSV), objeven 1956
- Taxonomie: čeleď *Pneumoviridae*, rod *Pneumovirus*, 2 subtypy A a B
řada genotypů
3 nestrukturální, 8 strukturálních proteinů (mj. F, G, SH)
- Přenos: přímý - kapénkami, nepřímý – kontaktem s povrchy.....
- Výskyt: v zimních měsících, epidemické vlny 2018/2019 a 2021/2022
- ID: 2-8 dnů

Zastoupení subtypů A a B RSV v 8 zemích v sezóně 2017/2018 (N=411)

Geographic distribution of RSV A (n 128) and RSV B (n 283) subtypes, 2017–2018 (n 8 countries). Overall size of the pies is proportional to the number of RSV isolates and the segments of the pies are proportional to the frequency of subtype A (red) and subtype B (blue) (Table 1). Northern hemisphere: GBR, United Kingdom (n 2); ESP, Spain (n 36); NLD, The Netherlands (n 43); FIN, Finland (n 45); JPN, Japan (n 91). Southern hemisphere: BRA, Brazil (n 64); ZAF, South Africa (n 95); AUS, Australia (n 34). (The figure was created with Microsoft PowerPoint.)

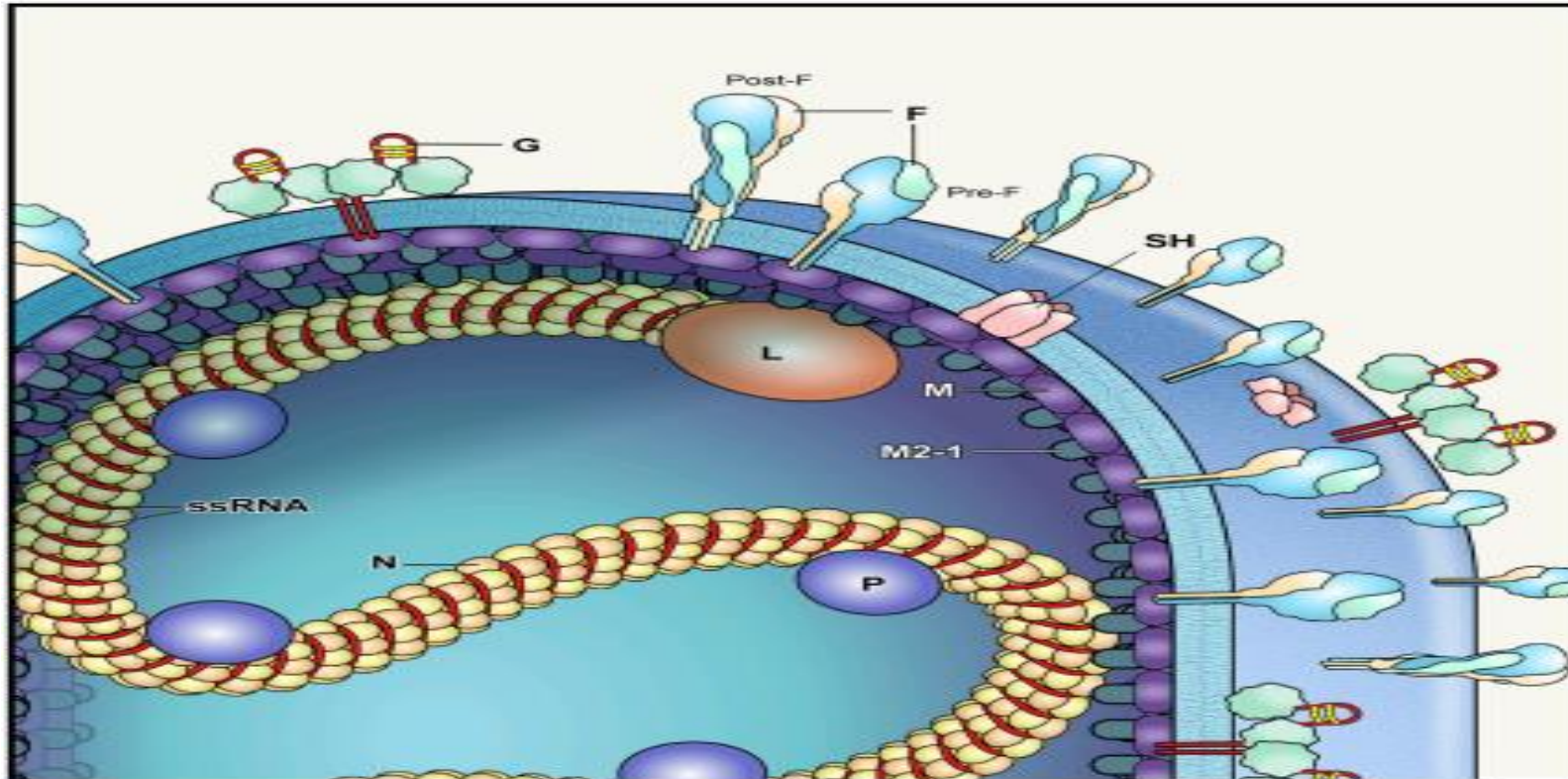


Virion RSV



Partikule RSV

- RSV virions bud from infected cells as filamentous particles exhibiting a well-organized scaffold of M and M2-1 proteins, which house the singlestranded RNA (ssRNA)-containing ribonucleocapsid. After RSV buds from the cell, the matrix layer becomes fragmented, and the particles become pleomorphic and eventually round. Passive antibody transfer and vaccination strategies have largely focused on the three surface glycoproteins: F, G, and SH. F present on the surface of viral filaments is usually in the active pre-F conformation. As virions are shed from infected cells, the metastable F flips spontaneously into the post-F conformation over time, and spontaneous rearrangement is accelerated by high temperatures. G is a type 2 membrane protein and is disordered with mucin-like O-linked glycan domains on each end (green) surrounding a conserved cysteine-noose structure centrally (yellow). While F and G are targets of neutralizing antibody, SH, a pentameric ion channel, can be a target for antibodies with Fc-mediated effector functions.



Klinický obraz

- Malé děti: nazofaryngitis, bronchitis, bronchiolitis, pneumonie; komplikací otitis media
- Větší děti a dospělí: lehký až inaparentní průběh, **důležitý zdroj**
- Starší lidé, lidé s imunodeficitem: závažný průběh

Závažnost

- **Děti do 5 let:** 3,4 mil. hospitalizací; 120 000 úmrtí (55-200 000)/rok
 - Děti do 6 měsíců: 45 % hospitalizací s akutním onemocněním DCD
 - 46 % úmrtí během hospitalizace s akutním on. DCD
- Děti do 1 roku: 43 800 úmrtí
- Děti do 2 let: 90 % infikováno

Specifická prevence – monoklonální protilátky

- **Prevence se týká cca 2 % dětí!!!**
- **Palivizumab** (Synagis) – monoklonální protilátky (mAb) proti proteinu F (rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka získaná DNA technologií na hostitelských buňkách myšího myelomu)
- **Indikace:**
 - Děti narozené ve 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou na začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců
 - Děti mladší než 2 roky, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících.
 - Děti mladší než 2 roky s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou
- **Poločas rozpadu 19-27 dní, aplikace 1x měsíčně (5x během sezóny)**
 - Redukce hospitalizací, bronchiolitid, rekurentních infekcí, vývoje astmatu
- **Nové mAb** (nirsevimab, MK1654) mají vyšší neutralizační efekt a **delší poločas rozpadu (63-73, resp. 73-88 dnů)**, aplikace 1x za sezónu – snížení rizika on. DCD o 70 %, hospitalizace o 78 %

Působení monoklonálních protilátek na různé části proteinu F

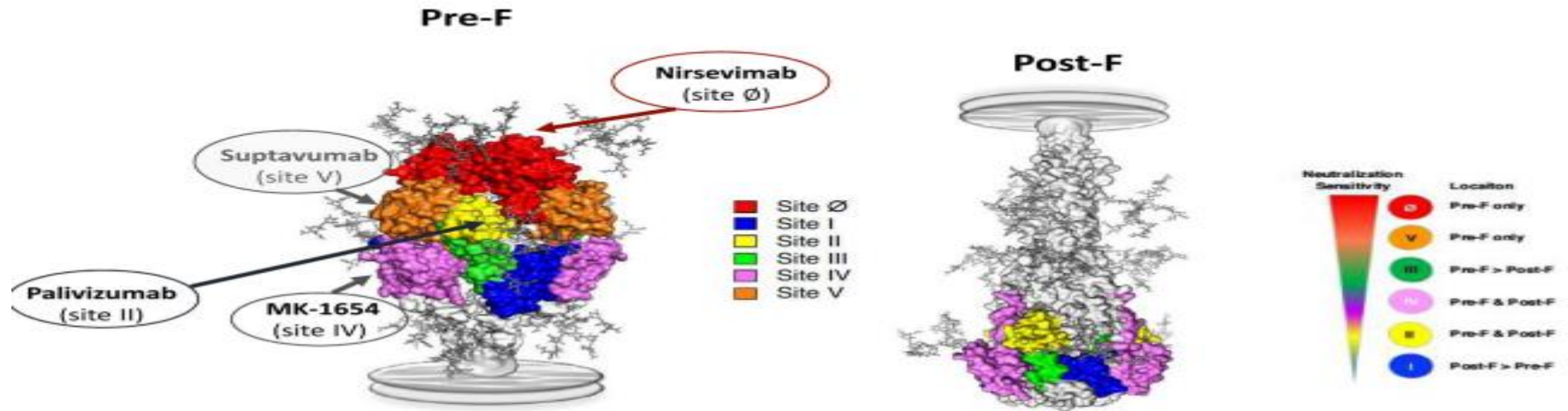


Figure 2. Antigenic sites of the RSV F protein and monoclonal antibodies.

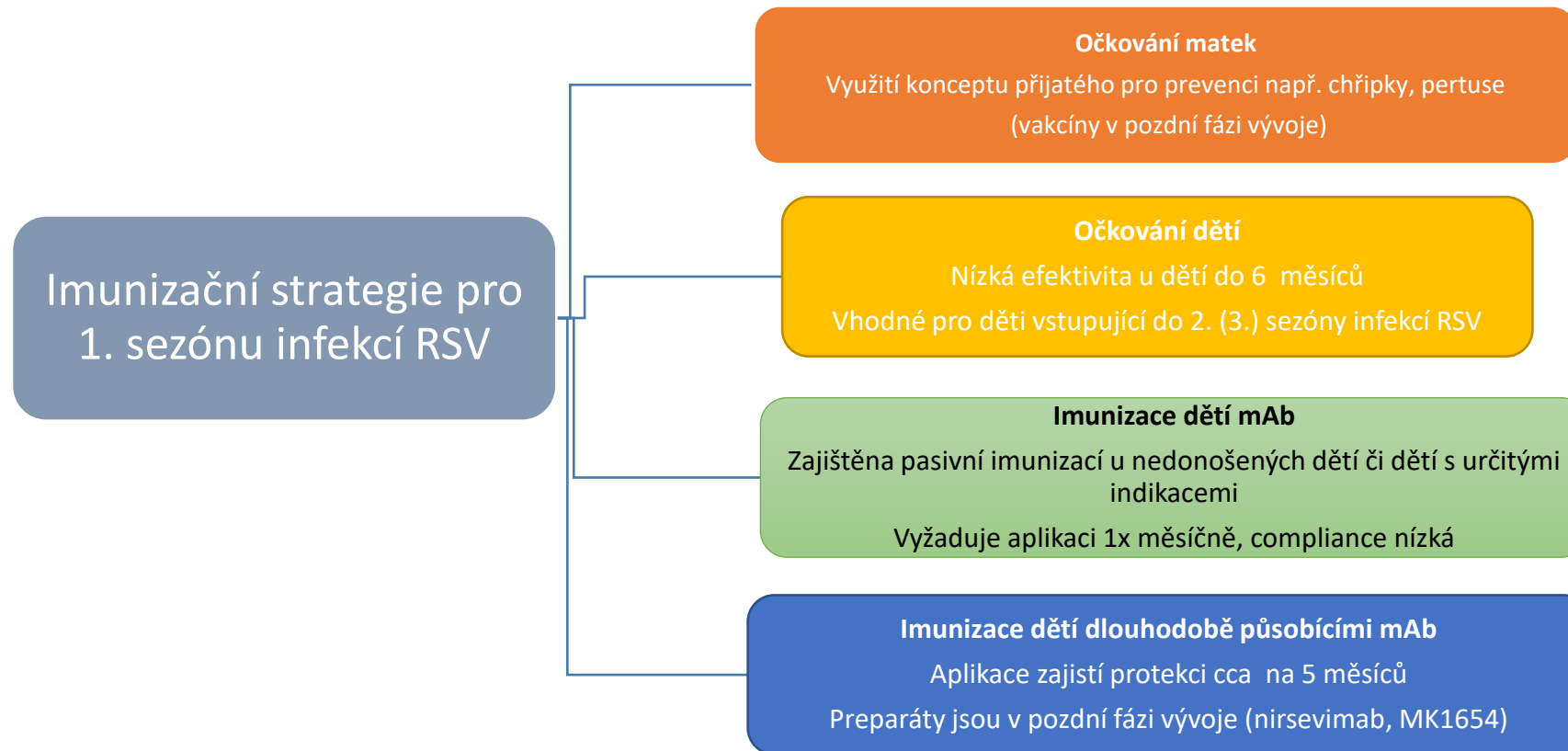
The conformation of the Pre-F and post-F proteins and the specific antigenic side are included in the L panel (preF) and R panel (post-F). Of the five major neutralizing sites (Ø, II, III, IV, and V) present on the pre-F surface, site Ø and V are the most neutralization sensitive. Niservimab and suptamuvab are pre-F specific mAb that bind to antigenic site Ø and V respectively, while palivizumab or MK-1654, bind to site-II and IV respectively that are present in the pre-F and post-F conformations. The triangle illustrates from the most to the least neutralization sensitive epitopes.

Přístup k vakcinaci proti infekcím RSV v jednotlivých obdobích života - I

- **Očkování těhotných**

- pasivní imunizace dětí (hladiny IgG v BAL nižší než po i. m. aplikaci mAb)
- přínos pro těhotné +-
 - řada zkoušených vakcín (Novavax, GSK, Pfizer)
 - rozdílné výsledky účinnosti na základě příjmů, geografie
 - poločas rozpadu protilátek 38,3, resp. 49,1 dní
 - snížení rizika hospitalizací o 6-37 % (děti ve věku 0-2 m.), resp. 30-46 % (děti ve věku 3-5 m.)

Potenciální imunizační strategie pro děti před jejich 1. sezónou rizika infekce RSV

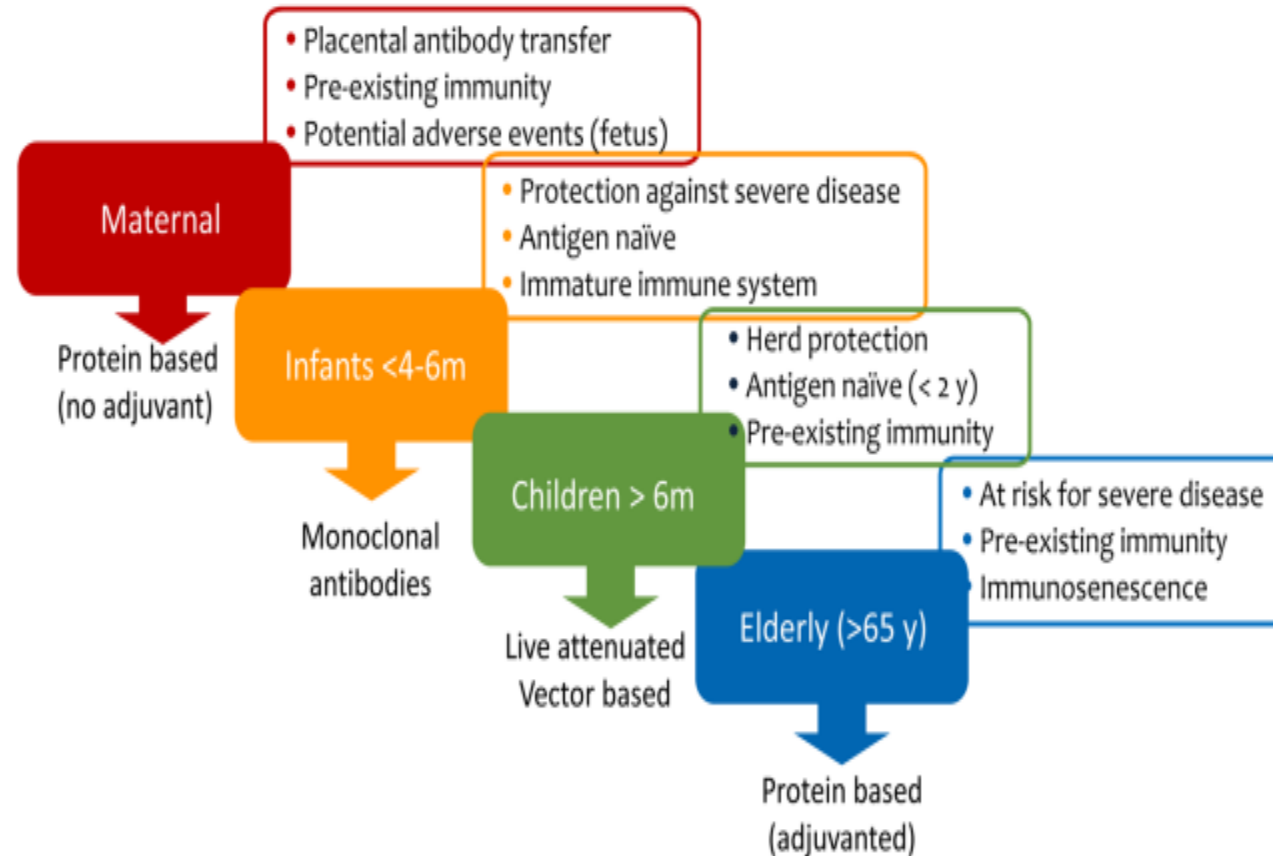


Přístup k vakcinaci proti infekcím RSV v jednotlivých obdobích života - II

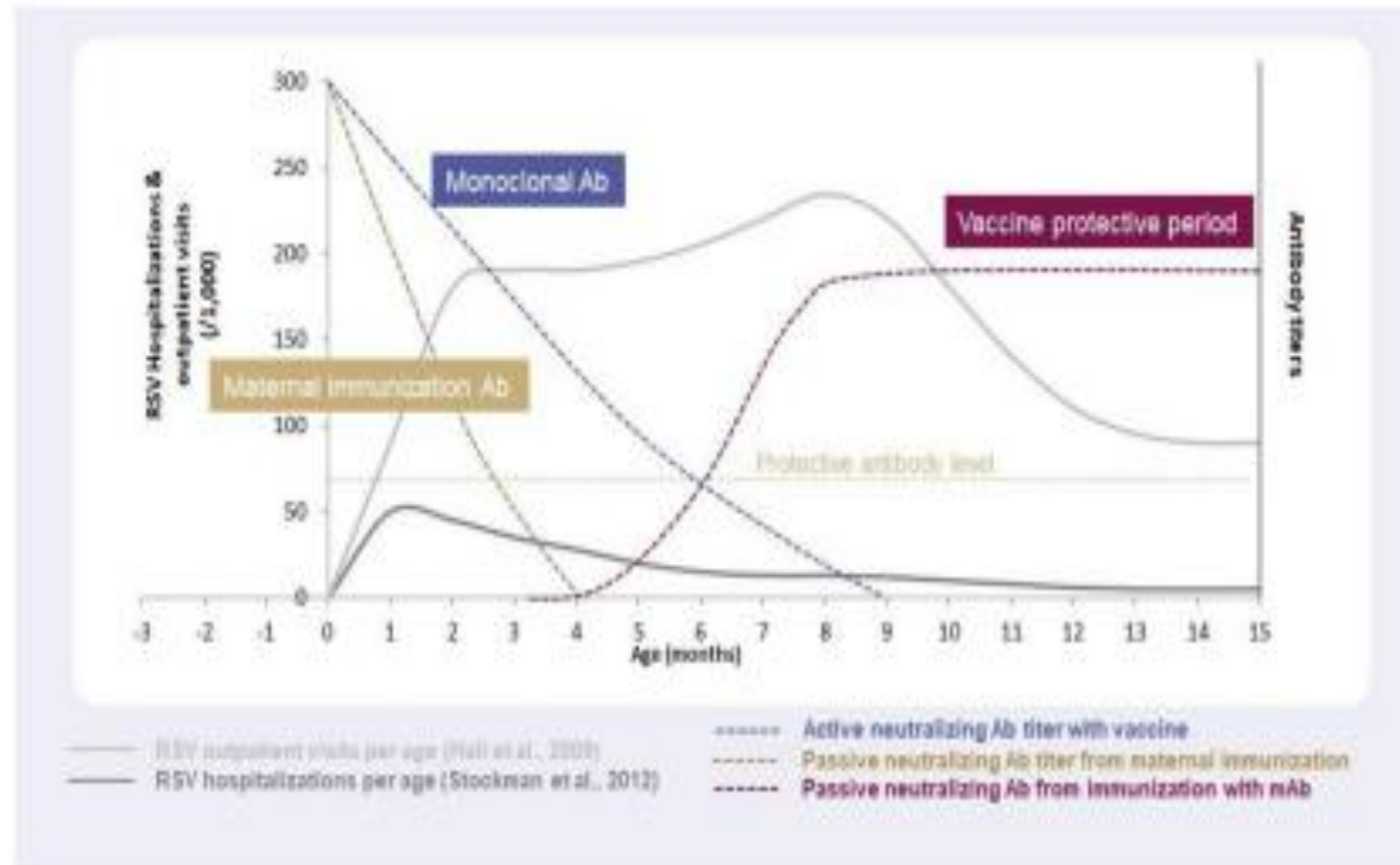
- **Očkování dětí** – řada problémů
 - nízká imunitní odpověď po prodělání infekce do 18 měsíců
 - špatná zkušenost s vakcínou inaktivovanou formalínem - enhanced RSV disease (ERD), 2 úmrtí
 - časnost primoinfekcí

- řada kandidátních vakcín (proteinové či živé oslabené vakcíny, vektorové vakcíny)

Imunizační strategie v různých věkových (cílových) skupinách



Hladiny protilátek a trvání protekce proti infekcím RSV při různých strategiích imunizace v relaci k počtu ambulantních návštěv a hospitalizací podle věku



Survey on the implementation of integrated surveillance of respiratory viruses with pandemic potential*

Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe

- Vzhledem k možnostem vakcinace lépe monitorovat epidemiologickou situaci, výsledky virologických vyšetření.....
- **Prioritou sledování virů chřipky, SARS-CoV-2, RSV**