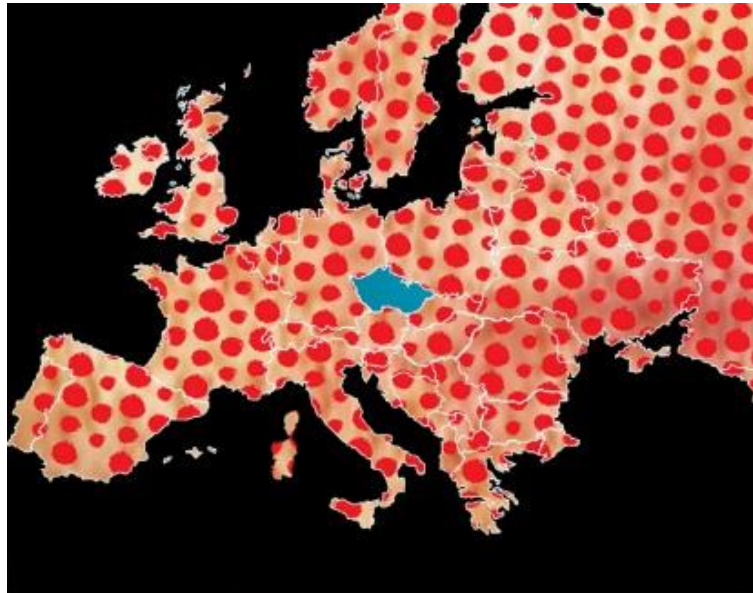


Spalničky, co možná ještě nevíte



Konzultační den – jednodenní konference

9. 11. 2022

Praha

MUDr. Radomíra Limberková

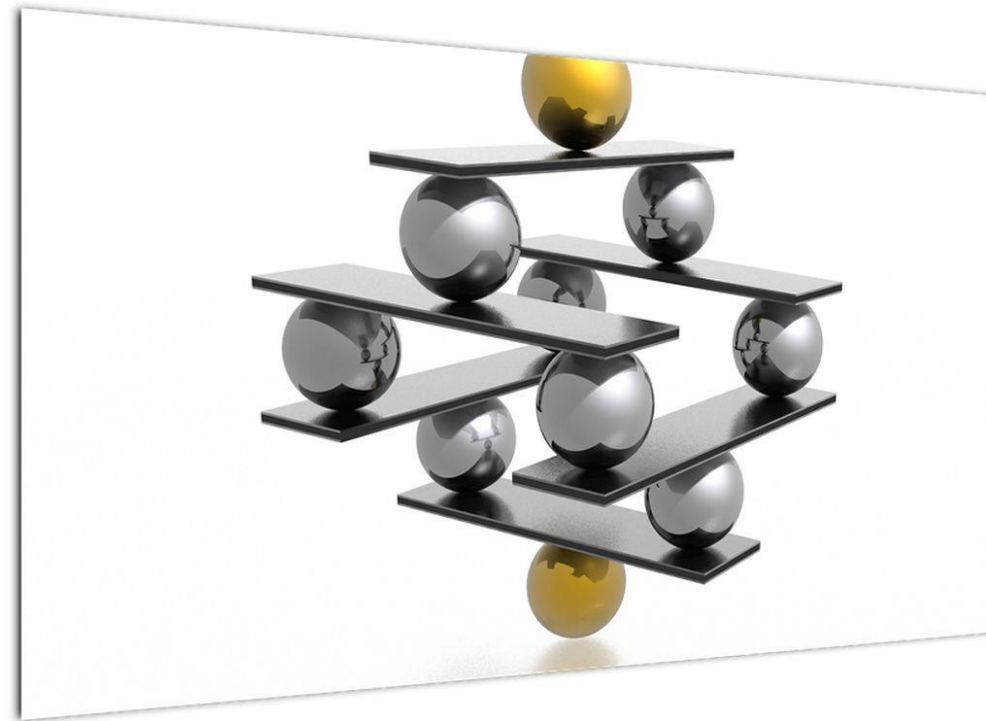
NRL pro zarděnky, spalničky, příušnice a parvovirus B

Proveditelnost eliminace spalniček

Virus spalniček = vhodný kandidát na eliminaci

- člověk jediný přirozený hostitel – primáti?
- jeden antigenní typ – *stabilita viru?*
- dostupná laboratorní diagnostika
- účinná a bezpečná vakcína – *stav eliminace aktuálně
hlášené případy aktuálně
imunita populace v ČR
MMR3*

Patogeneze a postinfekční imunosuprese



Biological Feasibility of Measles Eradication

William J. Moss¹ and Peter Strebel²

¹Department of Epidemiology, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; and ²World Health Organization, Geneva, Switzerland

The Journal of Infectious Diseases 2011;204:S47–S53

© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail:

journals.permissions@oup.com

0022-1899 (print)/1537-6613 (online)/2011/204S1-0008\$14.00

DOI: 10.1093/infdis/jir065



Zdroj: Ideje.cz

- K nákaze virem spalniček vnímavá řada primátů – zdroj člověk, sérologický průkaz, populace primátů není přirozeným rezervoárem viru spalniček, nešíří se kvůli nízké populaci (u lidí jsou pro endemické šíření nutné statistické populace s 5 000 – 10 000 porodů ročně)



- Mutace MeV nesnižují protektivní imunitu indukovanou vakcínami
- Bez vlivu na antigenní epitopy byla zjištěna až 7% odlišnost genu pro H i N

Rychlost mutací (MR) = substituce/na nukleotid/na buněčnou infekci (s/n/c)

MR DNA virů 10^{-8} - 10^{-6}

MR RNA virů 10^{-6} - 10^{-4}

(MR MeV 10^{-6} - 10^{-3} , Beauty SM, 2016)

- 4x častější substituce nukleotidů než inserce/delece
- u DNA i RNA virů negativní korelace mezi rychlostí mutace a velikostí genomu

JOURNAL OF VIROLOGY, Oct. 2010, p. 9733–9748
0022-538X/10/\$12.00 doi:10.1128/JVI.00694-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 84, No. 19

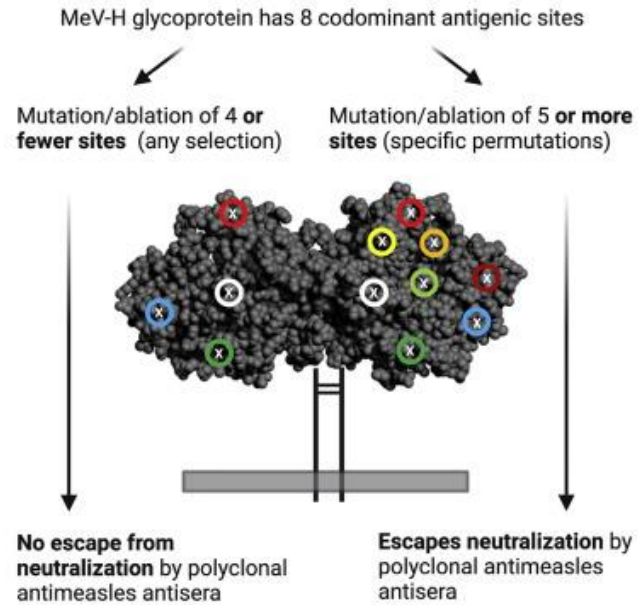
Viral Mutation Rates[∇]

Rafael Sanjuán,^{1*} Miguel R. Nebot,² Nicola Chirico,³ Louis M. Mansky,⁴ and Robert Belshaw⁵

Report

Serotypic evolution of measles virus is constrained by multiple co-dominant B cell epitopes on its surface glycoproteins

Miguel Ángel Muñoz-Alfá^{1,2,3,4}, Rebecca A. Nace¹, Lianwen Zhang¹, Stephen J. Russell^{1,2,3,4}



Report

Mutational Analysis of Measles Virus Suggests Constraints on Antigenic Variation of the Glycoproteins

Benjamin O. Fulton¹, David Sachs², Shannon M. Beaty¹, Sohui T. Won¹, Benhur Lee¹, Peter Palese^{1,3}, Nicholas S. Heaton^{1,3,4}

- Vakcinální virus (přes 60 let) stále zajišťuje ochranu - divoký virus spalniček je antigenně monotypický.
- MeV-H glykoprotein má 8 kodominantních antigenních/vazebných míst
- K úniku před neutralizačními protilátkami nutná mutace/ablace nejméně pěti kodominantních antigenních míst glykoproteinu hemaglutininu (H)
- nebezpečí vzniku nových sérotypů přirozenou evolucí viru spalniček vedoucích k úniku před neutralizačními postvakcinačními Ab vysoce nepravděpodobné
- Vstup viru do buněk:
 - pomocí receptoru **SLAMF1** (signalling lymphocyte activation molecule family member 1 = **CD150**) buněk imunitního systému (lymfotropismus), řídí patogenezu viru
 - epiteliální buněčný receptor (epitelotropismus) nektin-4, uplatnění v přenosu viru
 - **CD46** receptor se uplatňuje jen u vakcinálních a laboratorních kmenů

- Virus spalniček prochází replikací náchylnou k chybám stejně jako ostatní RNA viry, ale postupem času zůstal **antigenně monotypický**
- H a F zabírají velmi malý evoluční prostor, a proto se obtížně mění, nepružnost brání vzniku sekvenčních variant, které by unikly neutralizačním protilátkám
- Některé regiony genomu jsou tolerantní k inserci (N, P, M), H a F nejsou tolerantní k inserci – antigení stabilita, testováno řízenou inserční mutagenezí

Stav eliminace a proočkovánosti ve státech WHO/EURO

Očkování MMR (trivakcína spalničky, zarděnky, příušnice)

Proočkovánost MMR2* EU/EEA

- pro eliminaci MMR2 > 95%: 2018 jen 5 států EU/EEA (H, P, SK, S, M)
- i v zemích s tradičně vysokou proočkováností **pokles**
- nízká důvěra zdravotníků ve vakcinaci, nízká poptávka u veřejnosti, problémy v dodávkách, skladování a manipulaci s vakcínou

Proočkovánost MMR2 v ČR

SP** 2013 – **93 % očkovaných** osob v souboru vyšetřovaných sér

AKP*** MMR2 (administrativní kontrola, 3 letí - cca 8000 kontrolovaných):

- 2014 - **96,1 %**
- 2017 – **83,5 %** (**71,3 %** Praha)
- 2019 – MMR1 **94,41 %**

Očkovací kalendář ČR / Ukrajina

1. dávka MMR 13.-18. měsíc věku dítěte / 12. měsíc věku dítěte
2. dávka MMR od dokončeného 5. do dokončeného 6. roku věku dítěte/ 6 let

* dvě dávky vakcíny MMR, ** sérologický přehled, *** administrativní kontrola proočkovánosti

Závěry Evropské regionální verifikační komise pro eliminaci spalniček a zarděnek (RVC)

hodnoceno 53 států WHO Evropského regionu

Stav eliminace spalniček	2018	2019	2020**
eliminace	37/53	35/53	29/53
endemický přenos	10/53	12/53	12/53
znovuobnovení endemického přenosu	0/53	4/53	6/53
přerušný přenos na po dobu 24 měsíců	0/53	0/53	1/53
nehlásí	6/53	2/53	5/53

Stav eliminace zarděnek	2018	2019	2020*
eliminace	37/53	39/53	45/53
endemický přenos	11/53	11/53	0/53
znovuobnovení endemického přenosu	0/53		0/53
přerušný přenos na po dobu 24 měsíců	3/53	3/53	0/53
přerušný přenos na po dobu 12 měsíců	2/53		
nehlásí	6/53		5/53

*nekompletní data

Počet případů spalniček v Evropě, 2017 – 2022

	WHO Europe	EU/EEA	ČR
2017	21 315	14 600	146
2018	82 596	17 822	207
2019	104 248	13 207	590
2020	12 205	2 042	4
2021	166 (Turecko)	71	0
2022 (leden- únor)	65 (Tádžikistán)	15	0



Ukrajina

2016 jen 42 % imunizovaných dětí

2018 31 %

Důsledek - epidemie:

2017 – 2019 2. největší epidemie na světě

2020

očkováno 85 % způsobilých dětí

<https://www.who.int/europe/news/item/27-04-2022-ukraine--immediate-steps-needed-to-prevent-a-measles-outbreak-due-to-the-ongoing-war-and-low-vaccination-rates--warns-who>

WHO Europe 2022 (I. – VI.)

96 případů

Polsko 62

Turecko 20

Ukrajina 6

WHO Afrika 2022 (I. – VI.)

Zimbabwe 6551 případů

698 úmrtí dětí do VIII.

37 úmrtí v IX.

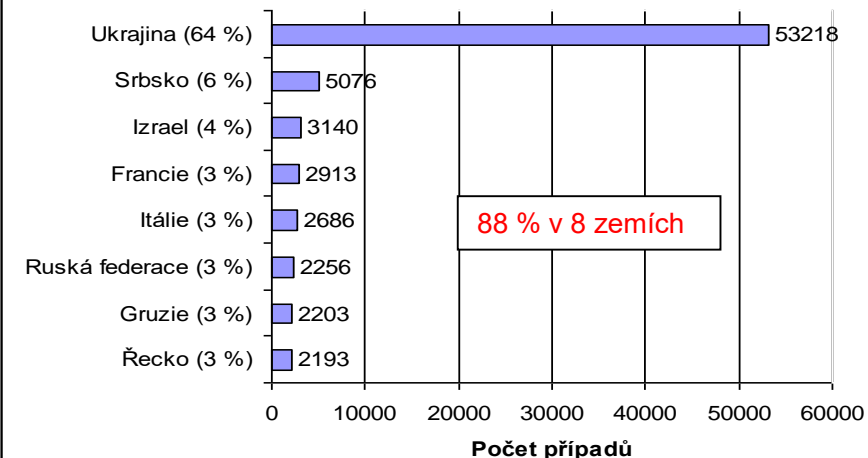
Mimořádné očkování dětí

6 měsíců až 59 měsíců

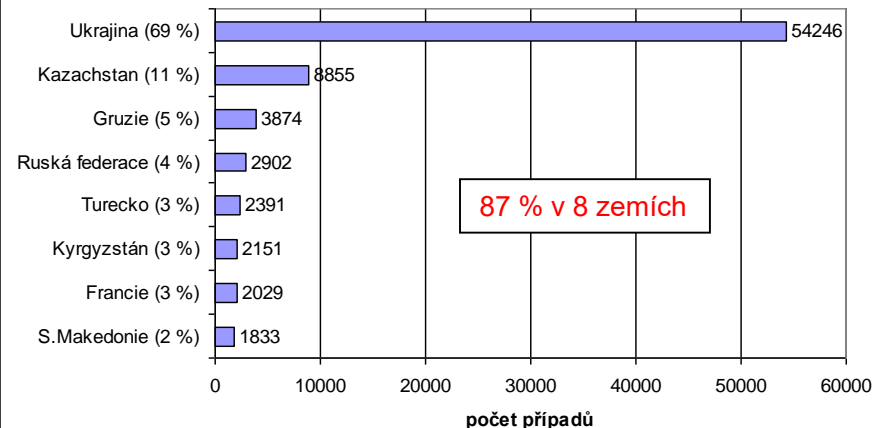
od srpna dosud 2,3 milionů dávek

<https://www.telegraph.co.uk/global-health/science-and-disease/rapidly-accelerating-measles-outbreak-kills-almost-700-children/>

Spalničky 2018, WHO Euroregion (abs.)

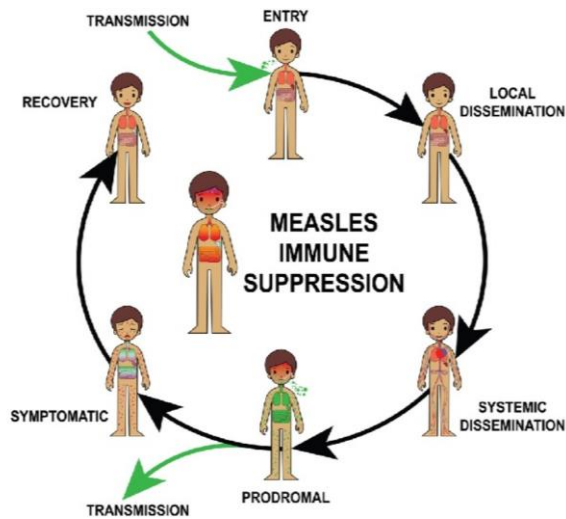


Spalničky 2019 (do VI.), WHO Euroregion (abs.)



Measles pathogenesis, immune suppression and animal models

Brigitta M Laksono¹, Rory D de Vries¹, W Paul Duprex^{2,3}, Rik L de Swart¹



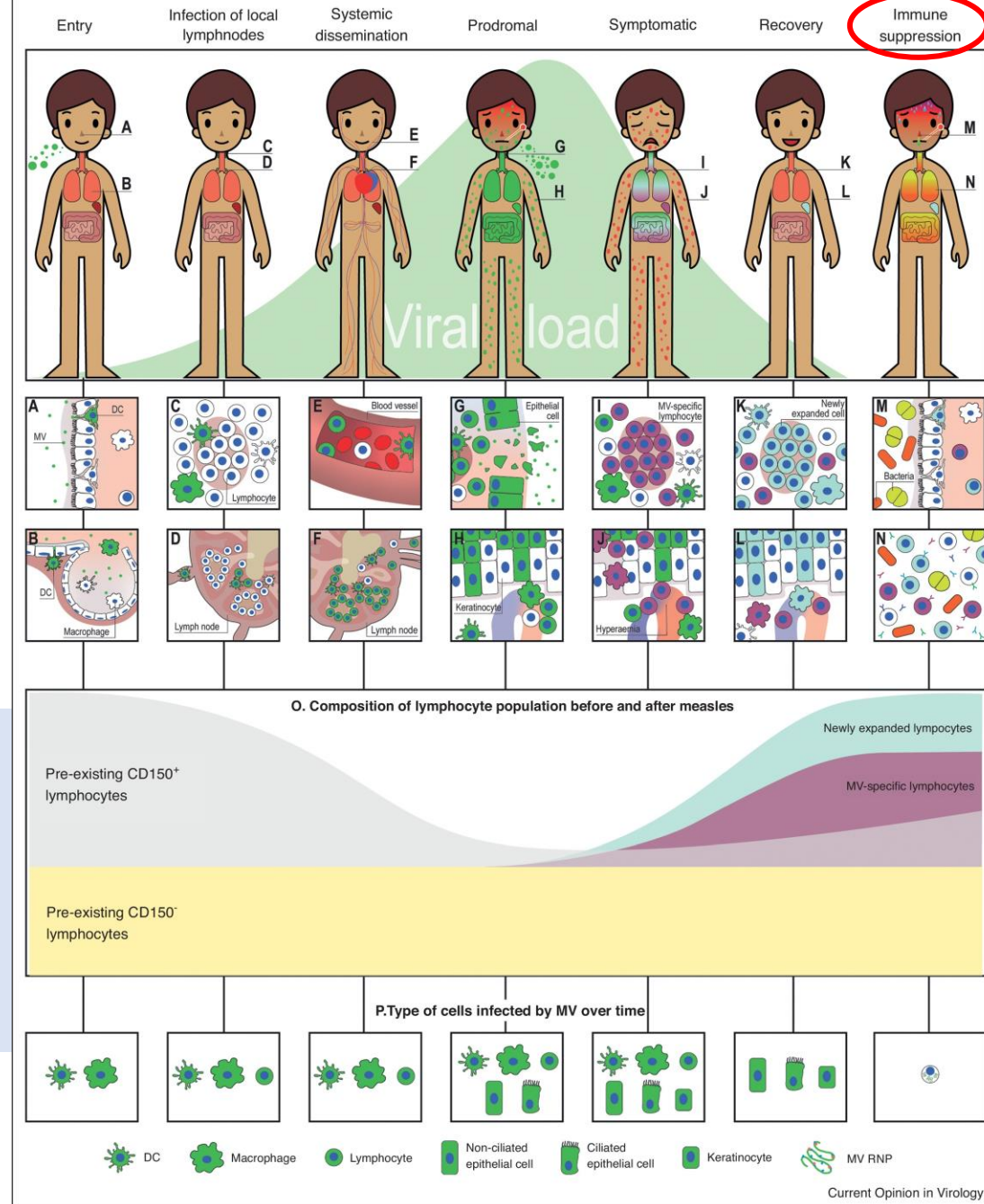
Patogeneze spalniček je složitá, virus využívá více receptorů k infekci různých typů buněk v různých fázích onemocnění, buněčné receptory vysvětlující lymfotropismus (1) a epitelotropismus (2):

1. CD150 (signalling lymphocyte activation molecule family member 1 = SLAMF1)
2. nektin 4 (poliovirus receptor related-4 = PVRL-4)

CD46 receptor se uplatňuje jen u vakcinálních a laboratorních kmenů

Lidský SLAM = membránový glykoprotein selektivně exprimovaný na buňkách imunitního systému (nezralé thymocyty, aktivované lymfocyty a monocyty) a zralých dendritických buňkách.

Pathogenesis of measles





Short communication

Measles-induced immune amnesia likely recorded in the 18th century

Francesco M. Galassi ^{a, b, A, B}, Elena Varotto ^{a, b}, Cristina Mussini ^c, Andrea Cossarizza ^c

Published in final edited form as:

Science. 2019 November 01; 366(6465): 599–606. doi:10.1126/science.aay6485.

Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens

Michael J. Mina ^{1,2,3,*†}, Tomasz Kula ^{1,2}, Yumei Leng ¹, Mamie Li ², Rory D. de Vries ⁴, Mikael Knip ^{5,6}, Heli Siljander ^{5,6}, Marian Rewers ⁷, David F. Choy ⁸, Mark S. Wilson ⁸, H. Benjamin Larman ⁹, Ashley N. Nelson ^{10,†}, Diane E. Griffin ¹⁰, Rik L. de Swart ⁴, Stephen J. Elledge ^{1,2,11,†}

> *Sci Immunol*. 2019 Nov 1;4(41):eaay6125. doi: 10.1126/sciimmunol.aay6125.

Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles

Velislava N Petrova ¹, Bevan Sawatsky ², Alvin X Han ^{3, 4}, Brigitta M Laksono ⁵, Lisa Walz ², Edyth Parker ⁴, Kathrin Pieper ⁶, Carl A Anderson ⁷, Rory D de Vries ⁵, Antonio Lanzavecchia ⁶, Paul Kellam ^{8, 9}, Veronika von Messling ², Rik L de Swart ⁵, Colin A Russell ¹⁰

Affiliations + expand

PMID: 31672862 DOI: 10.1126/sciimmunol.aay6125

RESEARCH PAPER



Effect of measles prevalence and vaccination coverage on other disease burden: evidence of measles immune amnesia in 46 African countries

Ryoko Sato ^a and Masahiko Haraguchi ^{a,b}

^aCenter for Health Decision Science, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; ^bResearch Institute for Humanity and Nature, Japan

1765 – popsána souvislost mezi recentním onemocněním spalničkami a následným rozvinutím jiných infekčních chorob s fatálními následky, zejména pak difterie, která se objevuje i mimo svou charakteristickou zimní sezónnost (srpen, září)

Metoda: VirScan – sleduje protilátky proti tisícům patogenních epitopů

Zjištění: MV může infikovat 20 až 70 % paměťových buněk, včetně B buněk, T buněk a plazmatických buněk v lymfoidní tkáni a periferní krvi během prvních 3 až 10 dnů po infekci - akutní imunosuprese

Závěry: **spalničky** způsobily **eliminaci 11 až 73 % preexistujících protilátek** (viry, bakterie)
Ab byly opět detekovány až po novém přirozeném vystavení daným patogenům
imunologická amnézie potvrzena u makaků experimentálně infikovaných spalničkami

Počet lymfocytů se obnoví krátce po vymizení spalničkového exantému, ale imunosuprese může přetrvávat měsíce až roky po infekci, což vede ke zvýšenému výskytu sekundárních infekcí.

Sekvenování receptoru paměťových B buněk z párového vzorku PBMC (peripheral blood mononuclear cells) prokázalo:

1. kompromitovanou imunitní paměť vůči dříve se vyskytujícím patogenům v důsledku úbytku dříve rozšířených klonů paměťových B buněk (ztráta dlouho žijících plazmatických buněk (KD) - amnesie
2. nekompletní rekonstituce poolu naivních B buněk vedoucí k imunologické nezralosti.

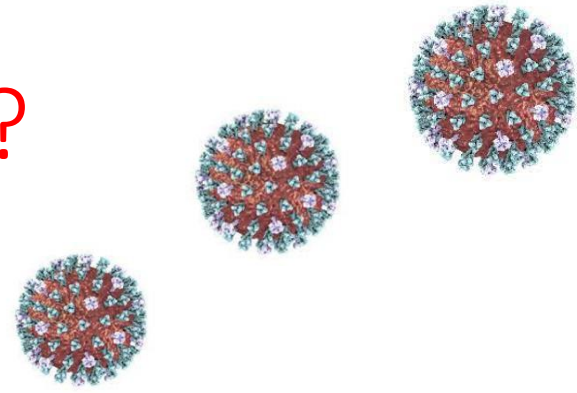
Efekt prevalence spalniček a vakcinačního pokrytí na prevalenci ostatních nemocí: malárie, průjmy, respirační infekce DCD, meningitis, TBC

- 46 subsaharských afrických států, děti 1 – 4 a 5 – 9 let, data z let 1990 – 2018

Závěr: snížení prevalence spalniček a zvýšení vakcinačního pokrytí u dětí jednoznačně snížilo výskyt pneumonií, meningitid, malárii a průjmů

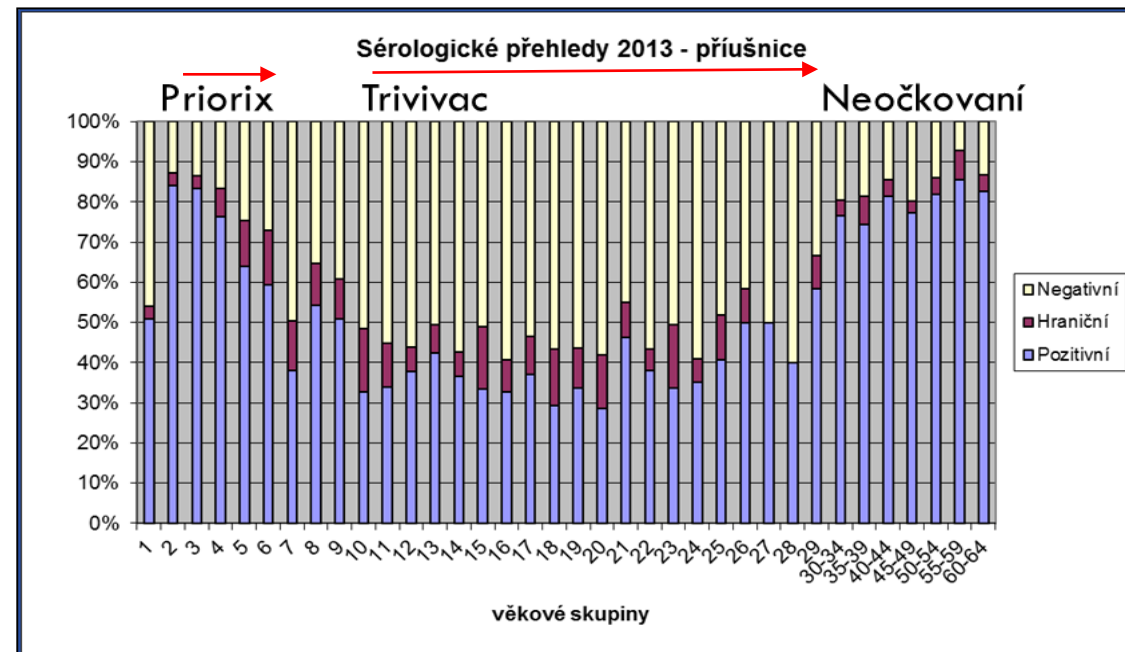
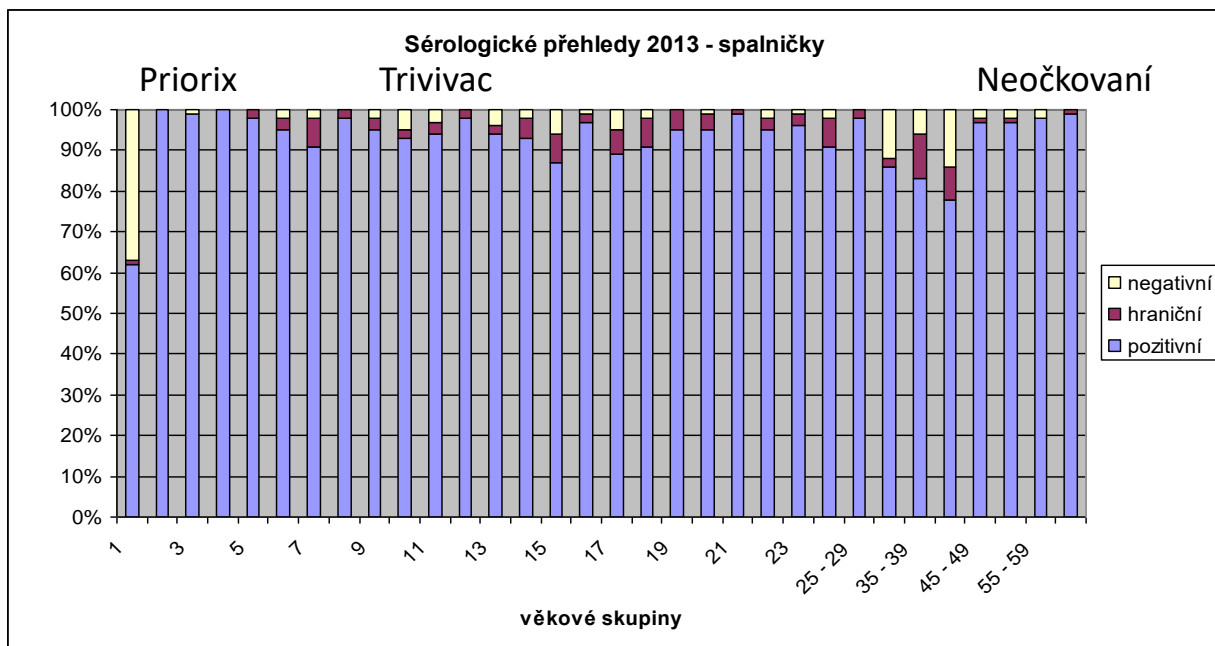
obnova protektivní imunitní odpovědi za 2 – 3 roky

Imunita populace ČR a MMR3?



SP2013 spalničky vs příušnice

Historicky 15 různých kombinací vakcín – nelze porovnat jejich efektivitu



		SP 2001		SP 2013	
		spalničky	příušnice	spalničky	příušnice
Postvakcinační séropozitivita	2 – 14 let	97 %	79 %	98 %	53 %
	2 – 24 let	94 %	80 %	96 %	68 %
Postinfekční séropozitivita		99 %	93 %	98 %	83 %
Celková séropozitivita souboru		89 %	84 %	92 %	53 %

MMR3 zejména kvůli posílení kolektivní imunity proti příušnicím - nižší imunogennost parotitické části MMR

*Efektivita očkování proti parotitidě – 1 d. 78 %, 2 d. 88 %
(očkování proti parotitidě začalo 1987, tj. o 17 let později než spalničky, narození v roce 1986)*

Efektivita očkování MCV 1 dávka 93 %, 2 dávky 97 %

Spalničky - postvakcinační pozitivita do 29 let věku vysoká - v průměru 95 %

Vyvanutí imunity spalničky – literatura

Závěry	
5 – 10 let zachována measles specifická T buněčná odpověď (5 let pro aplikaci v 6. měs.)	Gans HA, 2013
1 - 8 let po 2. dávce 10,5% séronegativních	Kremer JR, 2006
10 – 15 let po 2. dávce 15 % séronegativních	Bianchi FP, 2020; 2021
15 let po 2. dávce 15 % negativní HI titry	Dai Bin, 1991
10 let perzistence po 2. dávce IgG	LeBaron ChW, 2009
10 let perzistence po 2. dávce	LeBaron ChW, 2020
10 – 15 let po 2. dávce 5 % séronegativních	Fiebelkorn, 2016
20 let po 2. dávce 10 – 15 % séronegativních	Kontio, 2012
11 let po 2. dávce 5 % séronegativních	Hui-Lan Chen, 2019
30 – 34 let (11 % séronegativních)	Ding Y, 2020
Vnímavá populace - 26 let po vakcinaci	Yan R, 2019

Souhrn

za 10 – 15 let cca 5 – 15 % séronegativních

za 20 let cca 10 – 15 % séronegativních

za 30 - 34 let 11 % séronegativních

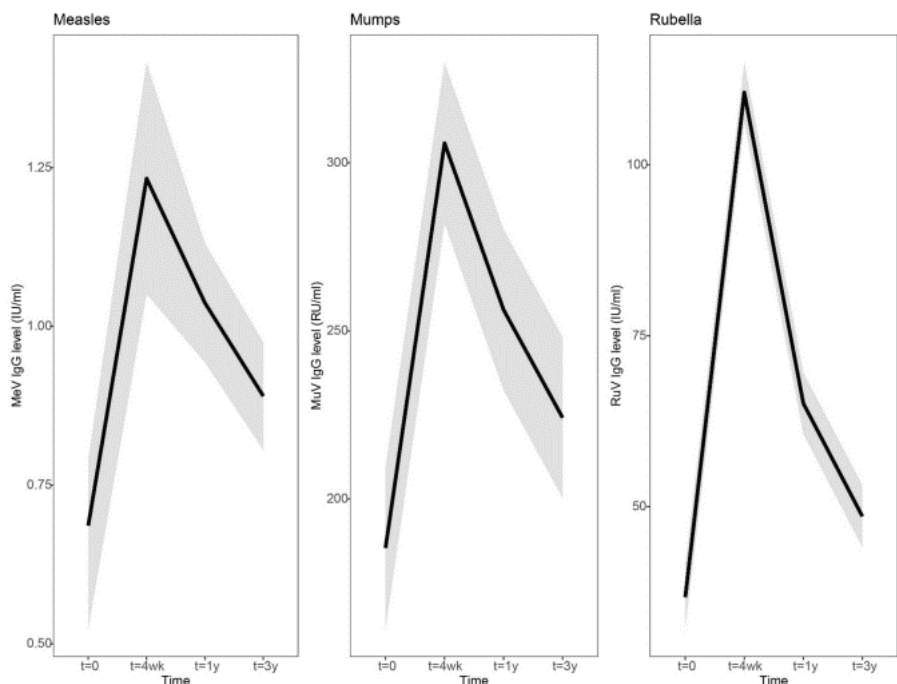
SP2013 ČR

do věku 29 let 95 % IgG séropozitivních

Logistická regresní analýza potvrdila signifikantní vztah séropozitivity IgG protilátek proti viru spalniček a věku - s každým rokem věku se 1,03 krát snížila šance na séropozitivitu (Štěpánek L, 2020, Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2021;70(2):104–109)

Antibody Levels at 3-Years Follow-Up of a Third Dose of Measles-Mumps-Rubella Vaccine in Young Adults

Patricia Kaaijk ^{1,*}, Alienke J. Wijmenga-Monsuur ¹, Hinke I. ten Hulscher ¹, Jeroen Kerkhof ¹, Gaby Smits ¹, Mioara Alina Nicolaie ¹, Marianne A. van Houten ² and Rob S. van Binnendijk ¹



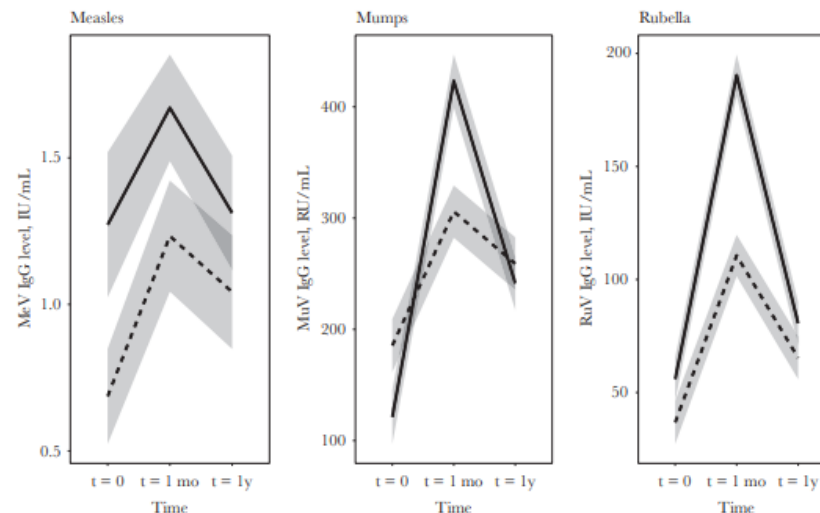
Dynamika protilátek IgG proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám 4 týdny, 1 rok, 3 roky po MMR3

- MMR3 13 let po MMR2 (1.dávka 14 měs., 2. dávka 9 let)
- Testování IgG 4 týdny, 1 a 3 roky po MMR3
- IgG proti příušnicím po 3 letech stále o něco vyšší než před MMR3
- Doporučuje se MMR3 v průběhu epidemií příušnic s benefitem boosteru postupně klesajících IgG proti spalničkám a zarděnkám

Dynamics of the Antibody Response After a Third Dose of Measles-Mumps-Rubella Vaccine Indicate a Slower Decline Compared With a Second Dose

Patricia Kaaijk ¹, M. Alina Nicolaie ¹, Debbie van Rooijen ¹, Marianne A. van Houten ², Fiona R. van der Klis ¹, Anne-Marie Buisman ¹ and Rob S. van Binnendijk ¹

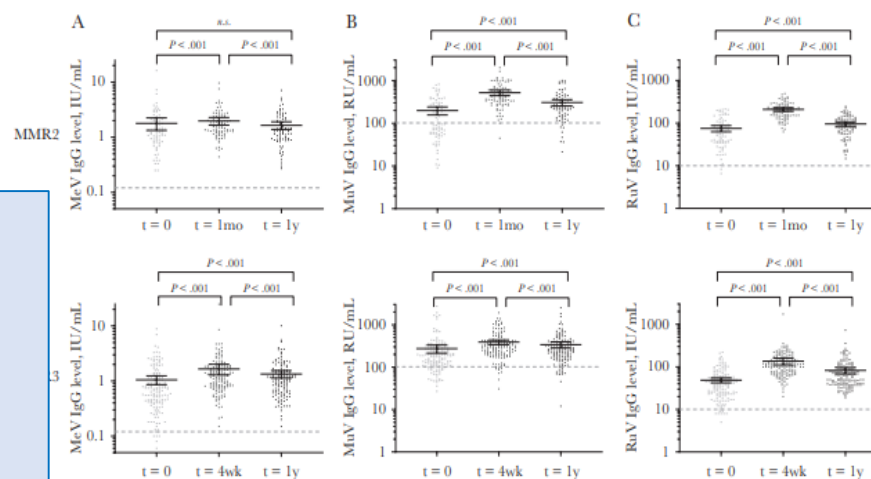
is Academy, Hoofddorp, the Netherlands



MMR2 souvislá čára: děti

MMR3 přerušovaná čára: 18 – 25 let

Pokles po MMR3 pomalejší



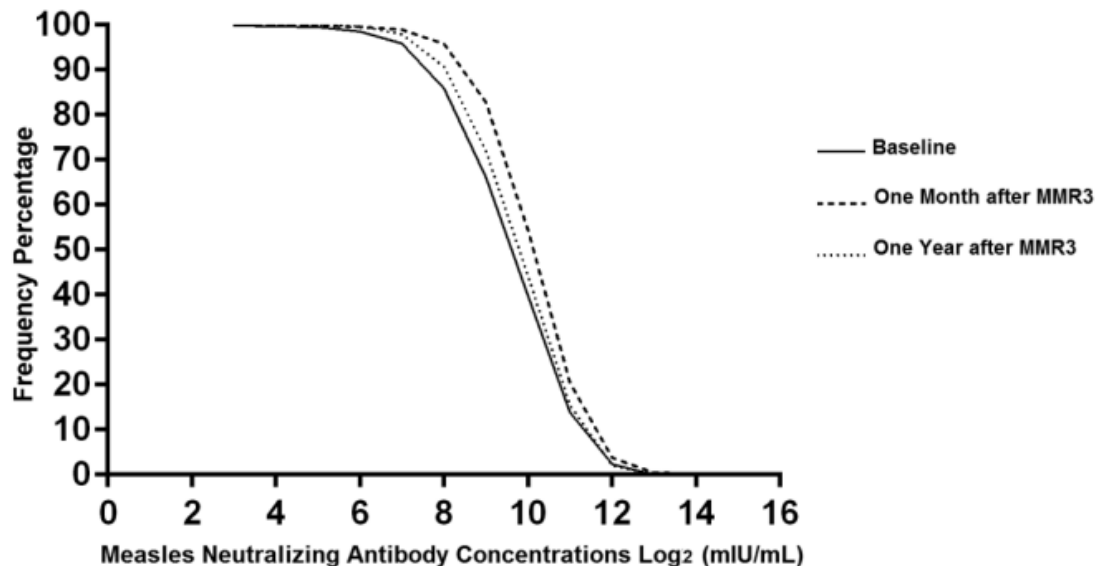
Pokles IgG Ru a Mu (1 měsíc vs 1 rok) výraznější po MMR2 než po MMR3 a MMR2 silnější počáteční vzestup IgG (0 vs 1 měsíc)

Pokles IgG Mea Po MMR2 i MMR3 byl nízký a srovnatelný

Measles virus neutralizing antibody response, cell-mediated immunity, and IgG antibody avidity before and after a third dose of measles-mumps-rubella vaccine in young adults

Amy Parker Fiebelkorn, MSN, MPH¹, Laura A. Coleman, PhD, RD^{2,†}, Edward A. Belongia, MD², Sandra K. Freeman, CCRC², Daphne York, CCRP², Daoling Bi, MS¹, Ashwin Kulkarni³, Susette Audet, BS³, Sara Mercader, PhD¹, Marcia McGrew¹, Carole J. Hickman, PhD¹, William J. Bellini, PhD¹, Rupak Shivakoti, PhD, MSPH^{4,*}, Diane E. Griffin, MD, PhD⁴, and Judith Beeler, MD³

MMR3 – po měsíci a 1 roce návrat do hodnot před aplikací 3. dávky
U.S. nezvažuje MMR3



Podpora eliminace zvýšením vakcinačního pokrytí

- Itálie, 2018 - očkování rodičů při MMR1 či MMR2 dětí (Marziano V, 2019)
- STIKO - Vakcinace nekompletně očkovaných osob narozených po 1970 (Poethko-Müller C, 2013)
- Akcelerace eliminace spalniček očkováním vnímavých adolescentů (Hao L, 2019)
- Čína – doporučuje vakcinaci 30 – 34letých (Ding Y, 2020)
- Taiwan - 1 dávka pro nar. po 1981 bez IgG před cestováním do rizikových oblastí, zdravotníky a osoby ve zvýšeném riziku kontaktu s nemocnými (Hui-Lan Chen, 2019)
- MMR3 pro osoby ve zvýšeném riziku během epidemie příušnic (Marin M, 2021)

12 let po aplikaci 2. dávky PRNT titry proti mumps ve stejné hladině jako před aplikací 2. dávky (LeBaron ChW, 2009)

Závěrem

- Ač virus prochází replikací náchylnou k chybám jako ostatní RNA viry, postupem času zůstal antigenně monotypický
(asi 5 000 let v lidské populaci)
- H a F netolerují inzerci nukleotidů, vznik nových mutací přirozenou evolucí vysoce nepravděpodobný
- Imunologická amnézie: úbytek klonů paměťových B buněk (ztráta dlouhožijících plasmatických buněk, nekompletní rekonstituce naivních B buněk v KD – imunologická nezralost)
- MMR3 rok po aplikaci Ab na úrovni před vakcinací, MMR3 doporučována kvůli příušnicím
- Přirozeně ubývají promožené ročníky (nyní cca 38 % populace) – jak se bude virus chovat v plně proočkované populaci?
- Pokles postvakcinačních IgG protilátek proti viru spalniček
za 20 let po MMR2 10 – 15 % osob bez protilátek
SP 2013 do 29 let věku 5 % séropozitivních osob