

# **VACUNAS PARA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*:**

**Jornadas de Infectología**

**Centenario de SAP 2011**

**Raúl O. Ruvinsky**



- *S. pneumoniae*: coloniza fauces en inóculos bajos:  $10^2$  a  $10^3/\text{mm}^3$  -
- Existe invasividad cuando aumentan:  $10^7$  -  $10^9/\text{mm}^3$
- **Diseminación:** persona a persona por secreciones respiratorias
- **Incremento de colonización y enfermedad:** por episodios previos de virus respiratorios con acción citopatógena sobre cilias respiratorias
- **Riesgo de enfermedad:**
  - Local: OMA-Sinusitis (85%)
  - Invasiva: Neumonía Adquirida en la Comunidad (13%)  
Bacteriemia (2%) - Meningitis (0.7%) - otras

Fuente: Feigin-Cherry et al: Textbook of Pediatr. Infect. Dis. 5th Ed. 2004

## Cuál de las siguientes opciones es correcta:

1. La mortalidad en A. Latina por Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es baja, similar a países desarrollados
2. La tasa de NAC probablemente bacteriana en < de 2 años en Argentina es baja por manejo más adecuado de casos y disponibilidad de antibióticos más efectivos.
3. El hemocultivo en NAC neumocócica es positivo en un elevado porcentaje de casos
4. La distribución de los ST de *S. pneumoniae* invasivos aislados en particular de NAC en < de 5 años en Argentina es diferente a la de USA
5. No existen estudios de incidencia sobre base poblacional en el país de NAC probablemente bacteriana

## Cuál de las siguientes opciones es correcta:

1. La mortalidad en A. Latina por Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es baja, similar a países desarrollados
2. La tasa de NAC probablemente bacteriana en < de 2 años en Argentina es baja por manejo más adecuado de casos y disponibilidad de antibióticos más efectivos.
3. El hemocultivo en NAC neumocócica es positivo en un elevado porcentaje de casos
4. La distribución de los ST de *S. pneumoniae* invasivos aislados en particular de NAC en < de 5 años en Argentina es diferente a la de USA
5. No existen estudios de incidencia sobre base poblacional en el país de NAC probablemente bacteriana

# Neumonía y otras infecciones invasivas por *S. pneumoniae*

## Respecto a Morbi - Mortalidad:

### América Latina:

- ❖ 2005: Fallecen 500.000 niños < de 5 años anualmente: 60.800 (12%) por IRA baja, la mayoría NAC (1)
- ❖ Fallecen por Enfermedad Neumocócica Invasiva: 22.000 niños
- ❖ Tasas 4 a 100 veces mayores en países subdesarrollados y en desarrollo
- ❖ Persisten altas tasas de morbi-mortalidad en menores de 2 años

(1) IMCI Technical Advisory Group (TAG), meeting PAHO-Texas Children Hospital, 2005

# Estudios de carga de Neumonía Probablemente Bacteriana (NPB) auspiciados por OPS: Rx digitalizadas – Protocolo genérico OPS



- ✓ Foto con cámara digital
- ✓ Evaluación: pediatra-radiólogo local
- ✓ Evaluación radiólogo de referencia (\*)
- ✓ Disidencias: evaluar por 3° radiólogo (R. Lagos-Chile)
- ✓ Lab. Referencia: Anlis Malbran (M. Regueira y col.)
- ✓ (\*): **Dr. F. Gentile (Htal. Niños Bs. As.)**
- ✓ Centro Microb. Refer.: Anlis Malbran (M. Regueira-A.corso y col.)

## Criterio de inclusión: clínica de neumonía con infiltrado de consolidación–broncograma

### Protocolos desarrollados desde OPS:

Uruguay (Salto-Paysandú): M. Hortal y col. - **Brasil** (Goiana): Lucia Andrade y col.

Argentina: Pcia. E. Ríos: R. Ruvinsky y col.

Pcia. Bs. As. (Pilar): A. Gentile y col.

### Otros Protocolos

Argentina: Pcia. Córdoba (Córdoba): M Tregnagui y col.

## Carga de Neumonía probablemente bacteriana (NPB):

**Estudio OPS:** 1/11/02 – 30/10/03 y 1/11/03 – 30/10/04 (< 5 años) (\*)

Tasas por 100.000:

	< 5 años	< 2 años	< 1 año
<b>Concordia:</b>	1.187,0	1.760.0	1.935.0
<b>Paraná:</b>	800.0	1.100.0	1.750.0
<b>Pilar:</b>	1.051,0	1.526	2.235.0

**Estudio en Córdoba:** 1999-2002, < 24 meses (\*\*):

- **Tasa NPB:** 2.422 / 100.000
- **Bacteriemias por *S. pneumoniae*:** 280/100.000 (\*)

Tasa promedio < 2 años en Argentina: 2000 / 100.000

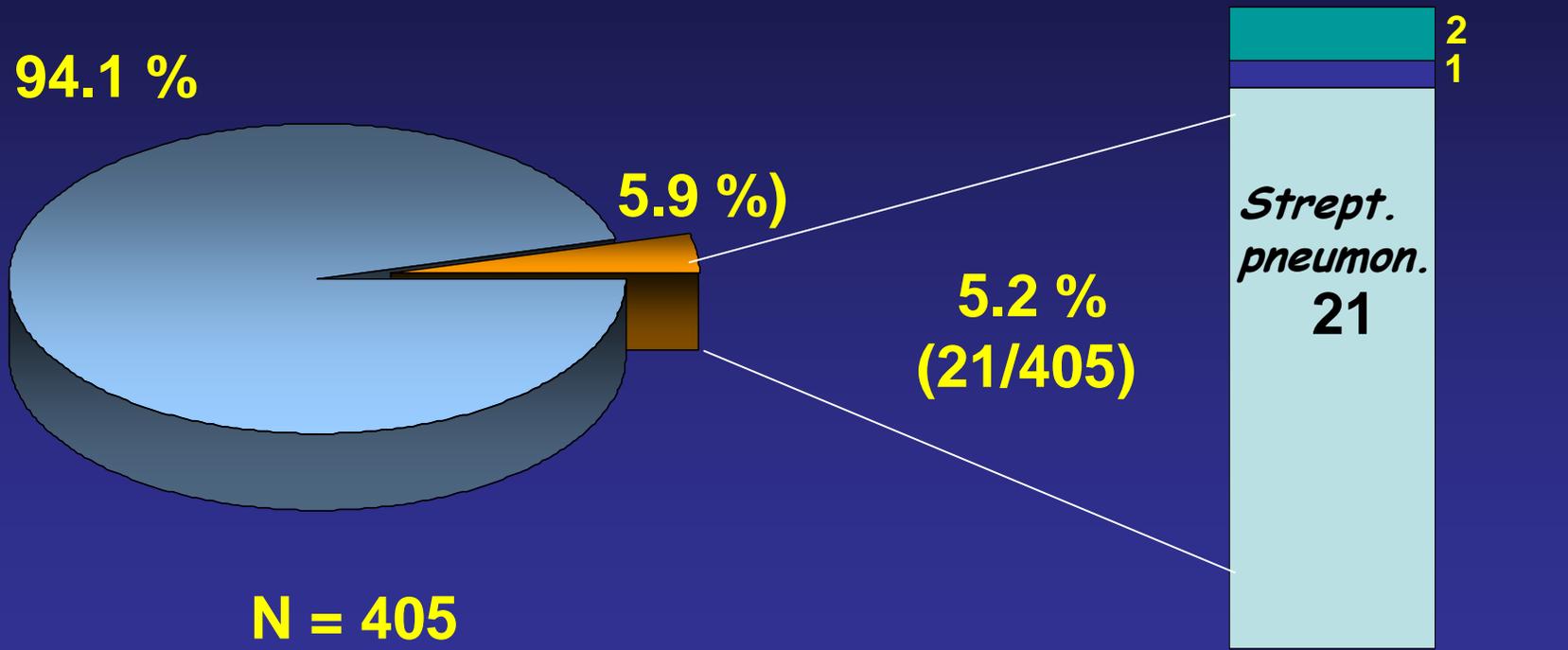
Proyección anual país: N° casos: 30.000 - N° fallecidos : 300 (1%)

(\*) Ruvinsky R, Gentile A et. al.: 15th Europ Congr Infect. Dis, Copenhaguen Poster 2004  
Gentile A, Ruvinsky R et al. ICAAC Ws DC Poster 2005

(\*\*) Tregnaghi M et al: *Pediatric Infect. Dis J*

# NAC con consolidación en Rx: Per. 1º Nov. 2002 – 30 Oct 2004 - Aislamientos bacterianos

N = 847      Rx con consolidación: 405 (47.8 %)



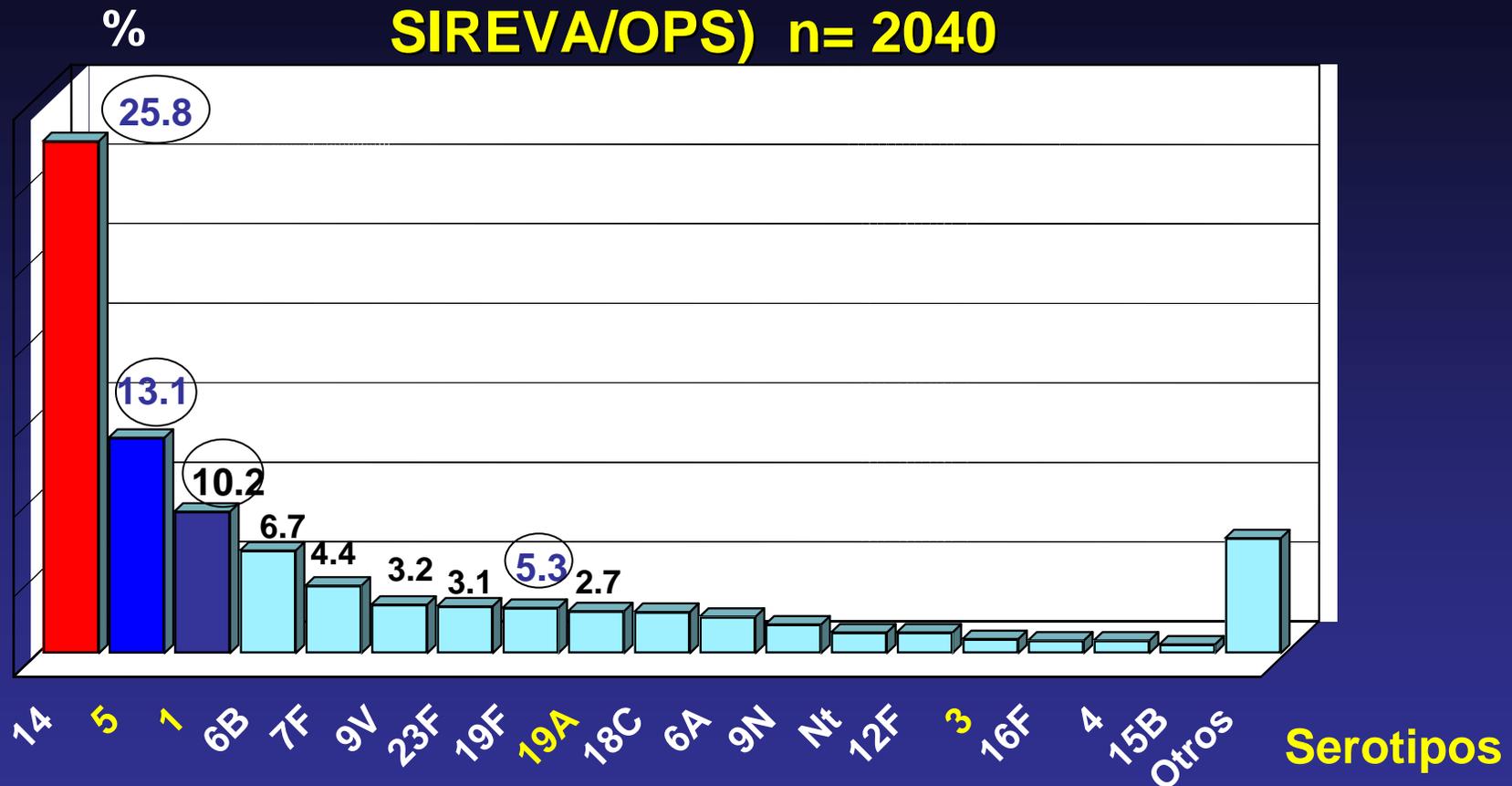
■ NMN Clínica  
■ NMN bacteriana

■ S.pneum ■ S.piógen ■ S.aureus

**S. pneumoniae: 21/24 (87,6%)**

# Vigilancia epidemiológica de *Streptococcus pneumoniae* 1994-2009

## Distribución de serotipos en enfermedad invasiva (Estudio SIREVA/OPS) n= 2040



2000-03 vs. 2004-07: descenso ST 14 – incremento del ST 19A

ST 5 y 1: 23.3% - menos prevalentes en < de 2 años: ST 5: 18,8 vs. 10,2% (p<.0001)

ST 1: 20,5 vs. 5,4% (p<.0001)

Fuente: R. Ruvinsky et al. J. Ped. Infect. Dis 2010 INEI. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbran:

## En relación a la vacuna anti- neumocócica polisacárida 23-Valente:

1. Genera anticuerpos protectores que persisten prolongadamente (más de 5 a 7 años)
2. Disminuye la colonización nasofaríngea de los ST que la integran
3. Son inmunogénicas en lactantes y niños de corta edad
4. Solo tienen indicación para grupos de riesgo de infecciones neumocócicas invasivas
5. En Argentina la cobertura de anticuerpos invasivos es menor del 60%

## En relación a la vacuna anti- neumocócica polisacárida 23-Valente:

1. Genera anticuerpos protectores que persisten prolongadamente (más de 5 a 7 años)
2. Disminuye la colonización nasofaríngea de los ST que la integran
3. Son inmunogénicas en lactantes y niños de corta edad
4. Solo indicadas para grupos de riesgo de infecciones neumocócicas invasivas
5. En Argentina la cobertura de anticuerpos invasivos es menor del 60%

# Vacuna Neumocócica 23-Valente

- ❖ Polisacárida : Licenciada en 1982 para Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) - no previene OMA ni sinusitis:
- ❖ Inmunogénica a partir de los 2 años de edad
- ❖ Induce solo Ac. humorales de corta duración (3-5 años)
- ❖ No erradica *S. pneumoniae* de sitios de colonización
- ❖ Contiene 82% de los ST aislados de infecciones invasivas en Argentina - efectividad 56-81% (estudio caso/control)
- ❖ **Indicada para integrantes de grupo de riesgo de infecciones neumocócicas invasivas > de 2 años de edad, no más de 2 dosis**
- ❖ **Indicada para todos los > de 65 años de edad, única dosis**

**Vacuna polisacárida 23-V: indicaciones niños > 2 años de grupos de riesgo, Comité de Enfermedades Infecciosas (ACIP) de la AAP, Red Book 2006:**

<b>Alto riesgo (tasa &gt; 1/50.000)</b>	<b>Riesgo moderado (por tasas en EEUU)</b>
Asplenia funcional o quirúrg.	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas
Anemia a células falciformes	Cardiopatías crónicas
VIH	Enfermedad pulmonar crónica
Implante coclear	Asma severa tratada con corticoides
	Diabetes
	Pérdida de LCR
	Procedimiento neurológico
	Insuficiencia renal crónica
	Síndrome nefrótico
	Neoplasias tratadas con inmuno supresores
	Transplantes

Todos los > de 65 años dosis única

**Fuente: Consenso de la SAP (Comité Nacional de Infectología) 2011**

## Respecto a nuevas vacunas conjugadas

1. La vacuna heptavalente tuvo eficacia moderada para infecciones invasivas por los ST de la vacuna
2. En todos los países se utilizó 2 dosis en la serie primaria + refuerzo
3. La vacuna de 10 y 13 ST amplían la cobertura para enfermedad neumocócica invasiva > 80%
4. Las vacunas de 10 y 13 ST están licenciadas para niños que integran grupos con factores de riesgo de enfermedad invasiva
5. La inmunogenicidad de todas las vacunas conjugadas fue excelente para todos los ST con esquema primario de 2 o 3 dosis

## Respecto a nuevas vacunas conjugadas

1. La vacuna heptavalente tuvo eficacia moderada para infecciones invasivas por los ST de la vacuna
2. En todos los países se utilizó 2 dosis en la serie primaria + refuerzo
3. La vacuna de 10 y 13 ST amplían la cobertura para enfermedad neumocócica invasiva > 80%
4. Las vacunas de 10 y 13 ST están licenciadas para niños que integran grupos con factores de riesgo de enfermedad invasiva
5. La inmunogenicidad de todas las vacunas conjugadas fue excelente para todos los ST con esquema primario de 2 o 3 dosis

# Formulación de las Nuevas Vacunas Conjugadas

## Serotipos de *S. pneumoniae* incluidos

7 - Valente 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F (\*)

10 - Valente 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F (\*\*)

13 - Valente 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 3, 6A, 19A (\*)

(\*): Conjugadas a proteína derivada de toxoide diftérico CRM<sub>197</sub>

(\*\*): Conjugada a proteína D de *H. influenzae* excepto ST 18C y 19F conjugados a toxoides tetánico y diftérico respectivamente

## Vacuna conjugada de 7 ST (Prevenar® de Pfizer)

- Black y Shinfield en el Nor-Este de California: 18.000 niños vs. igual grupo control: eficacia para enfermedad invasiva: > 90% (\*)
- Licenciada en EEUU por la FDA en Febrero del 2000 para:
- Todos los < de 2 años de edad
- Niños de 2 a 5 años con factores de riesgo (los descriptos para la polisacárida 23-V), Afro-Americanos, nativos de Alaska)

- Esquema: 3 dosis serie primaria (intervalo 2 meses
    - 7-11 meses 2 dosis
    - 12-23 meses 2 dosis
    - ≥ 24-59 meses: una sola dosis
- } + refuerzo  
12-15 meses

Uruguay y C. Rica esquema de 2 dosis + refuerzo (fue efectiva)

(\*) Fuente: Black S., Shinefield H, et al. Ped. Infect. Dis. 2000; 19(3): 187-95

## Licenciamiento de dos nuevas vacunas conjugadas:

- **Criterios serológicos:** Correlato de inmunidad: No inferioridad vs. una vacuna ya registrada: el < nivel de Ac con capacidad para inducir protección (comparador es la Prevenar-7)
- **ELISA:** concentración de IgG: umbral 0,35 mcg/ml para todos los ST 4 semanas post-serie primaria (13-V)
- **Opsonofagocitosis (OPA):** títulos  $\geq$  1:8 mide capacidad funcional de los anticuerpos
- Correlato de protección para infección invasiva no predice protección vs. OMA o colonización (se requieren niveles mayores)

Feavers L: Vaccine 2008; 27: 3681-8

WHO: Consenso Ottawa Julio 28, 2009

## Vacuna de 10 ST (Sinflorix®) GSK: Licenciada Canadá (Dic. 2008)

- **Febrero 2010:** Licenciada por EMEA y ANMAT hasta 2 años de edad
- **Febrero 2011:** Licenciada hasta los 5 años de edad
- No licenciada para grupos de riesgo de infecciones invasivas neumocócicas por no disponer todavía de datos de seguridad.
- Efectividad por nivel de Ac. (umbral 0.2 mcg/ml) y funcionalidad por OPA  $\geq$  1:8 para todos los ST de la vacuna post-dosis de refuerzo
- Intercambiabilidad con la 7-V solo en la dosis de refuerzo, no en la serie primaria por tener diferente proteína transportadora
- **Incluye los ST 1 y 5:** previene más del 80% de las NAC y otras infecciones neumocócicas invasivas en Argentina

## Vacuna de 10 ST (Sinflorix ®):

- Los estudios proponen eficacia extendida para OMA por *H. influenzae* no tipable (NTHi) por estar conjugada a proteína D de dicho germen
- **Vesikari:** n=1650 Nivel de Ac. comparable para 8 ST (no 6B y 23 F) por OPA todos los ST funcionantes
- **Incorporada en Brasil** al programa nacional de vacunaciones para niños menores de 2 años de edad
- Esquema idéntico al de la 7-Valente para niños sanos
- **Estudio COMPAS** multicéntrico de eficacia: informe pendiente

## Vacuna de 13 ST: (Prevenar 13 ®) Pfizer - similar carrier que la 7-V

- Licenciada Febrero 2010: FDA-EMEA-ANMAT para prevención de enfermedad invasiva por los 13 ST (\*)
- Niños de 2-59 meses de edad (igual esquema que la 7-V)
- Extendida a 71 meses para niños con factores de riesgo (\*\*)
- Extendida a 18 años en niños con riesgo incrementado: asplenia, implante coclear, VIH y otros IC, pérdida de LCR
- Vacunación de niños que recibieron 1 o más dosis de 7-V
- Inmunogenicidad por ELISA ( $\geq 0.35$  mcg/ml) y OPA ( $\geq 1:8$ ) para los 13 ST
- Eficacia > 90% para infecciones invasivas por todos los ST de la vacuna, incrementada por contener además de ST 1, 5, **el 19A**

(\*): MMWR-Enero 2010 – Consenso de SAP sobre vacuna anti-neumocócica

**Pediatrics 2010; 126 (1) July: 186-190**

## Vacuna de 13 ST: (Prevenar 13 ®) Pfizer

- **FR** para enfermedad invasiva con esquema completo de P-7:  
1 dosis de P-13 para niños hasta 71 meses (incluye los que recibieron 23-V)
- **Alto riesgo > 24 meses sin vacunación previa:** 2 dosis de 13-V  
(intervalo 8 semanas)
- **Recomendación:** pretérminos < 28 S. gestación y < 1.500 gr.
- Incorporada al programa nacional de Uruguay para todos los niños hasta los 5 años de edad

**Fuente: Pediatr. 2010; 126 (1) July: 186-190 - Consenso Vacunas SAP 2011**

## En relación a las vacunas anti-neumocócicas conjugadas:

1. En países con amplio uso de vacunas conjugadas, se registraron modificaciones en la prevalencia de ST circulantes
2. No erradica ST de la vacuna de su colonización nasofaríngea por su escasa actividad en mucosas
3. Con la serie primaria de 2-3 dosis las vacunas conjugadas logran inmunogenicidad prolongada para todos los ST que las integran
4. No se registraron cambios significativos en la colonización de ST no incluidos en las vacunas

## En relación a las vacunas anti-neumocócicas conjugadas:

1. En países con amplio uso de vacunas conjugadas, se registraron modificaciones en la prevalencia de ST circulantes
2. No erradica ST de la vacuna de su colonización nasofaríngea por su escasa actividad en mucosas
3. Con la serie primaria de 2-3 dosis las vacunas conjugadas logran inmunogenicidad prolongada para todos los ST que las integran
4. No se registraron cambios significativos en la colonización de ST no incluidos en las vacunas

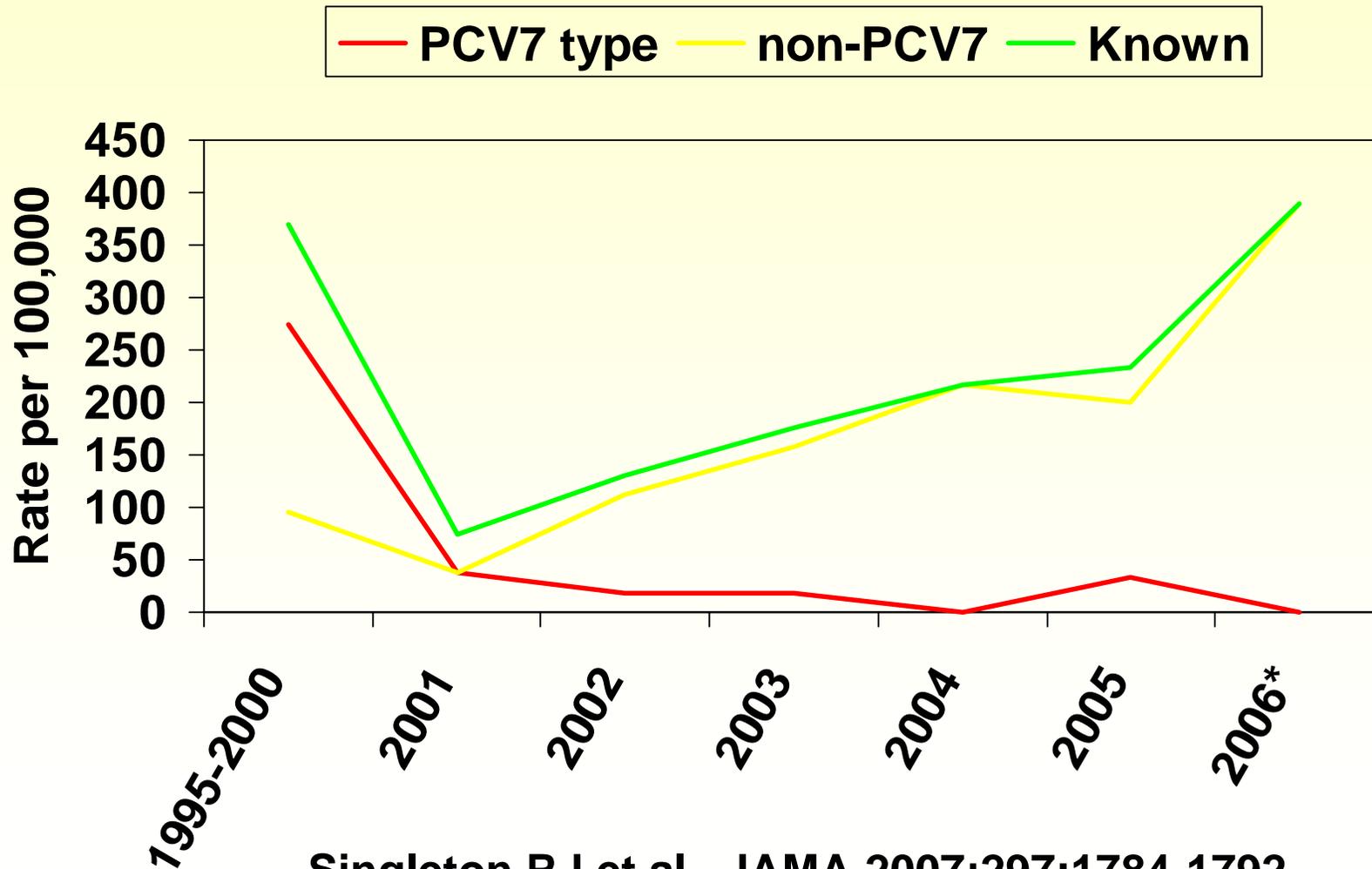
# Vacuna heptavalente: cambios en el perfil de serotipos de *S. pneumoniae* y Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI)

EEUU: Se evaluó distribución de ST en ENI en 3 períodos:

2000-01 (n = 2033); 2002-03 (n = 1740); 2003-04 (n = 1501)

- ❑ disminución de ST de la vacuna (STV): 65% vs. 34% vs. 27% respectivamente ( $p < 0.0001$ )
- ❑ mayor proporción de ST no incluidos en la vacuna (STNV):  
19A (19%); 6A (7%); 3 (7%); 15 (6%); 35B (5,8%);
- ❑ **ST 19A:** expresó clon con genotipo MR

# IPD Rates among Alaska Native Children < 2 years old, by Year



Singleton RJ et al. JAMA 2007;297:1784-1792

*S. pneumoniae*: Vigilancia de colonización en 16 centros de Massachussets, 2000-2004:

### Colonización nasofaringea (NP) : N=996

- ❑ Disminución colonización global: 26% vs. 3%
- ❑ Disminución de ST de la vacuna: 36% vs. 14%
- ❑ Incremento de ST no vacuna: 34% vs. 55%

Huang S, Pelton S et al Pediatrics 2005; 116 (3): e408-413

## Colonización NF de *S. pneumoniae* antes y post-vacunación con Prevenar® en Holanda (2006-2009)

Edad	STV		STNV	
	Antes	Después	Antes	Después
11 meses (pre-booster)	%	%	%	%
	38	8	29	39
24 meses (post-Booster)	36	4	30	45
Padres niños de 24 meses	8	1	8	15

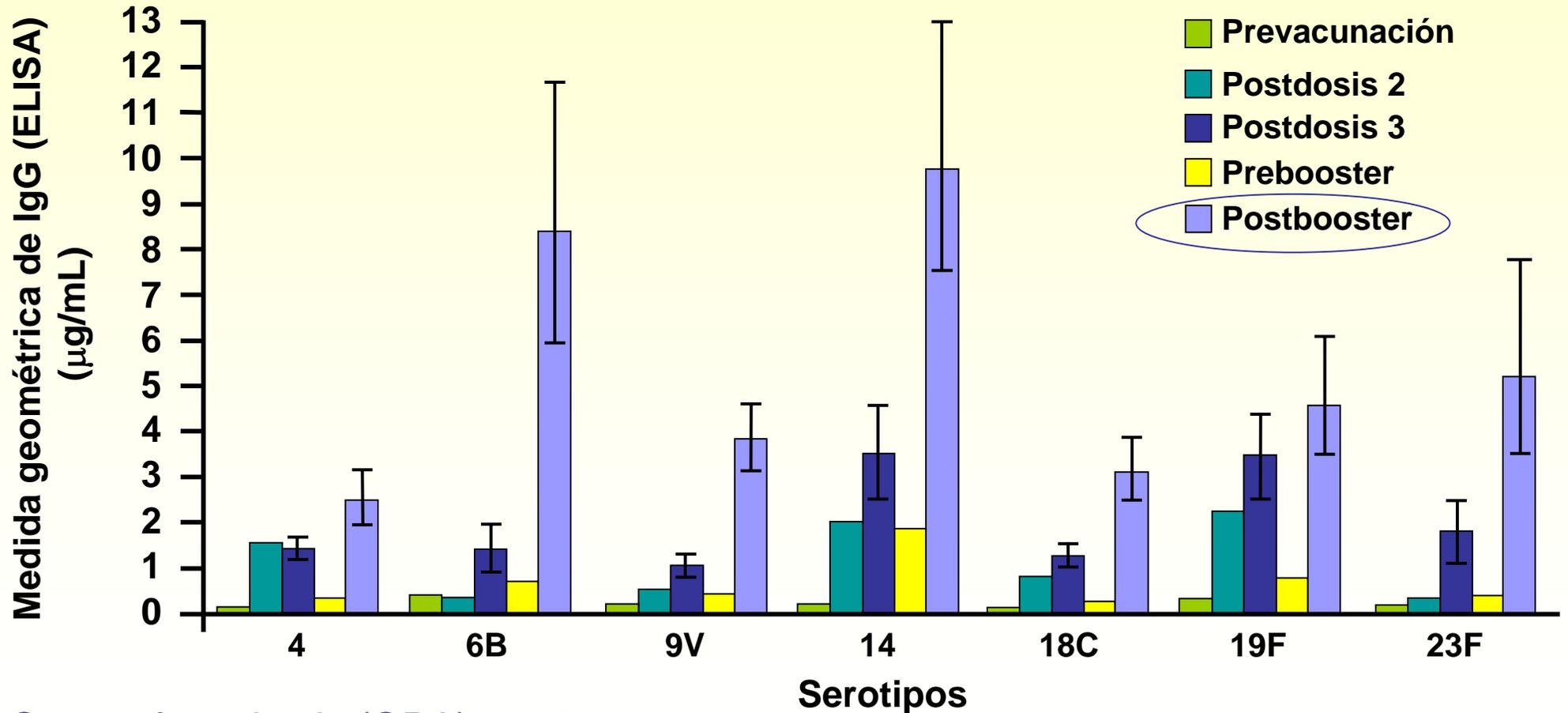
Conclusiones: ST de reemplazo prevalentes: 11A - 19A

Reducción de la transmisión de ST de la vacuna

Fuente: J Spijkerman, EJM van Gils, R Veenhoven et al-Emerg. Infect. Dis. J 2011; 17(4)

## Propuesta 4: Necesidad de 3° o 4° dosis de refuerzo

# Pnc-CRM-7: Estudio Multicentrico EEUU: Inmunogenicidad



Opsonofagocitosis (OPA) > 1:8

Rennels MB et al. *Pediatrics*. 1998;101:604-611.

# *S. pneumoniae* aislado de infecciones invasivas en Argentina:

*% de serotipos representados en vacunas conjugadas*

<i>Vacuna</i>	<i>Patología</i>	<i>&lt; 2 años</i>	<i>2 – 6 años</i>	<i>Total</i>
<b>7 – Valente</b>	Neumonía	<b>67.0</b>	33,8	54.1
	Meningitis	50.0	47,9	49.5
	<b>Total</b>	<b>59.5</b>	37.4	<b>52,2</b>
<b>10 – Valente</b>	Neumonía	<b>83.3</b>	86,3	84.4
	Meningitis	76.1	72,3	75.2
	<b>Total</b>	<b>79,3</b>	80.9	<b>80.2</b>
<b>13 – Valente</b>	Neumonía	<b>90.5</b>	92,1	91.1
	Meningitis	81.9	79,0	81.2
	<b>Total</b>	<b>90,0</b>	87.5	<b>88.6</b>

Fuente: Anlis Instituto Malbrán