

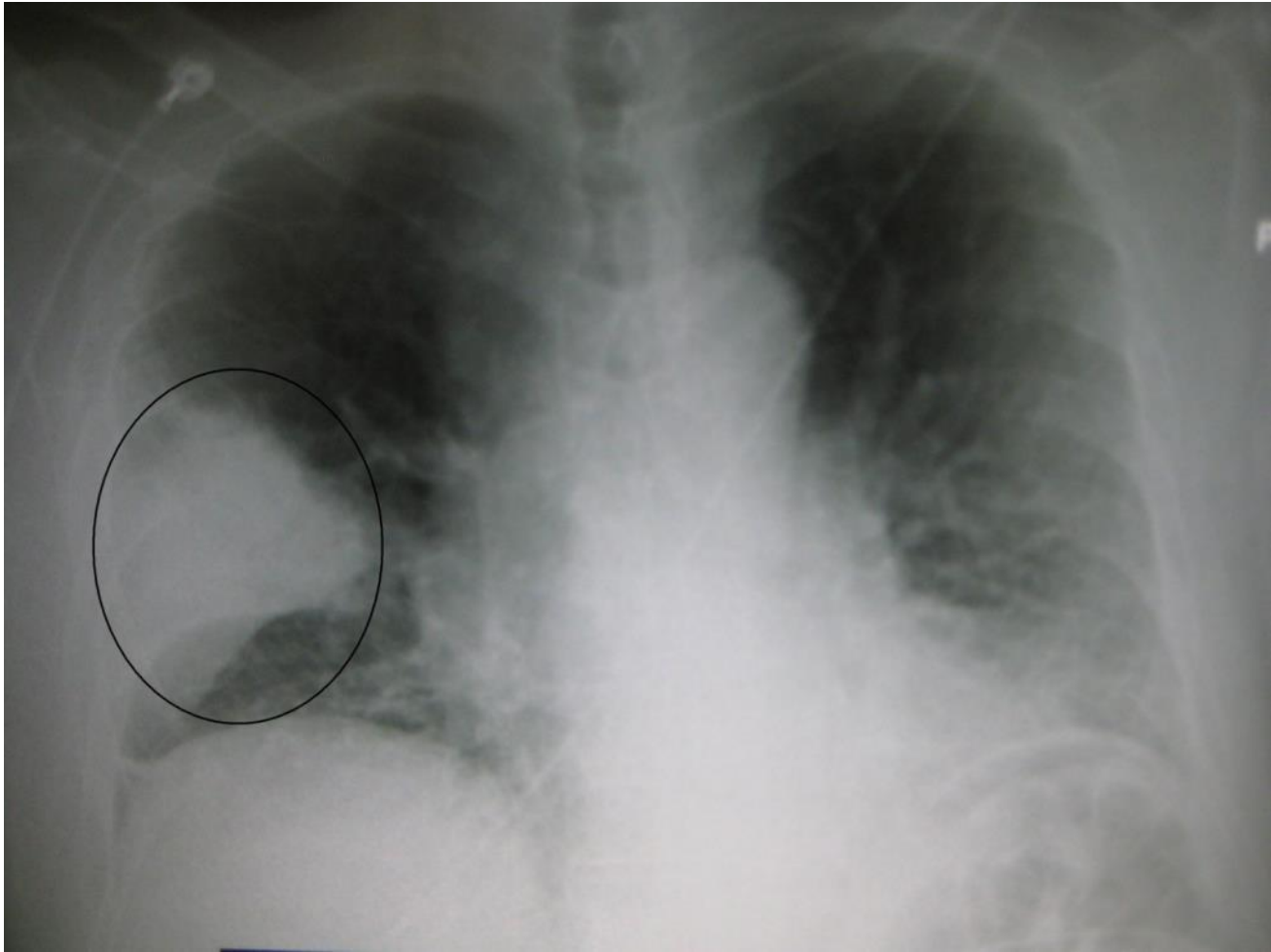
Vacunas neumocócicas conjugadas

*Desde la inmunogenicidad, a
la reducción de la colonización
nasofaríngea y al impacto
poblacional final*



Jesús Ruiz Contreras

Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid



¿Qué ha tenido que suceder?

Llegada del neumococo a las mucosas respiratorias



Adherencia a las células epiteliales



Propagación a los pulmones vía directa o tras bacteriemia

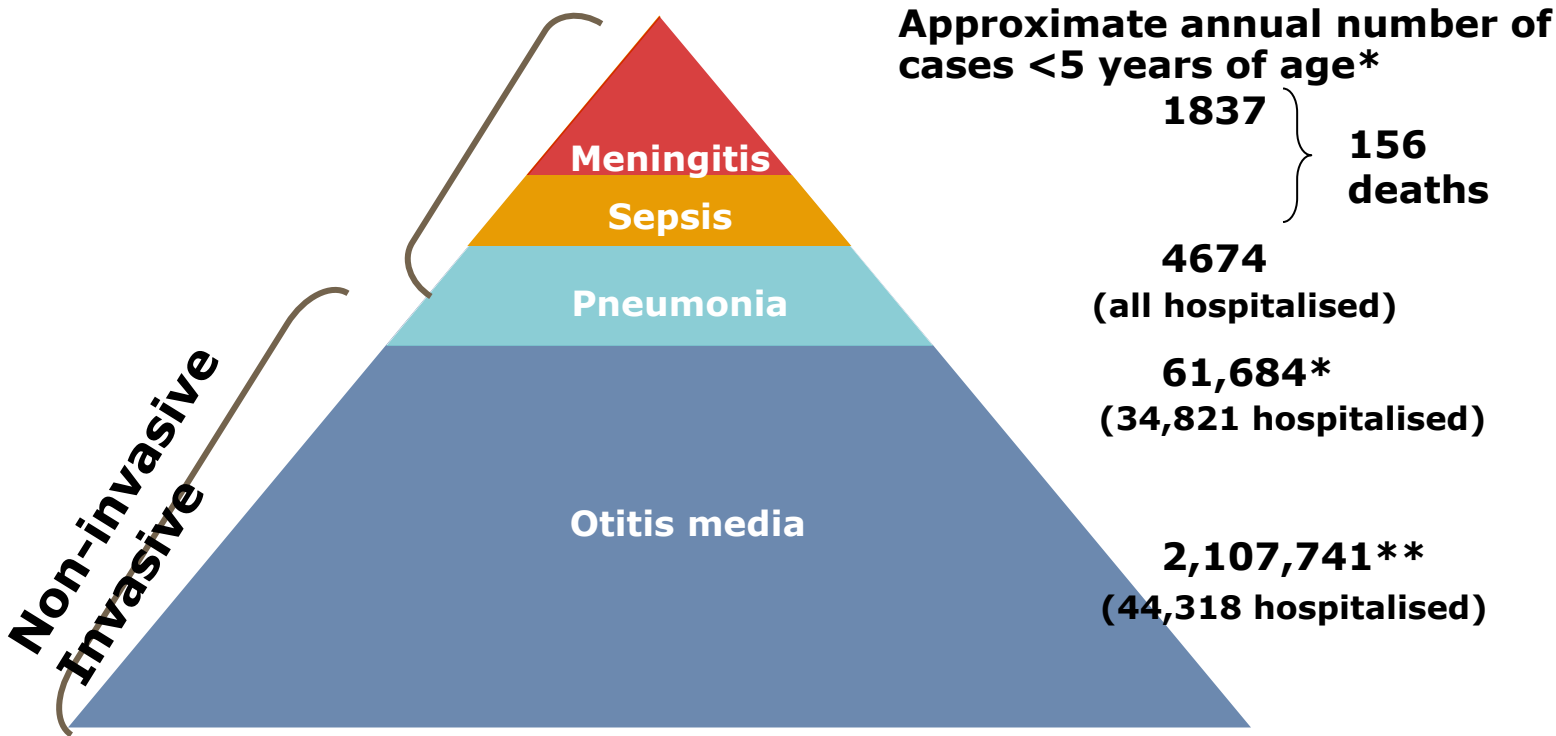


Proliferación y extensión



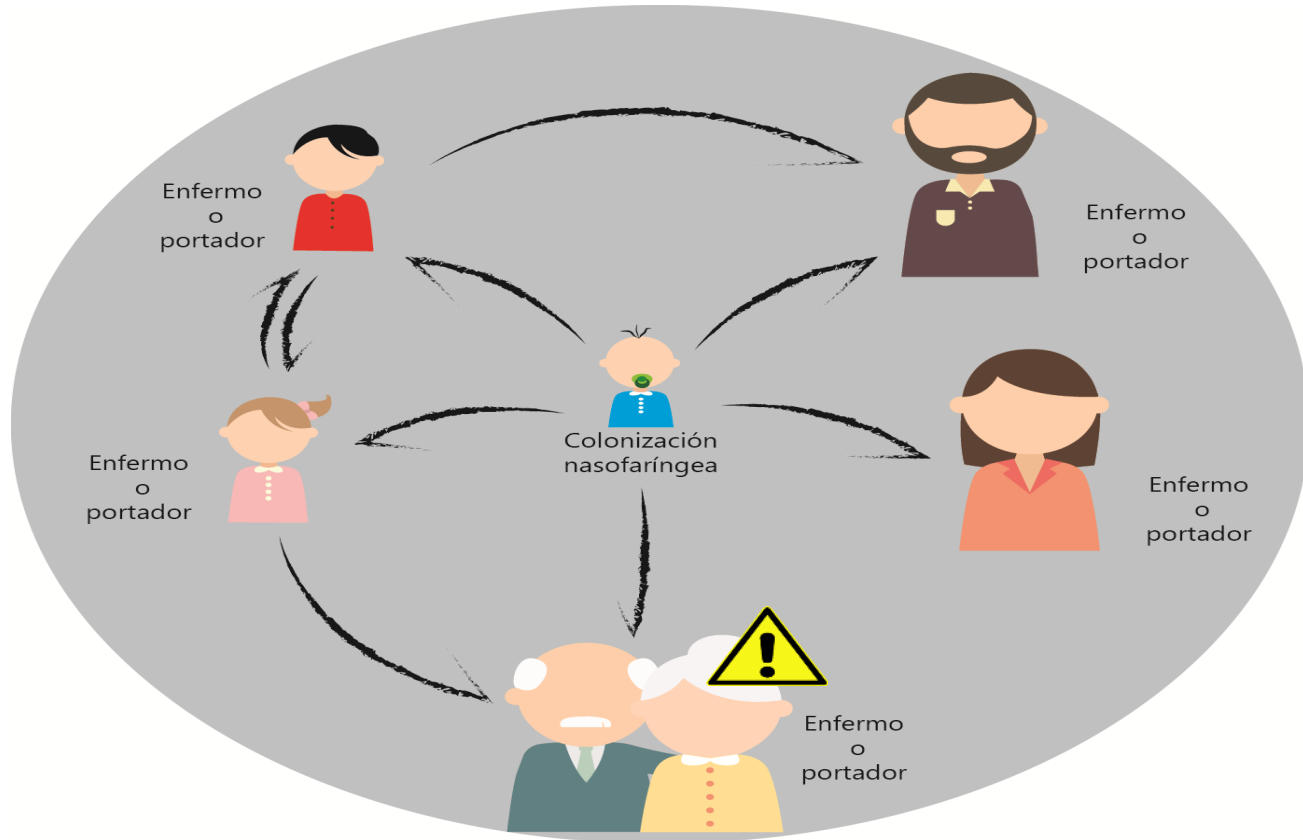
Ac -APS

Pneumococcal disease spectrum (EU)

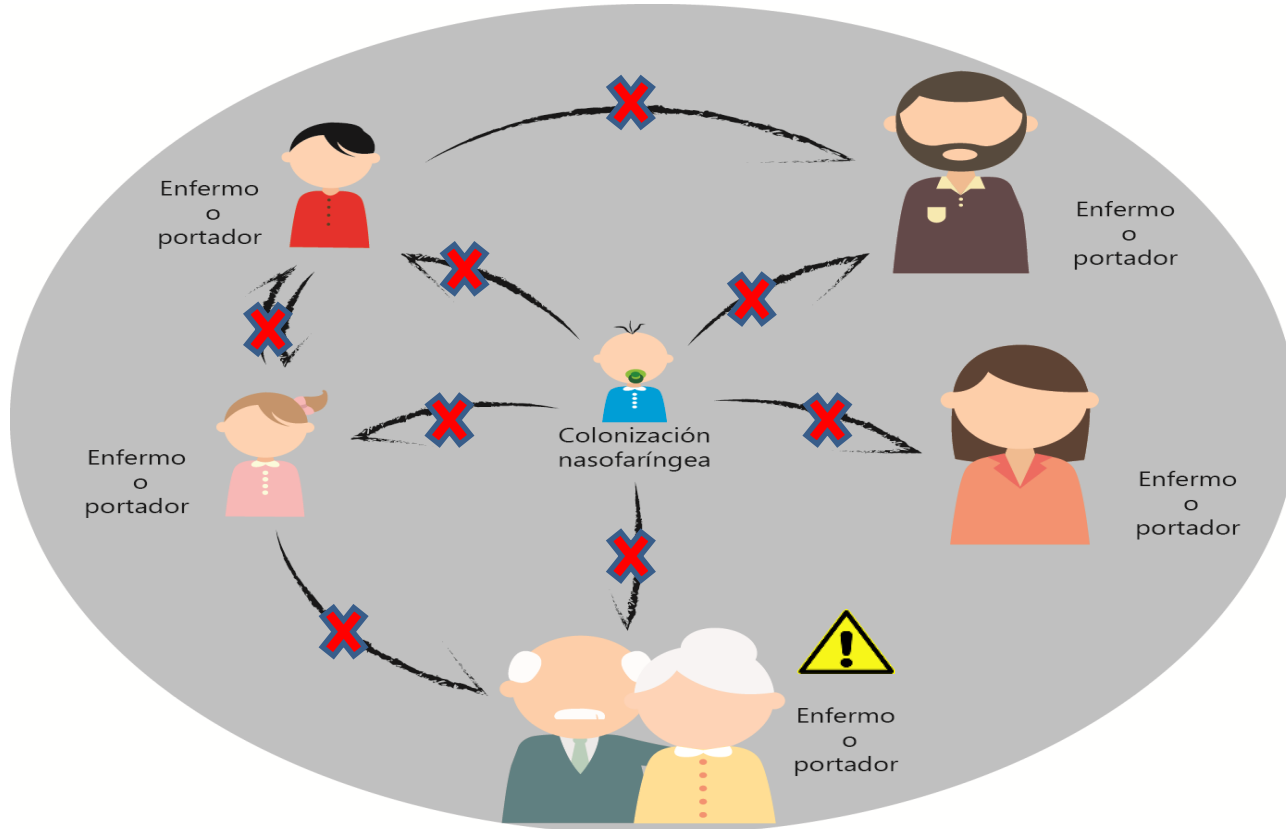


*26% of all CAP assumed to be due to pneumococcus
**23% of all AOM assumed to be due to pneumococcus
AOM = acute otitis media. CAP = community-acquired pneumonia.

El papel central de la colonización nasofaríngea en la epidemiología de las enfermedades neumocócicas

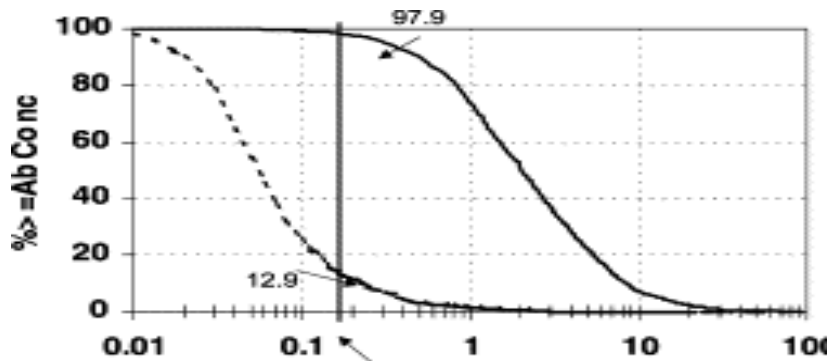


Impacto de las VNC en la epidemiología de las enfermedades neumocócicas



*Desde la inmunogenicidad, a la
reducción de la colonización y a la
efectividad de las VNC*

Marcador subrogado de protección establecido por la OMS¹



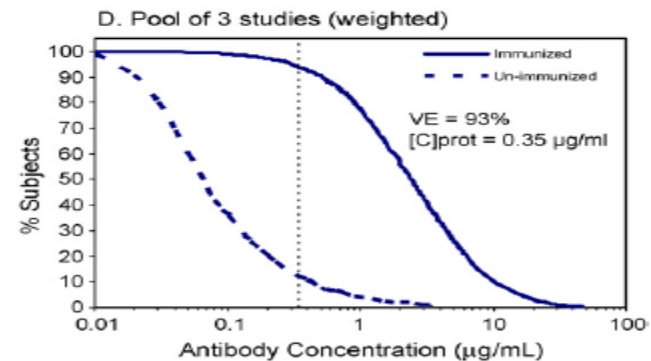
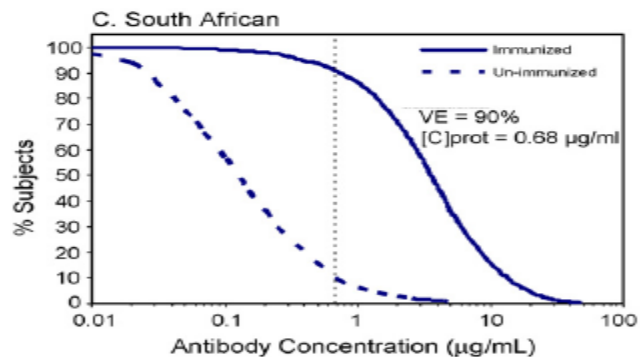
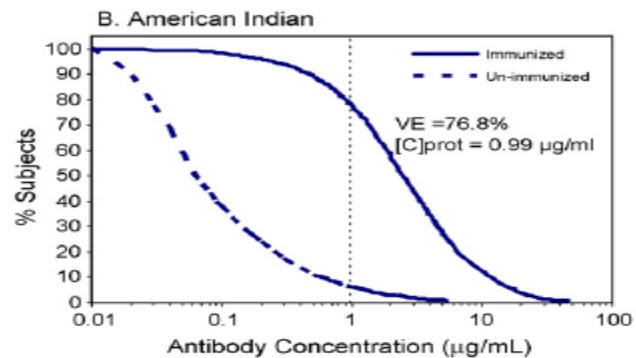
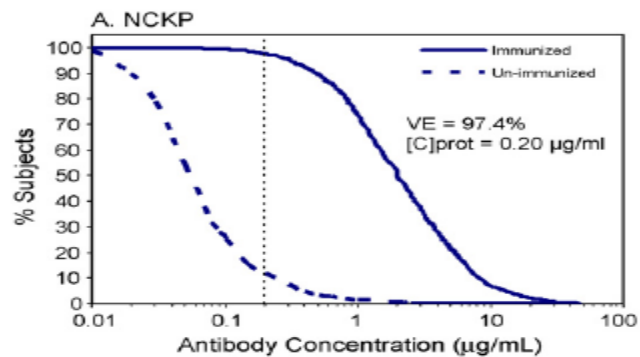
IgG-específico por serotipo
 $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$
(ELISA)

Establecido a partir los ensayos clínicos de eficacia realizados con la VNC7

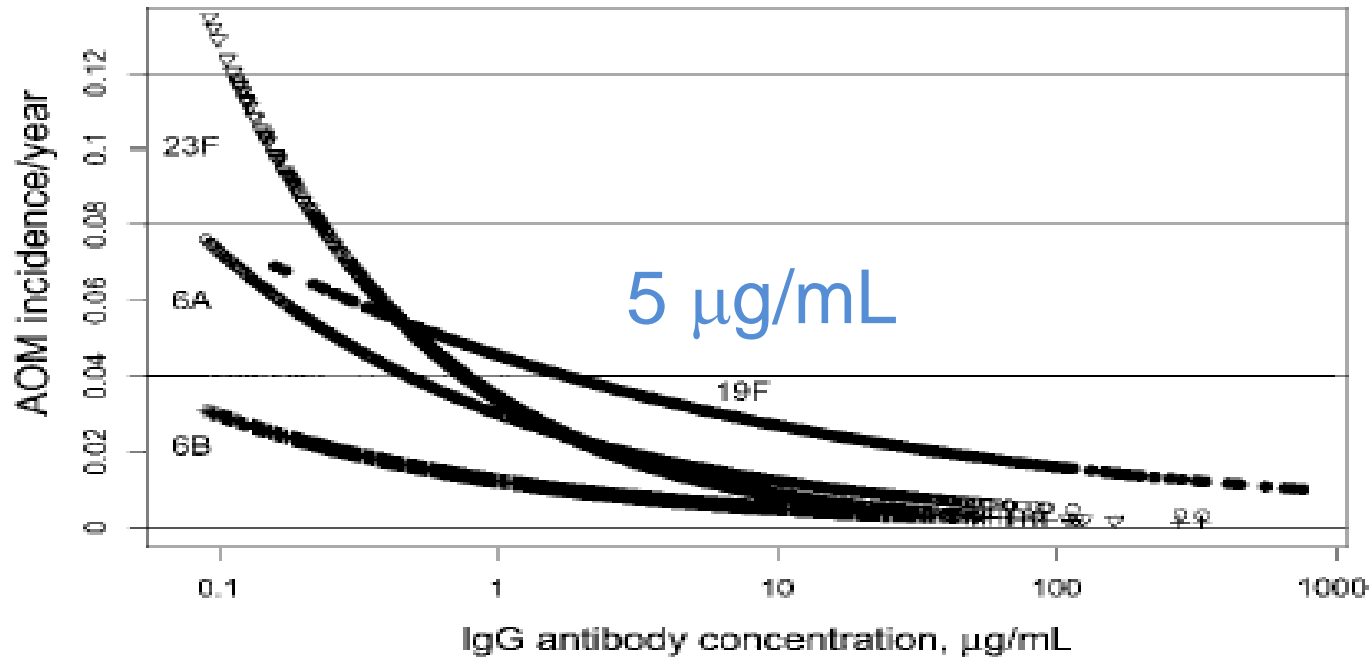
Correlates of Protection Estimates – Aggregated Across Serotypes

	Estimated Protective Level ($\mu\text{g/mL}$)	95% CI
NCKP	0.20	(0.03, 0.67)
Navajo	1.00	(0.25, >50.00)
South Africa	0.68	(0.03, 6.00)
Pooled estimate	0.35	(0.09, 0.89)

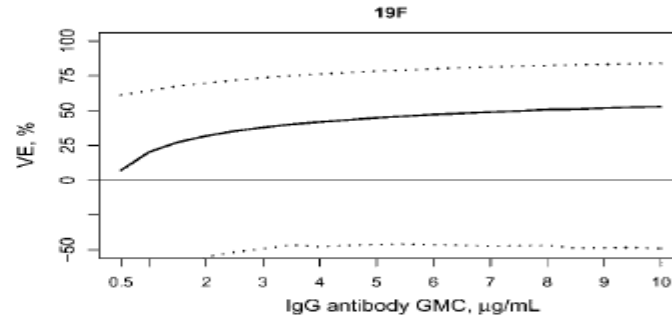
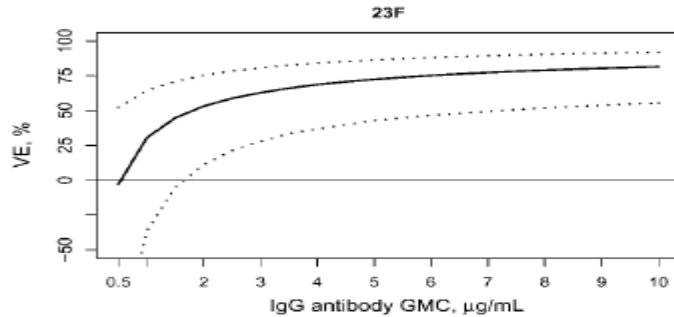
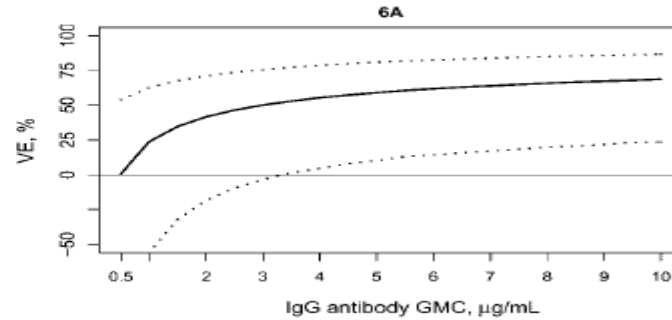
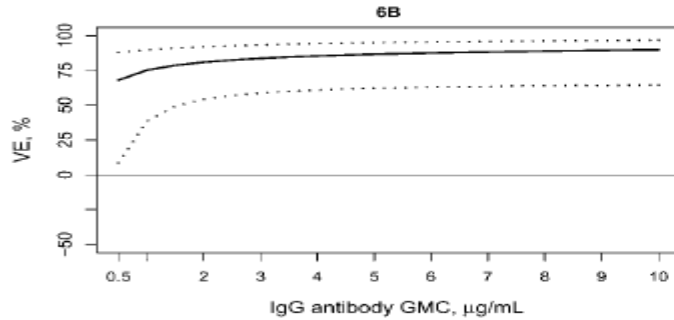
¹WHO technical report n 927, 2005



Correlación entre títulos de IgG por ELISA y riesgo de OMA



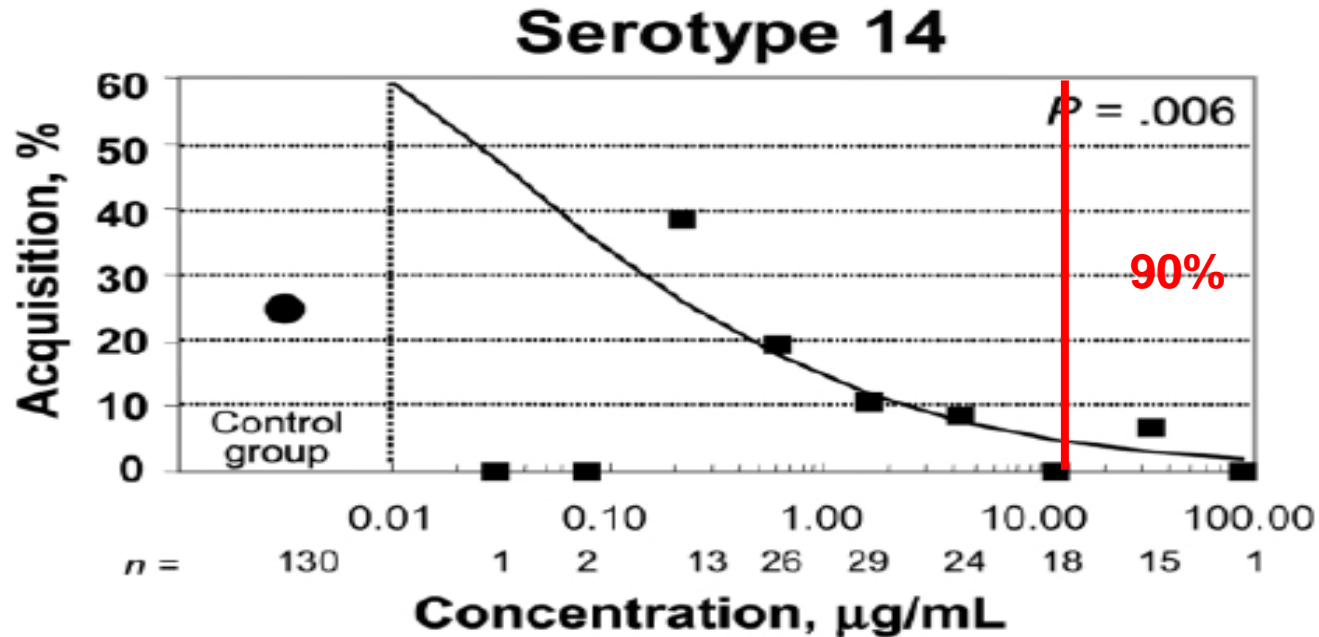
Eficacia protectora de GM de anticuerpos frente a OMA por distintos distintos serotipos



OMA y GM de ELISA IgG

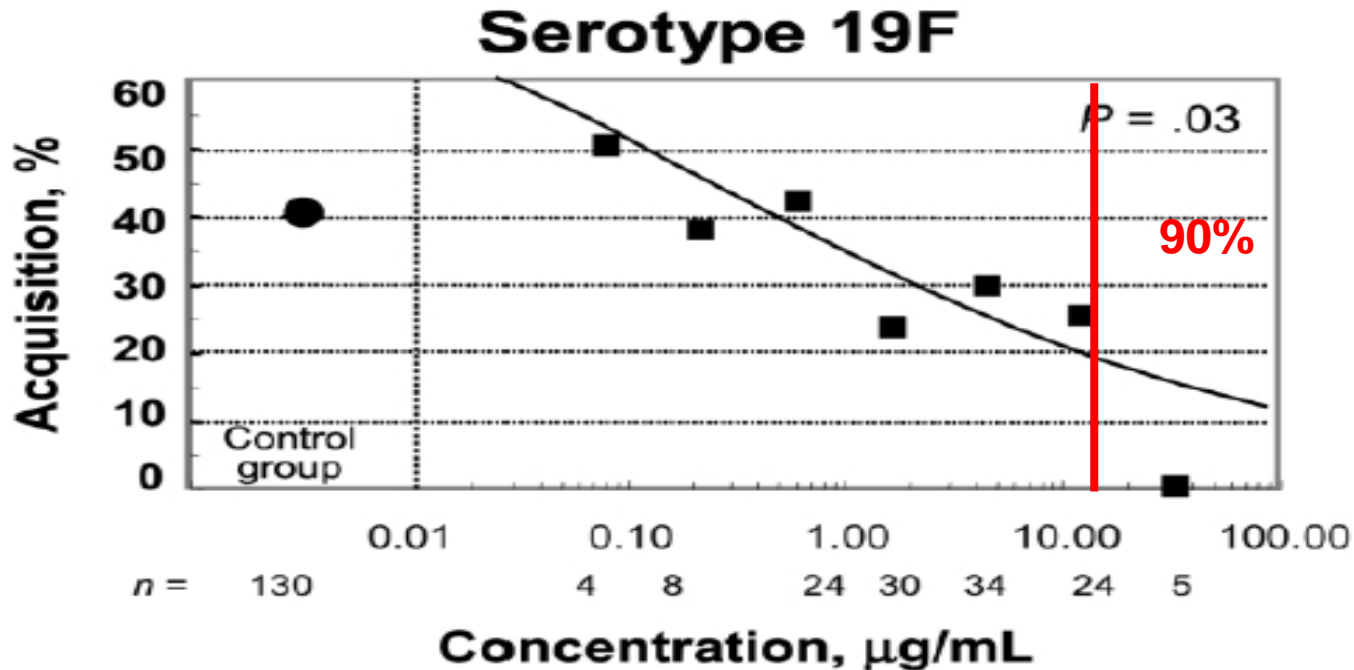
	GM (IC 95% in niños)		RR asociado con un incremento de 10 GM
Serotipo	Sin OMA	Con OMA	
6A	2,43 (2,2-2,7)	0,81 (0,4-1,6)	0,41 (0,21-0,80)
6B	2,42 (2,2-2,6)	0,58 (0,1-3,4)	0,41 (0,15-1,17)
19F	5,35 (5,0-5,7)	3,86 (2,3-5,0)	0,59 (0,25-1,42)
23F	2,42 (2,3-2,6)	0,81 (0,4-1,7)	0,26 (0,12-0,58)

Concentración de anticuerpos y colonización nasofaríngea



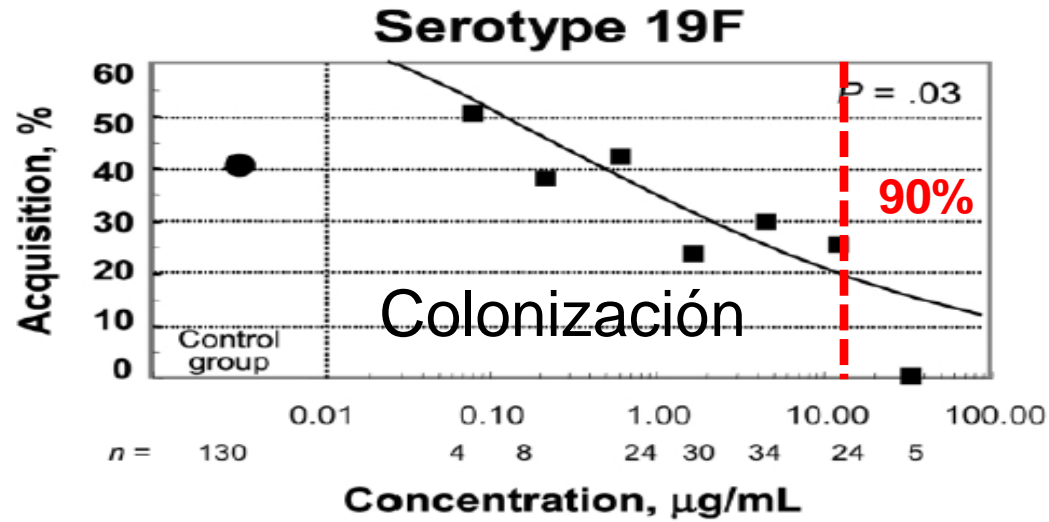
Dagan R, et al. J Infect Dis 2005; 192: 367
Idea de la diapositiva: Ron Dagan

Concentración de anticuerpos y colonización nasofaríngea

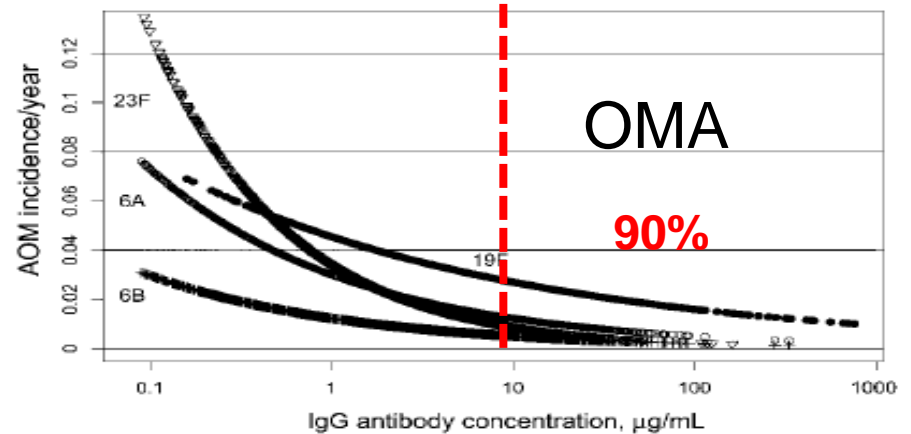


Dagan R, et al. J Infect Dis 2005; 192: 367

Idea de la diapositiva: Ron Dagan



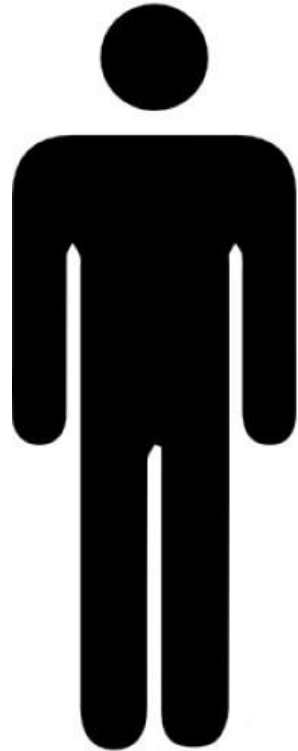
Serotipo 19F



Niveles específicos de anticuerpos protectores

Colonización NF, OMA, neumonía e

INMUNIDAD DE GRUPO



$\geq 5-10 \mu\text{g/ml}$

$\geq 1 \mu\text{g/ml}$

Neumonía
y ENI

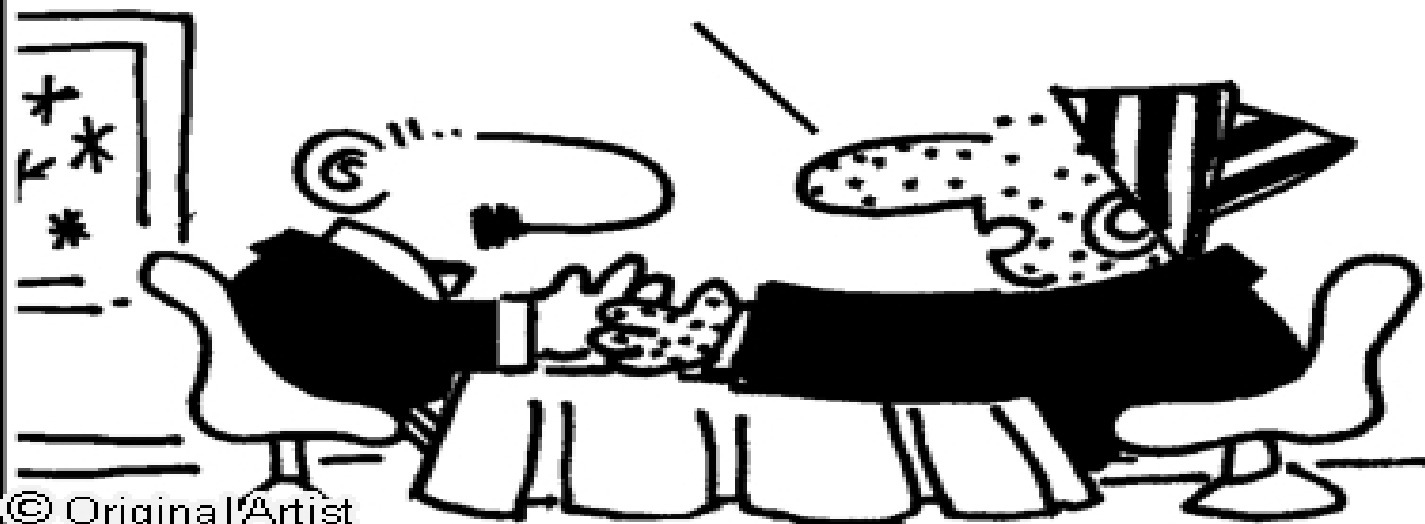


$\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$

Enfermedad
neumocócica
invasora



YOU'RE GOING
TO GET THE
MEASLES!

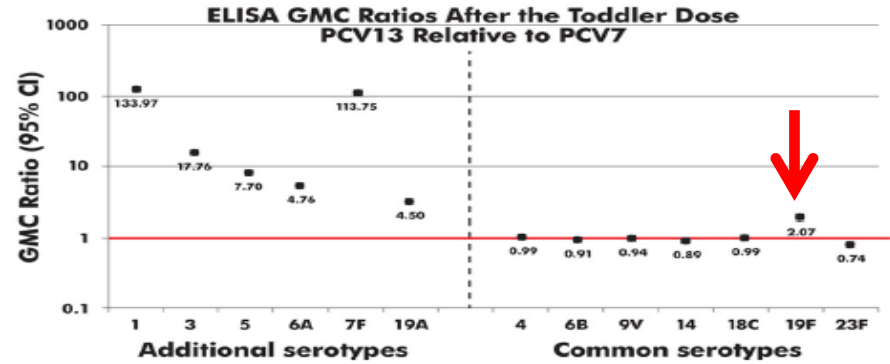
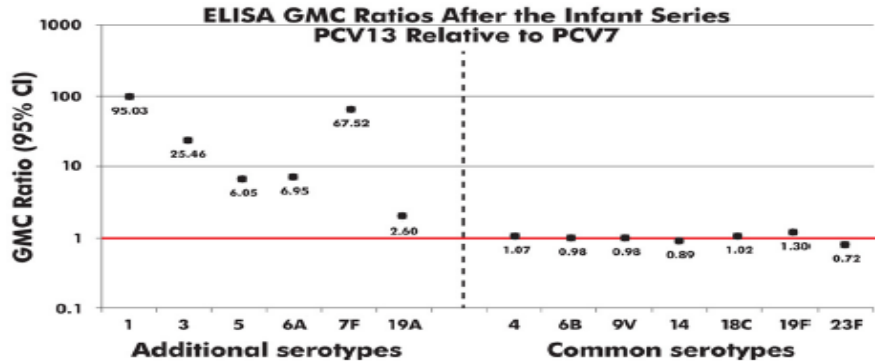
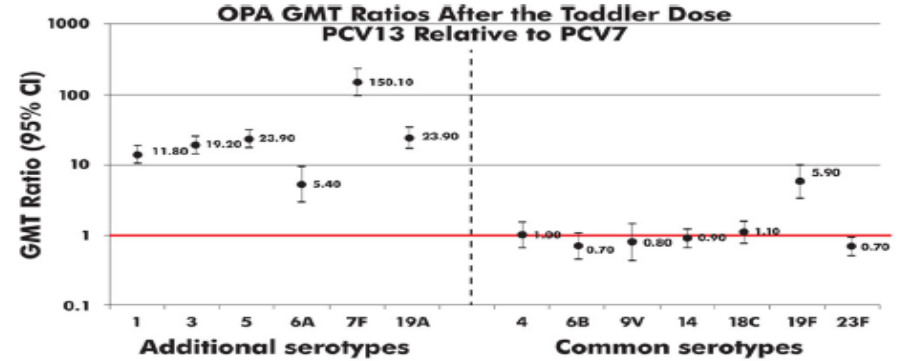
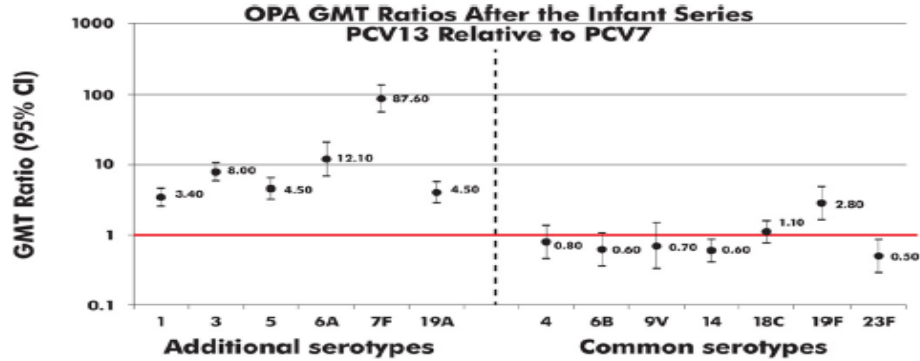


© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

search-ID: mfln1828

Inmunogenicidad de las vacunas conjugadas

Inmunogenicidad VNC7 vs VNC13



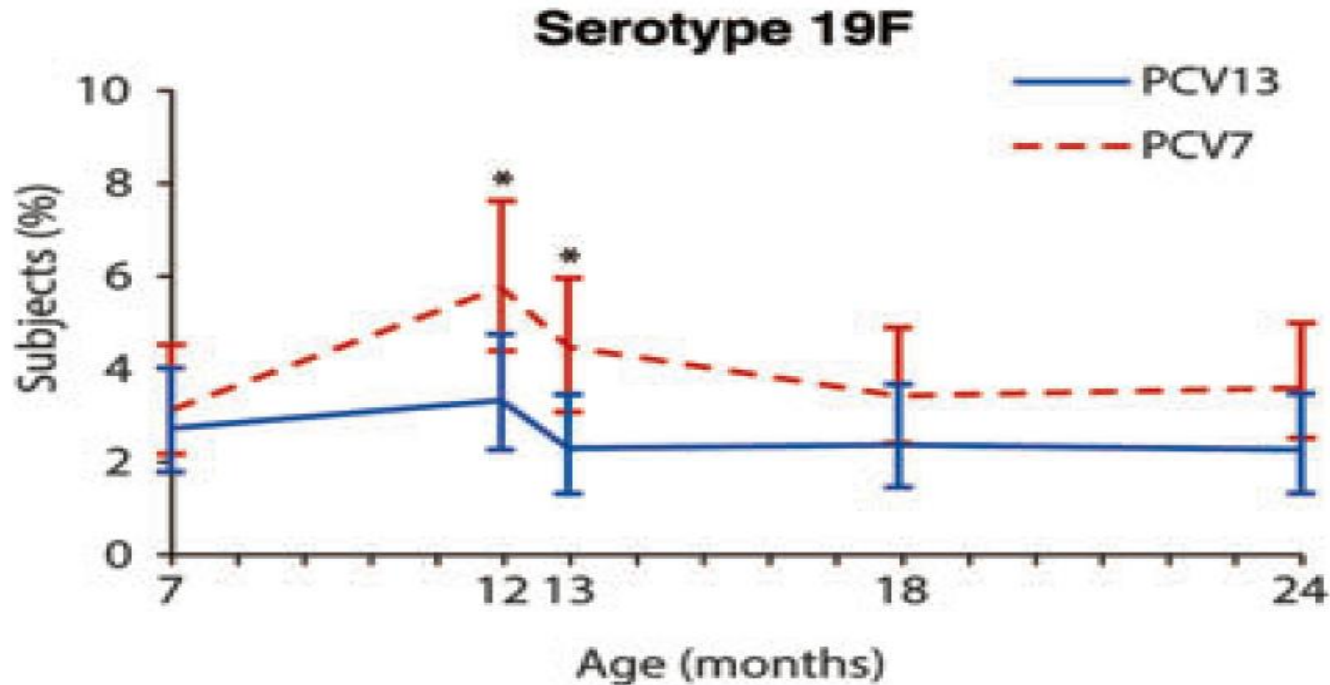
Juergens C, et al. Clin Vacc Immunol 2014; 9: 1277-81

Table 3. Immunoglobulin G Immune Response for PCV13 Serotypes: Per Protocol Population (PCV7 and PCV13 Common Serotypes, and PCV13 Additional Serotypes)

		PCV13 and PCV7 Common Serotypes						
Response	Group	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
Infant series								
IgG GMC, $\mu\text{g/mL}$	PCV13 (n = 741–765)	2.16	2.26	1.40	5.72	1.49	2.90	1.13
	PCV7 (n = 715–782)	2.02	2.30	1.44	6.46	1.47	2.23	1.57
GMC ratio (95% CI)		1.07 (.99–1.15)	0.98 (.87–1.10)	0.98 (.91–1.05)	0.89 (.79–.99)	1.02 (.93–1.11)	1.50 (1.19–1.42)	0.72 (.65–.81)
Toddler dose								
IgG GMC, $\mu\text{g/mL}$	PCV13 (n = 785–797)	4.84	10.77	3.98	12.11	4.20	11.06	5.79
	PCV7 (n = 674–798)	4.91	11.88	4.22	13.64	4.24	5.35	7.77
GMC ratio (95% CI)		0.99 (.90–1.08)	0.91 (.82–1.00)	0.94 (.87–1.02)	0.89 (.81–.98)	0.99 (.90–1.09)	2.07 (1.87–2.29)	0.74 (.67–.83)
		PCV13 Additional Serotypes						
Response	Group	1	3	5	6A	7F	19A	
Infant series								
IgG GMC, $\mu\text{g/mL}$	PCV13 (n = 741–765)	2.08	0.97	1.38	2.53	3.34	1.81	
	PCV7 (n = 715–779)	0.02	0.04	0.23	0.36	0.05	0.70	
GMC ratio (95% CI)		95.03 (86.63–104.26)	25.46 (22.73–28.52)	6.05 (5.44–6.74)	6.95 (6.25–7.72)	67.52 (61.70–73.88)	2.60 (2.37–2.85)	
Toddler dose								
IgG GMC, $\mu\text{g/mL}$	PCV13 (n = 785–797)	5.20	1.42	4.25	10.48	8.07	8.83	
	PCV7 (n = 647–797)	0.04	0.08	0.55	2.20	0.07	2.63	
GMC ratio (95% CI)		133.97 (121.16–148.13)	17.76 (15.72–20.05)	7.70 (6.88–8.62)	4.76 (4.28–5.29)	113.75 (101.50–127.48)	3.36 (3.07–3.68)	

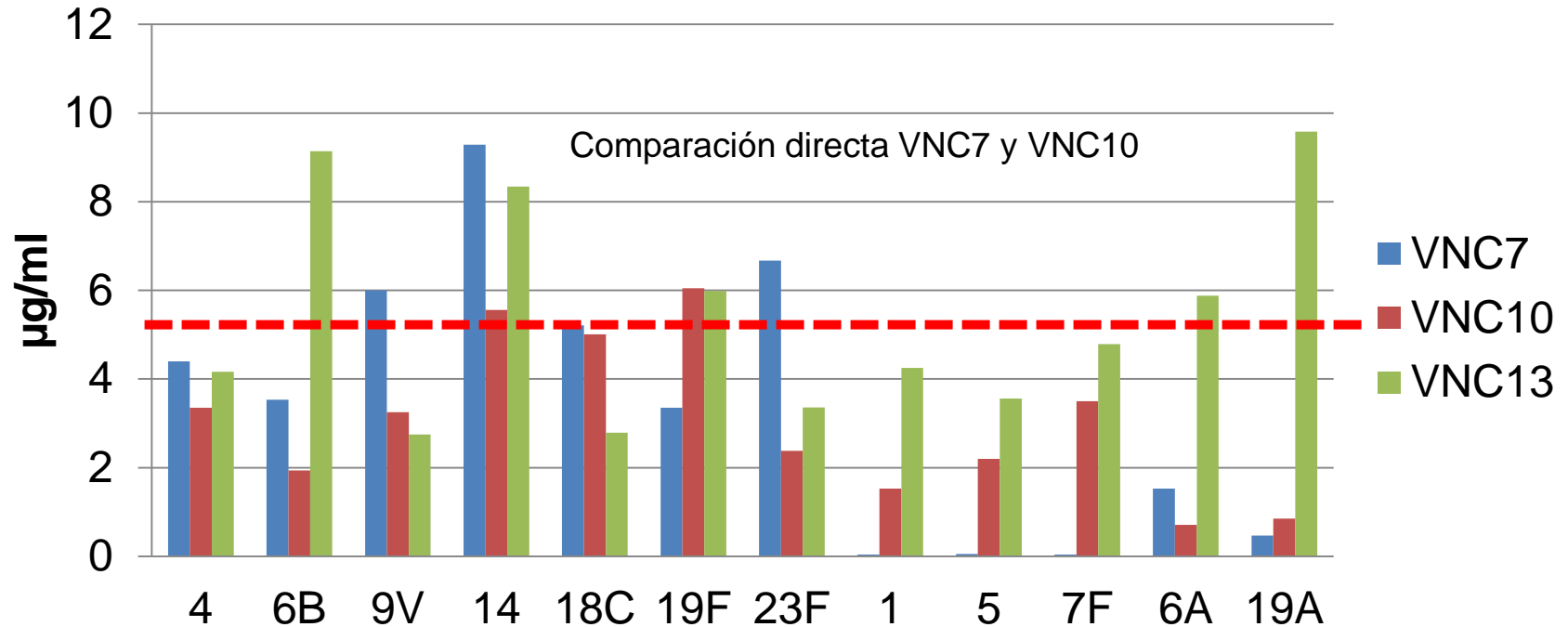
Abbreviations: CI, confidence interval; GMC, geometric mean concentration; IgG, immunoglobulin G; PCV7, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Frecuencia de colonización por serotipo 19F



Anticuerpos antipolisacáridos en las VNC

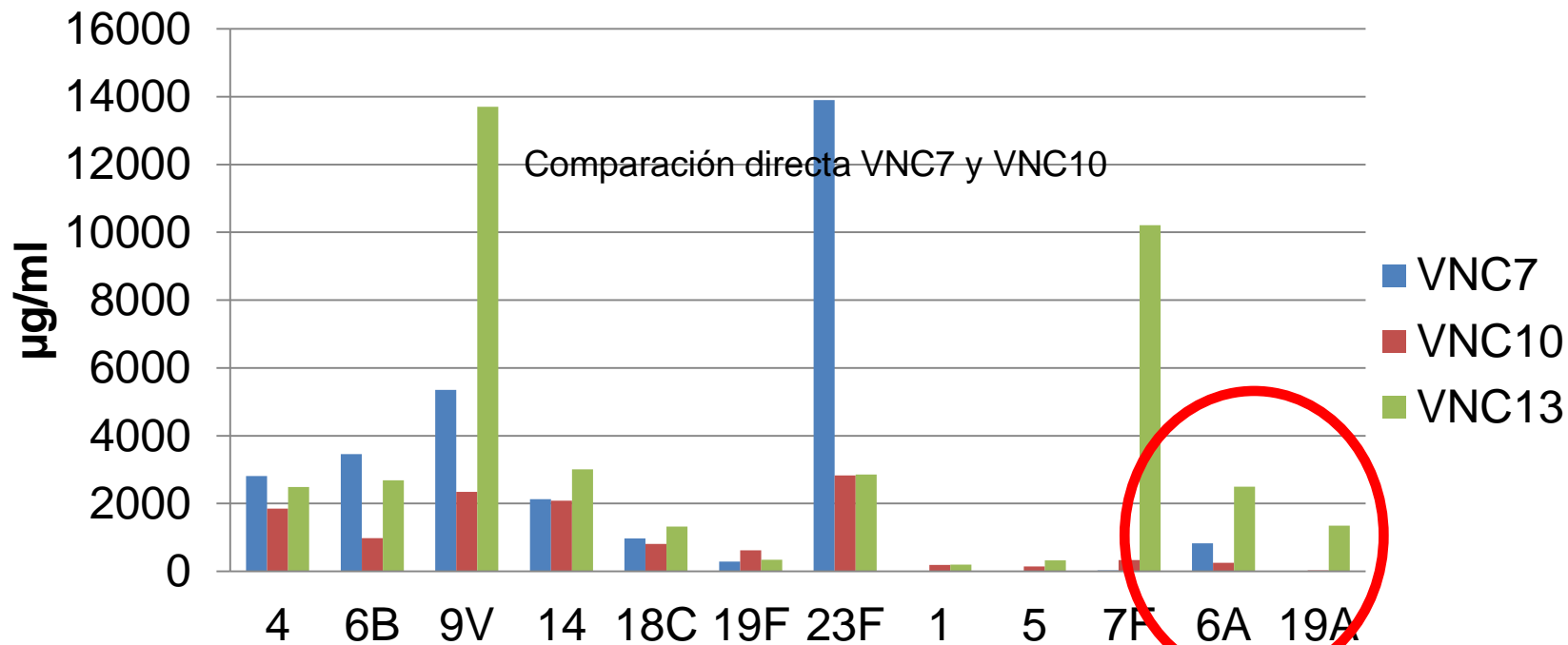
GMC $\mu\text{g/mL}$



Vesikari et al. PIDJ 2009; 28: S66-S76

Kieninger et al. Vaccine 2010; 28: 4192-4203

OPA en las VNC (GMC $\mu\text{g}/\text{mL}$)



Vesikari et al. PIDJ 2009; 28: S66-S76

Kieninger et al. Vaccine 2010; 28: 4192-4203

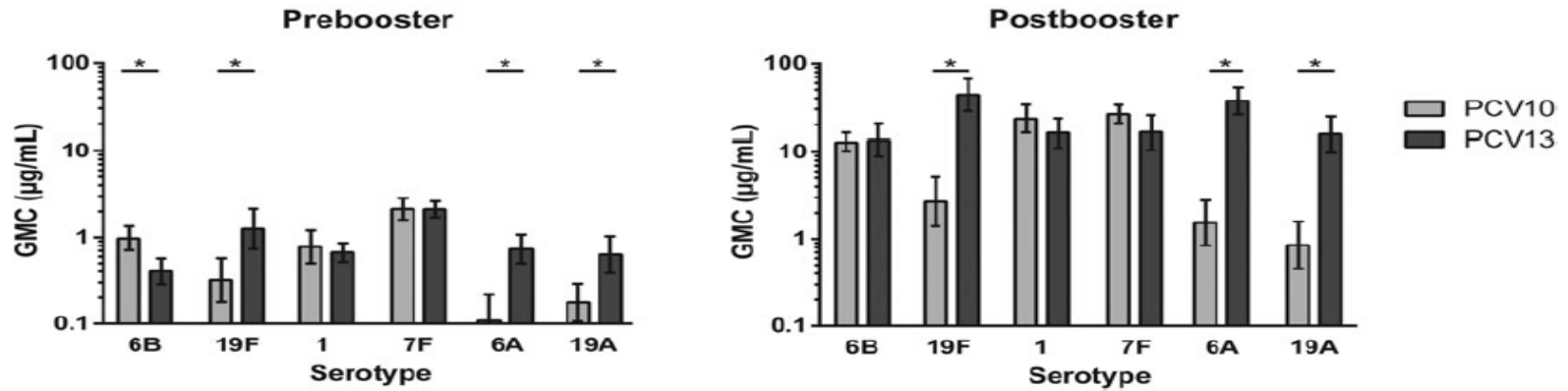
Inmunogenicidad las VNC después del booster

	Ac antipolisac µg/mL.	OPA µg/mL.
19A		
•VNC10	0,85	29,2
•VNC13	9,58	1349
6A		
•VNC10	0,1	254
•VNC13	5,88	2502

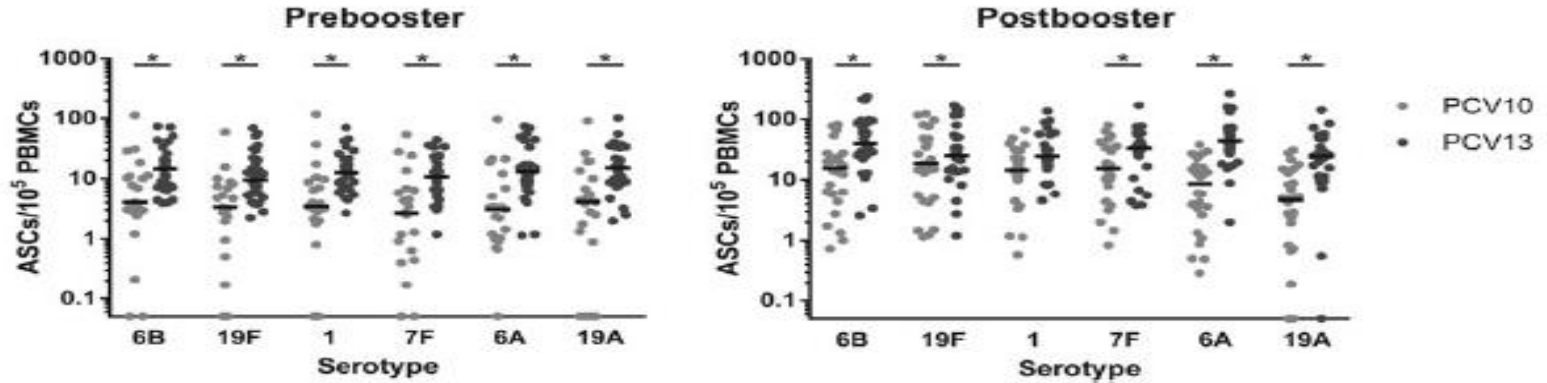
Vesikari et al. PIDJ 2009; 28: S66-S76

Kieningee et al. Vaccine 2010; 28: 4192-4203

IgG específica tras vacunación VNC10 vs VNC13



Células de memoria tras vacunación VNC10 vs VNC13



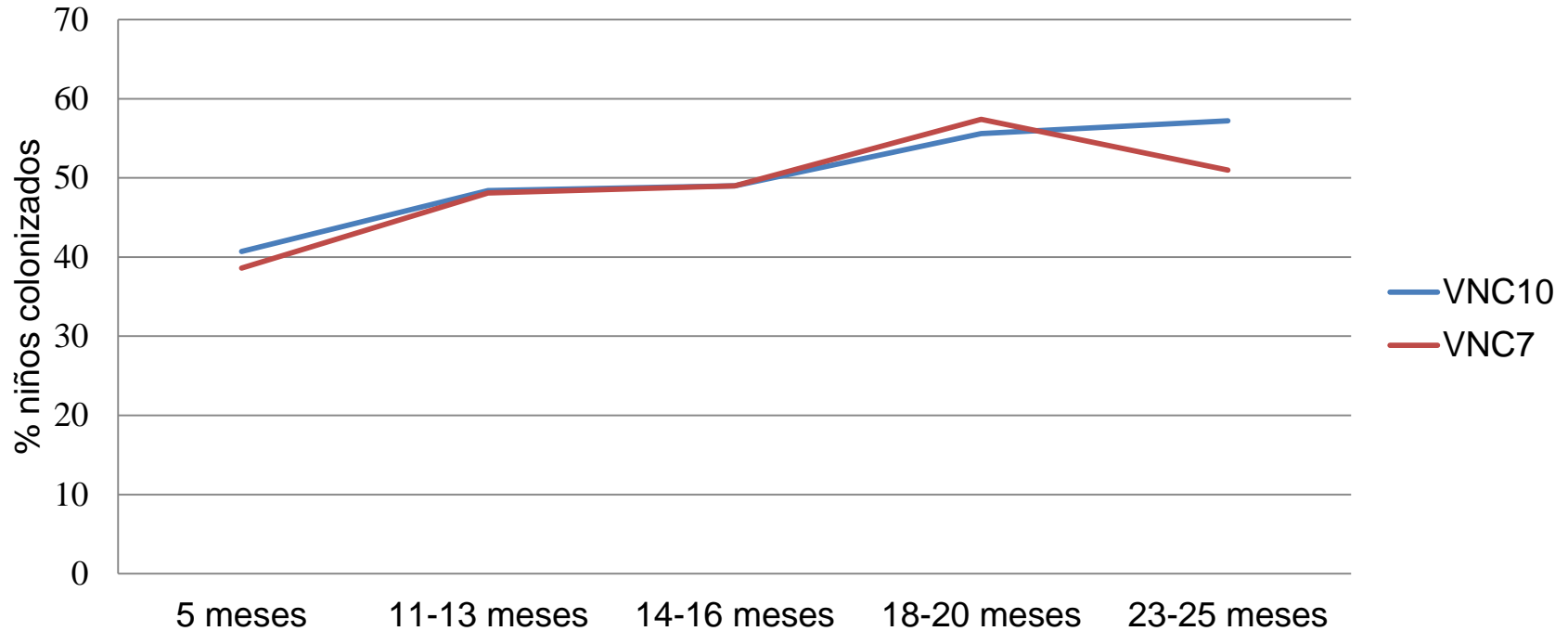
VNC y colonización nasofaríngea

- La VNC13 debería ser más eficaz que la VNC7 para reducir la CNF por 19 F
- La VNC13 debería reducir la CNF por los serotipos 6A y 19A.
- La VNC10 no debería afectar a la CNF por los serotipos 6A y 19A .

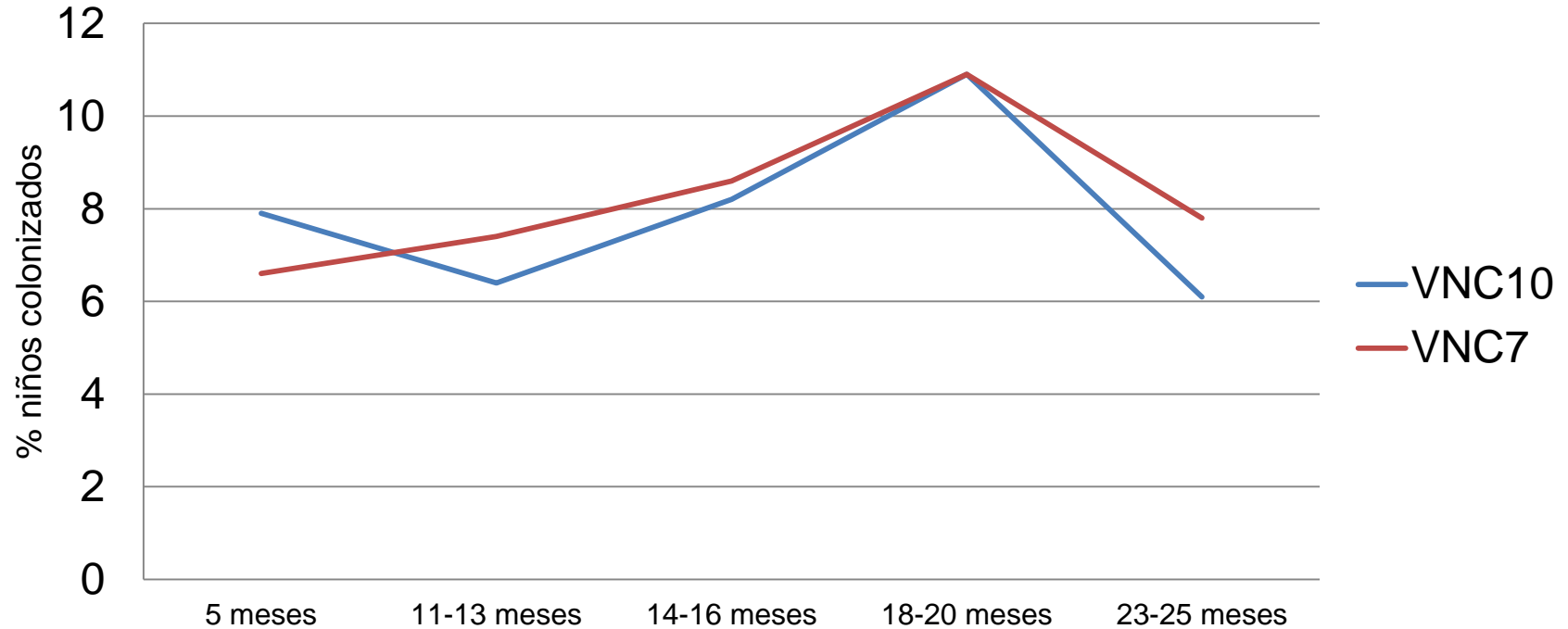
VNC y colonización nasofaríngea

- La VNC13 debería ser más eficaz que la VNC7 para reducir la CNF por 19 F
- La VNC13 debería reducir la CNF por los serotipos 6A y 19A.
- La VNC10 no debería afectar a la CNF por los serotipos 6A y 19A .

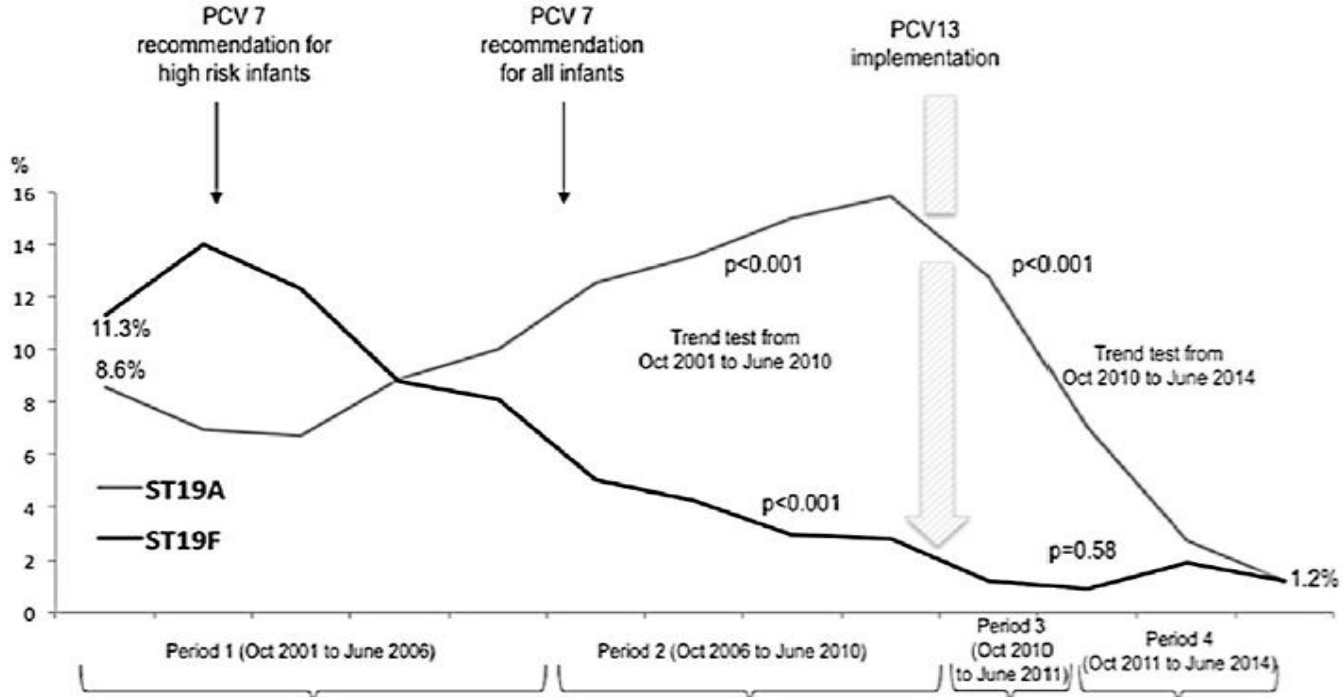
Colonización nasofaríngea por neumococo VNC7 vs VNC10

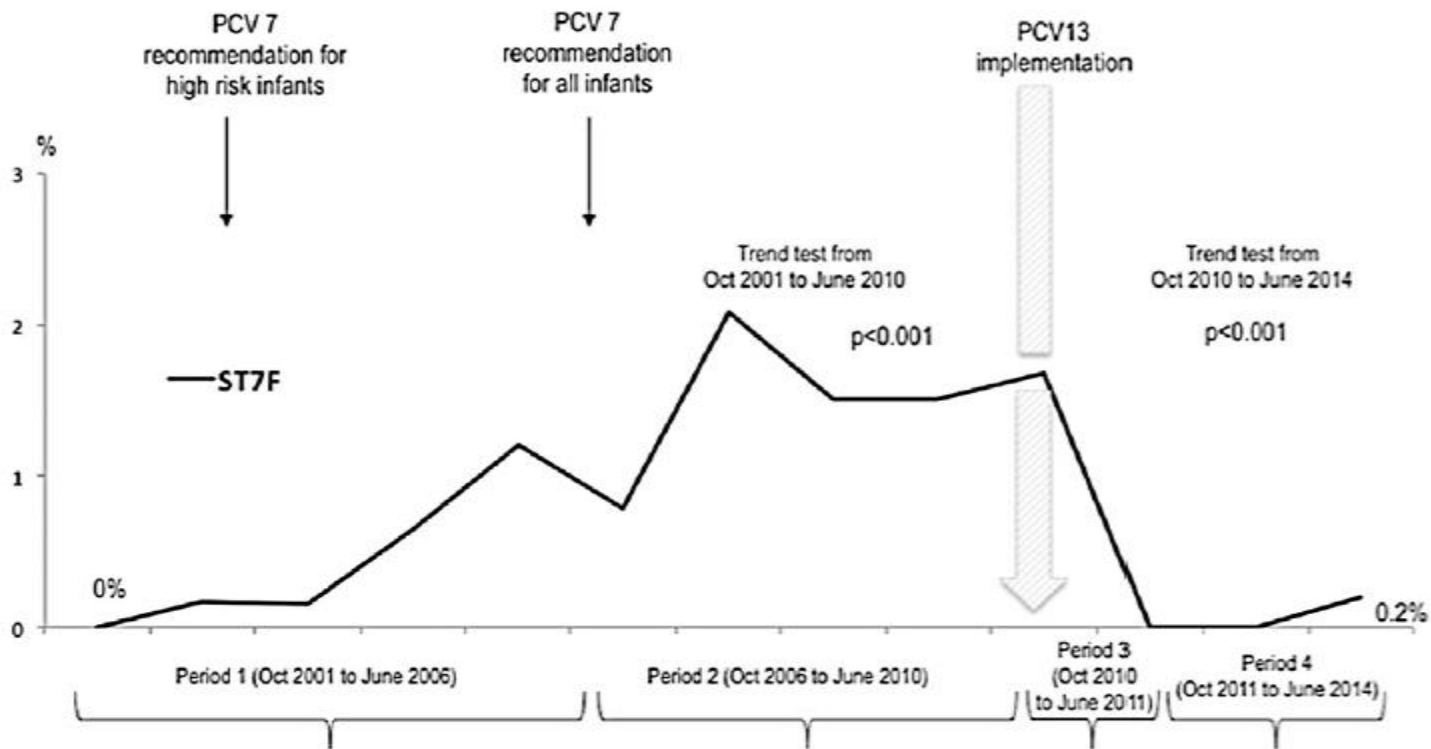


VNC7 vs VNC10 en colonización nasofaríngea por 19A

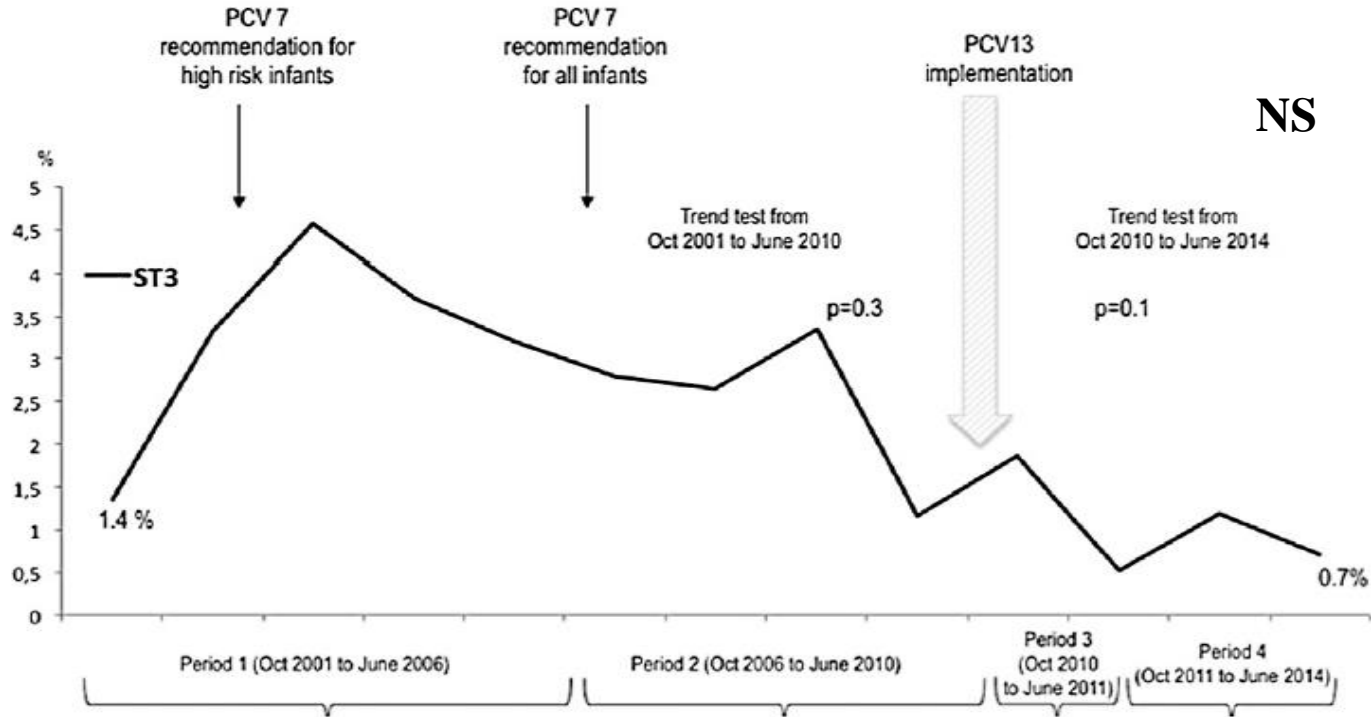


Colonización nasofaríngea





Colonización nasofaríngea



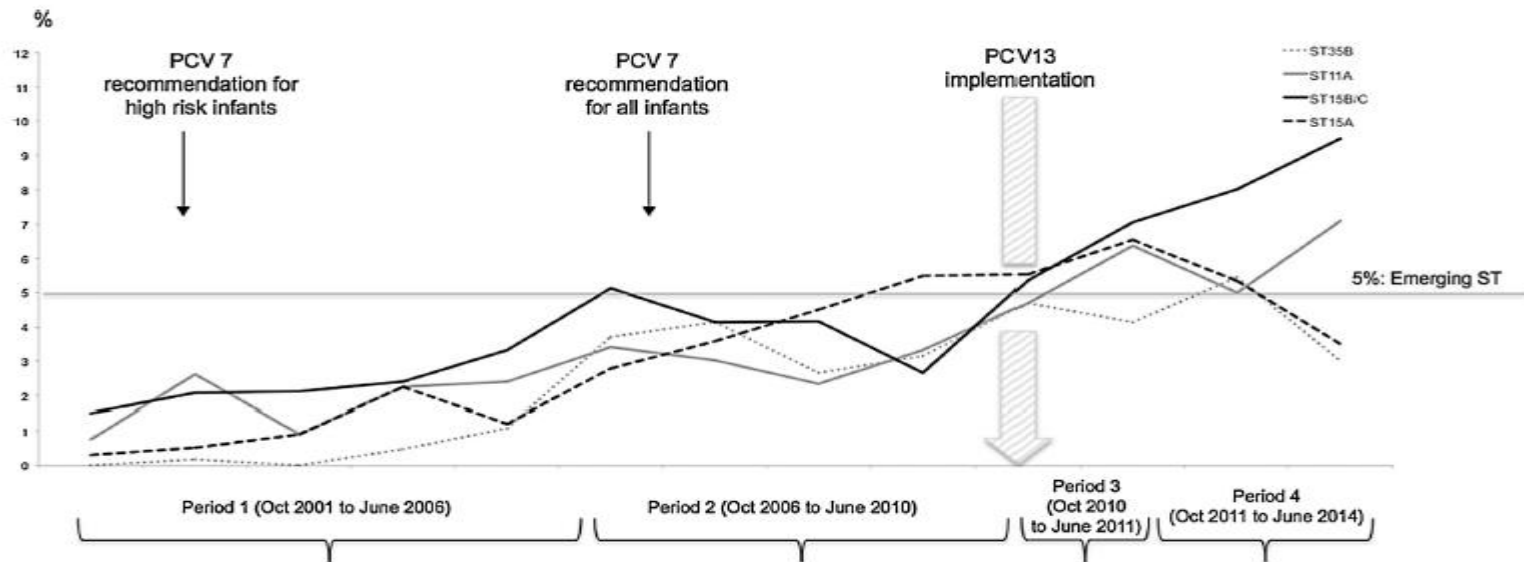
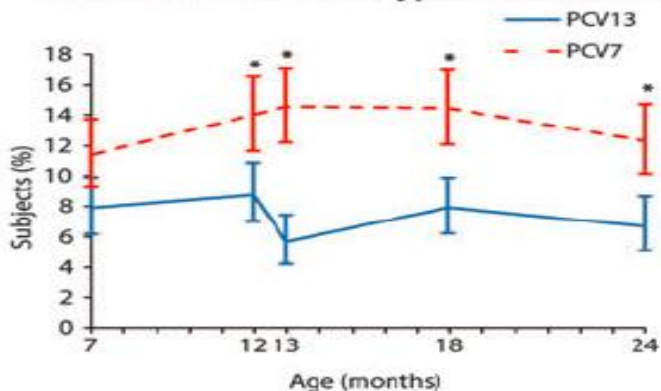


Fig. 3. Carriage of emerging serotypes (ST 15A, 15B/C, 35B, 11A) over the 13 years of the study.

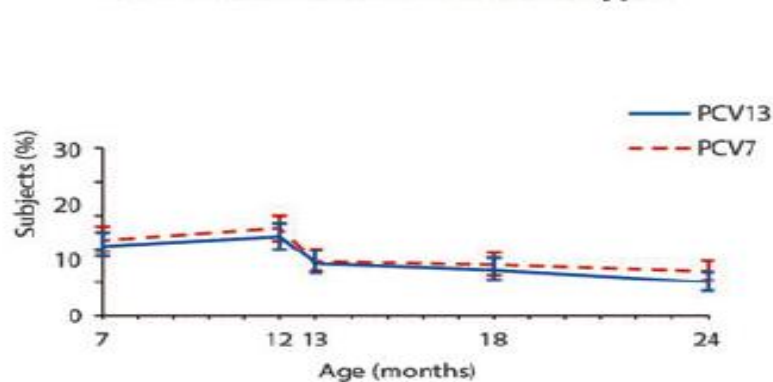
Adquisición de neumococo en NF entre los 7 y 24 meses de edad (VNC7 vs VNC13)

Additional PCV13 serotypes and 6C combined



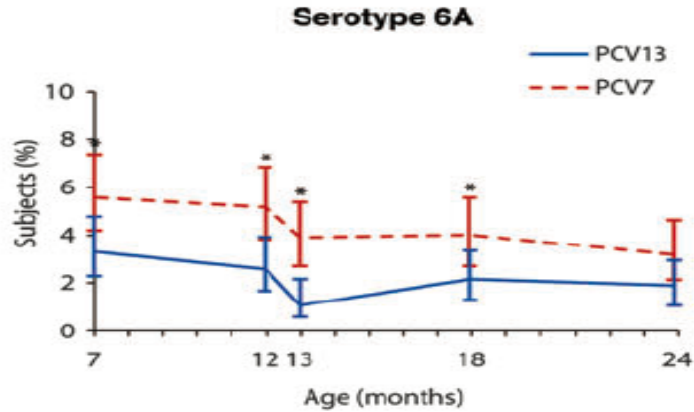
Age (months)	7	12	13	18	24
OR	0.7	0.6	0.4	0.5	0.5
95% CI ^a	.5-.9	.4-.8	.2-.5	.4-.7	.4-.7

PCV13 and PCV7 common serotypes

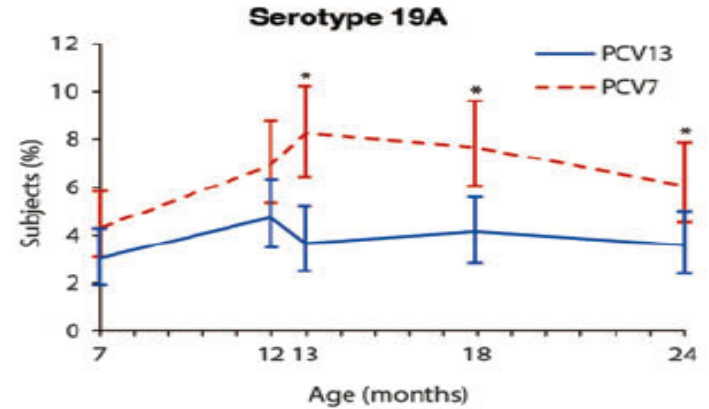


Age (months)	7	12	13	18	24
OR	0.9	0.9	1.0	0.9	0.7
95% CI ^a	.7-1.2	.7-1.2	.7-1.3	.6-1.3	.5-1.1

Frecuencia de colonización por serotipos 6A y 19A



Age (months)	7	12	13	18	24
OR	0.6	0.5	0.3	0.5	0.6
95% CI*	.4-.9	.3-.8	.1-.6	.3-.9	.3-1.1



Age (months)	7	12	13	18	24
OR	0.7	0.7	0.4	0.5	0.6
95% CI*	.4-1.1	.4-1.0	.3-.7	.3-.8	.4-.9

Colonización nasofaríngea tras la vacunación con PCV7 y PCV13

Table 2

Number of positive NVT, PCV7, the extra 6 serotypes in PCV13 and All (including nontypeable) carriage isolates in 2012/2013 and the overall carriage rate for 2001/2002, 2008/09 and 2012/2013. The proportion for 2001/2002 was calculated accounting for multiple testing of the participants.

		NVT (95%CI)	PCV7 ^a (95%CI)	Extra 6 PCV13 ^b serotypes (95%CI)	ALL (95%CI)
<5 years	Participants 12/13 (n = 277)	130	1	1	132
	Proportion 12/13	46.9% (41.1–53.5)	0.4% (0–2)	0.4% (0–2)	47.7% (41.8–53.5)
	Proportion 08/09	37% (30.5–44)	4.2% (2.1–8)	9.9% (6.4–14.9)	51.0% (44–58)
	Proportion 01/02	8.5% (6.4–11.1)	31.9% (28.1–36.1)	8% (6–10.6)	48.4% (44.1–52.7)
5–20 years	participants 12/13 (n = 112)	22	1	2	25
	Proportion 12/13	19.6% (13.3–28)	0.9% (0–4.9)	1.8% (0.5–6.3)	22.3% (15.6–30.9)
	Proportion 08/09	22.8% (13.8–35.2)	0% (0–6.3)	5.3% (1.8–14.4)	28.1% (18.1–40.8)
	Proportion 01/02	8.5% (5.6–12.8)	10% (7.5–13.4)	2% (1–4.1)	21.1% (16.5–26.5)
>20 years	Cases 12/13 (n = 294)	9	0	1	10
	Proportion 12/13	3.1% (1.6–5.7)	0% (0–1.3)	0.3% (0–1.9)	3.4% (1.9–6.1)
	Proportion 08/09	6% (3.1–11.4)	2.3% (0.8–6.4)	1.5% (0.4–5.3)	9.8% (5.8–16)
	Proportion 01/02	1.9% (1.3–2.9)	4% (3–5.4)	1.6% (1–2.5)	7.6% (6.1–9.4)
All	Cases 12/13 (n = 683)	161	2	4	167
	Proportion 12/13	23.6% (20.5–26.9)	0.3% (0.1–1.1)	0.6% (0.2–1.5)	24.5% (21.4–27.8)
	Proportion 08/09	24.1% (20.1–28.6)	2.9% (1.6–5.1)	6.3% (4.3–9.2)	33.2% (28.7–38.1)
	Proportion 01/02	5.2% (4.2–6.5)	15.2% (13.2–17.4)	4.1% (3.2–5.2)	24.4% (21.9–27.1)

^a Serotype: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F.

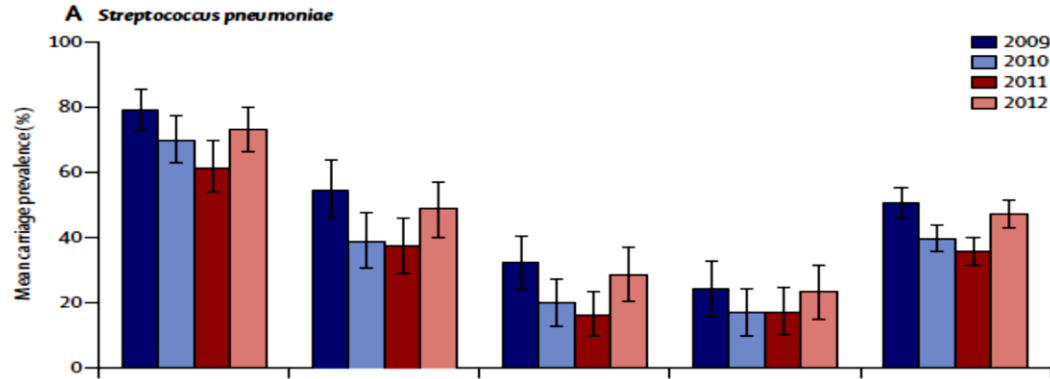
^b Serotype: 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A.

Efecto de la VNC10 en la colonización nasofaríngea en Brasil

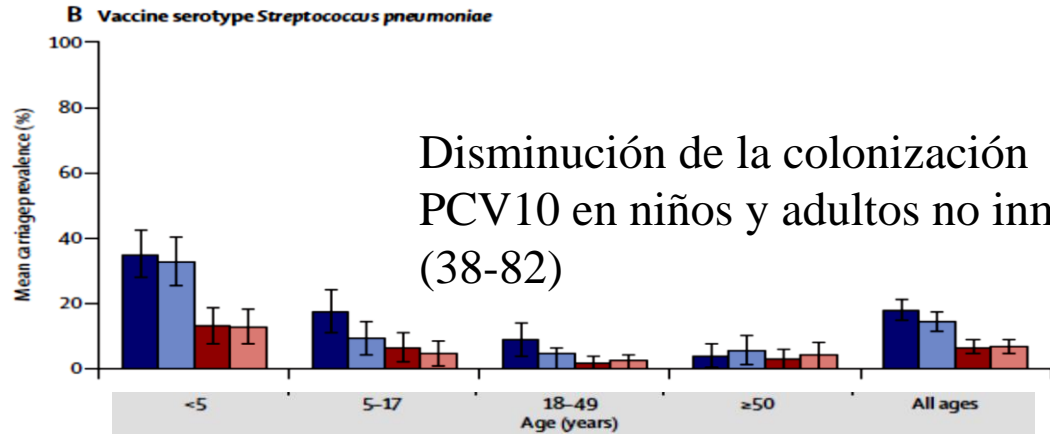
Pauta con PCV10	Efectividad (CI 95%)	p
Una sola dosis de catch up	- 2,8 (-62,5; 35,0)	0,905
2p+0	35,9 (4,2; 51,7)	0,030
3p+0	44,0 (14,2; 63,5)	0,08

Andrade AL, et al. PLOS one 2014; 9: e98128

Nasopharyngeal carriage in Kenia



PCV10: en 2011



Disminución de la colonización por serotipos PCV10 en niños y adultos no inmunizados: 66% (38-82)

Colonización nasofaríngea en menores de 5 años

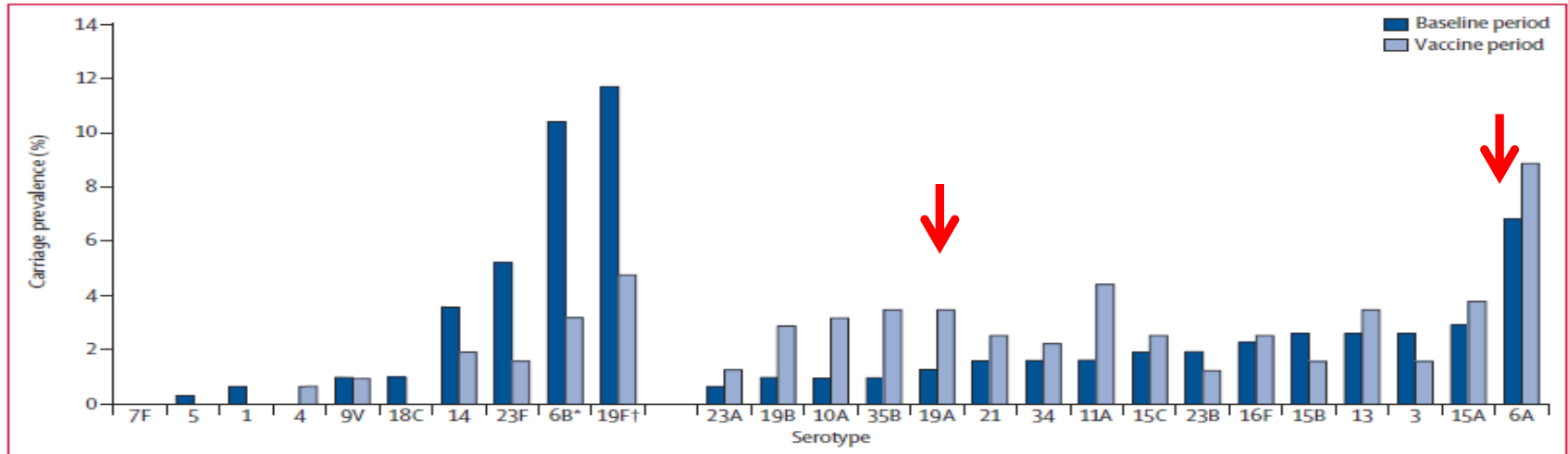
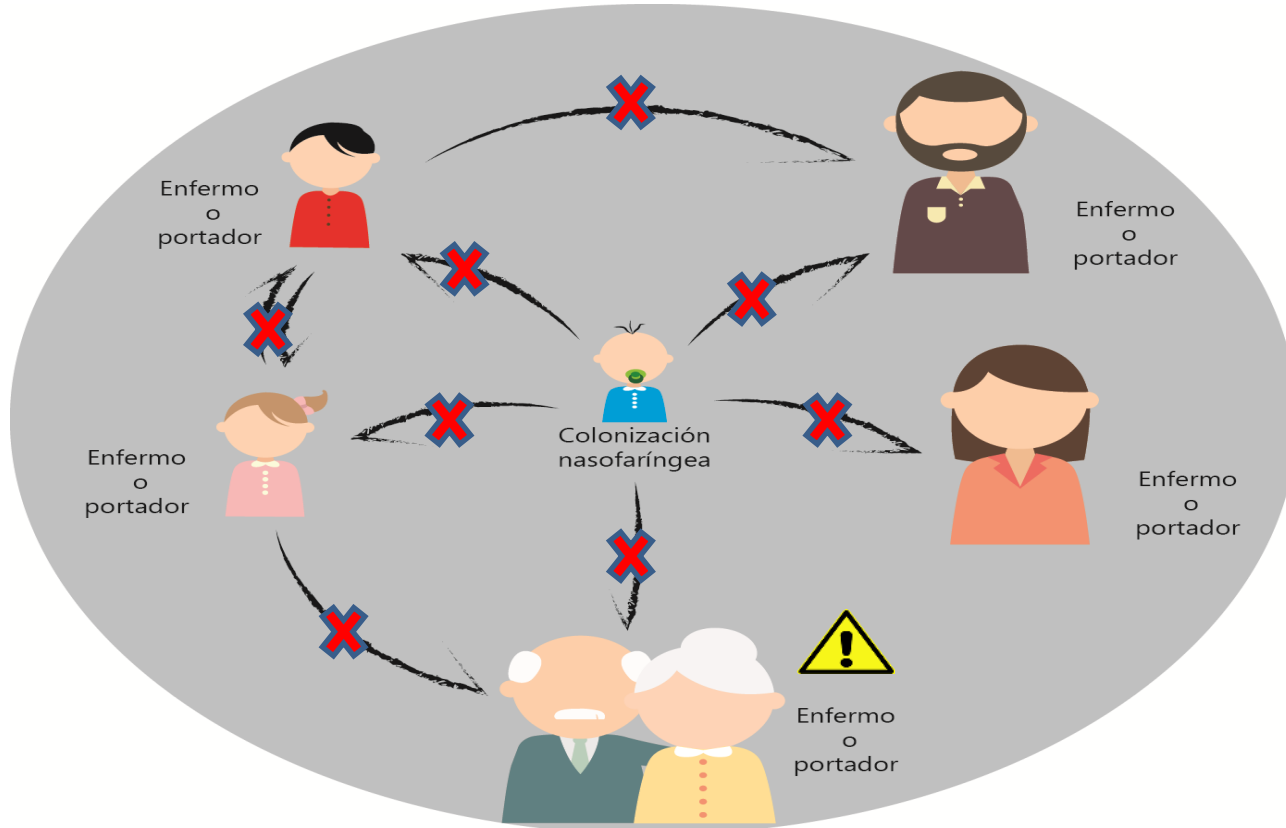


Figure 3: Serotype-specific carriage prevalence of *Streptococcus pneumoniae* among children younger than 5 years

*p=0.0003. †p=0.002.

Hammit LL; et al. Lancet Global Health 2014; 2: e397-405

La colonización nasofaríngea en la epidemiología de las enfermedades neumocócicas



Impacto poblacional de las VNC según el efecto en la colonización nasofaríngea

- VNC13
 - Disminución de los casos de ENI por los serotipos VNC13 en todas las edades
 - Disminución global de ENI si los serotipos emergentes son menos invasores que los VNC13
 - Disminución de los casos de enfermedad no invasora
 - Impacto en las formas invasoras y no invasoras en las que esté implicado el 6A y 19A (descenso de las resistencias bacterianas)

Impacto poblacional de las VCN según el efecto en la colonización nasofaríngea

- VNC10
 - Disminución de los casos de IPD por los serotipos PCV10 en todas las edades
 - Menor impacto en los países donde la prevalencia del 19A sea alta (protección en los vacunados pero no disminuye colonización nasofaríngea por 19A)
 - ¿Aumento de ENI serotipos no vacunales – 19A y 3-?
 - Disminución de formas no invasoras en los vacunados ¿y en los no vacunados?

Efectividad de la PCV10 en Quebec

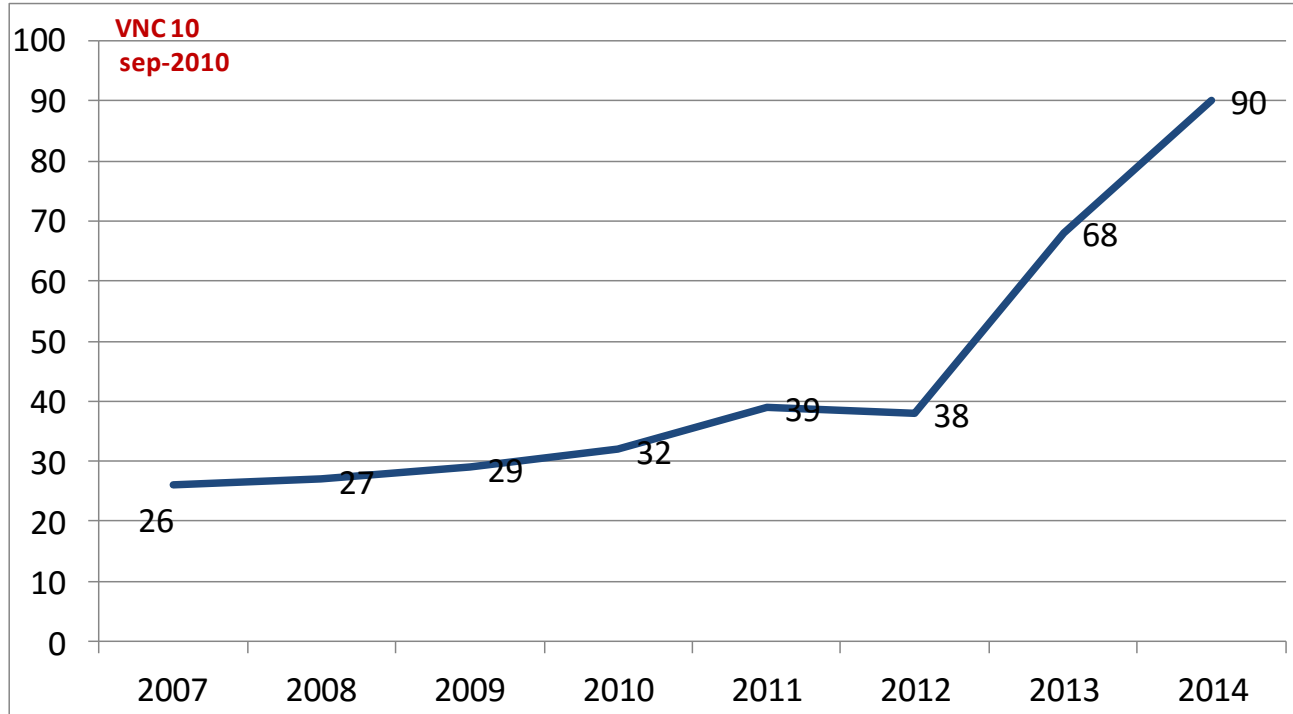
Serotipos	Efectividad vacunal
Cualquiera	75% (51-87%)
19A	71% (16-90%)
PCV13	85% (66-94%)
No-PCV13	-23% (-321-64%)

No es lo mismo efectividad
que impacto poblacional

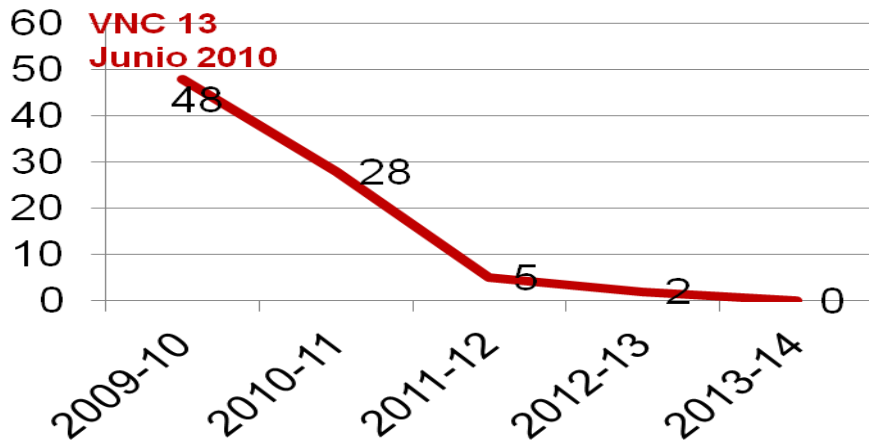
VNC10 en Finlandia

- Disminución de la ENI global, por serotipos VNC10 y por serotipos relacionados con la VNC10 (6A y 19A) en niños menores de 2 años
- Entre 2 y 5 años
 - Reducción ENI global 34% y ser-VNC10 55%
 - No efecto en los serotipos 19A y 6A
- Aumento significativo del 19A y 3, sobre todo, en adultos

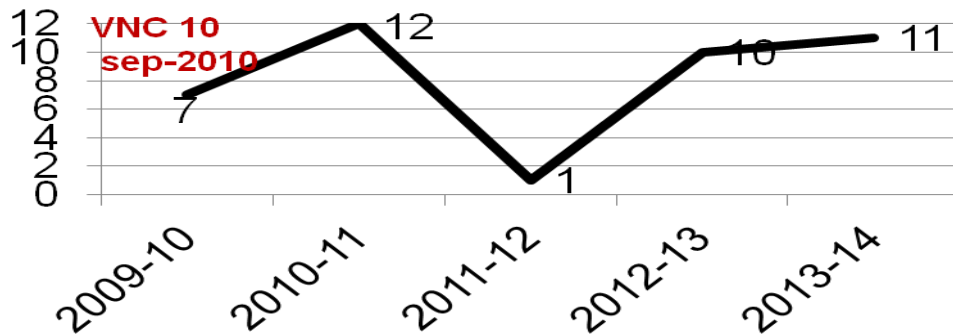
Evolución del serotipo 19 A en Finlandia en todas las edades



ENI en Madrid (Niños <15 años)



ENI en Finlandia (Niños < 17 años)



VNC10 en Holanda y ENI por 19A

Edad	Riesgo periodo VNC10 temprano/periodo 3 años post-VNC10
< 2 años	ND
2-4 años	ND
5-17	ND
18-49	0,40 (0,12-1,39)
50-64	0,63 (0,35- 1,15)
> 65	0,65 (0,47-0,89)

Impacto VNC10 en la ENI en Brasil

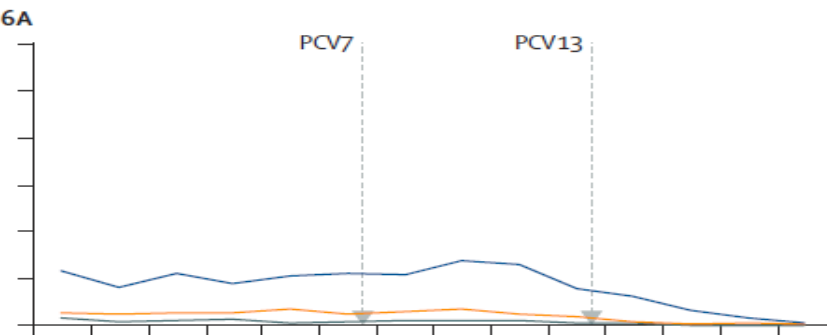
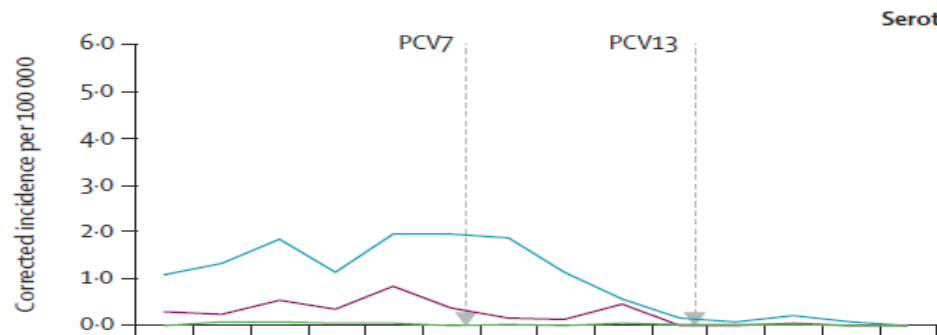
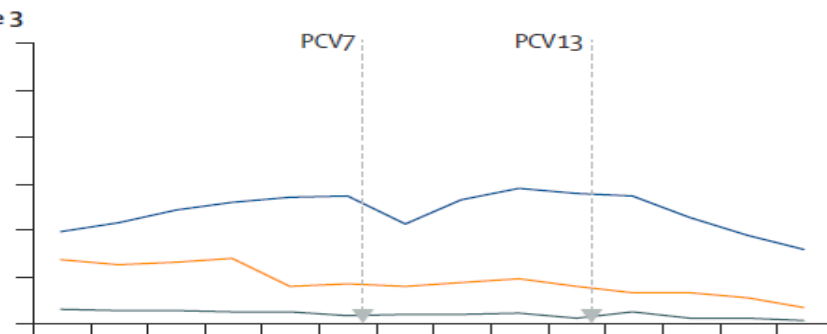
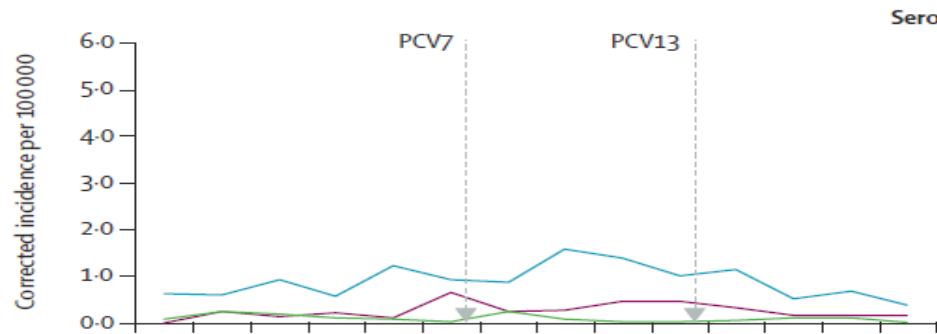
Edad	Incidencia observada	Incidencia prevista	% cambio	IC 95%	
2-11 m	19,1	29,2	- 34,7	- 58,9	-10, 4
12-23 m	5,4	13,8	- 61,1	- 82,7	- 39,6
2-4 años	4,4	3,9	+ 14,7	- 85,7	115,1
5-9 años	2,1	2,2	- 4,7	- 66,0	56,7
10-17 años	1,4	1,3	+ 6,2	- 72,9	85,2
18-39 años	1,6	1,3	+ 18,9	1,1	36,7
40-64 años	3,3	2,2	+ 52,5	24,8	80,3
≥ 64 años	4,2	2,3	+ 79,3	62,1	96,6

Andrade, et al. Human Vacc & Immunother 2016; 12: 285

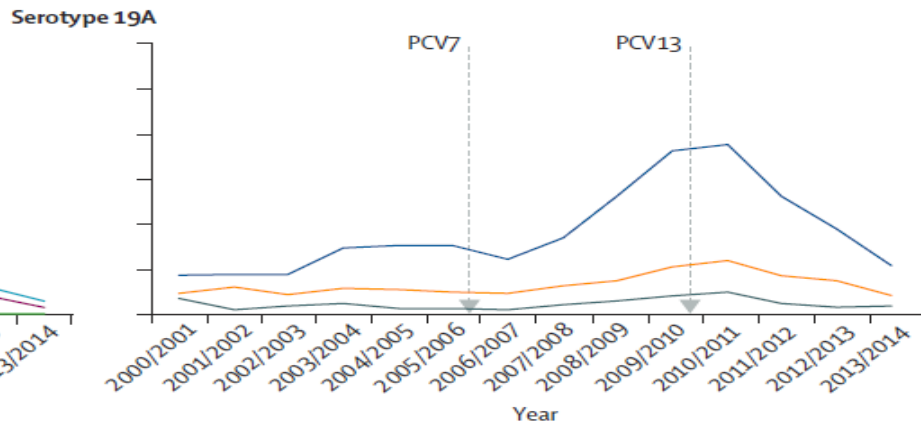
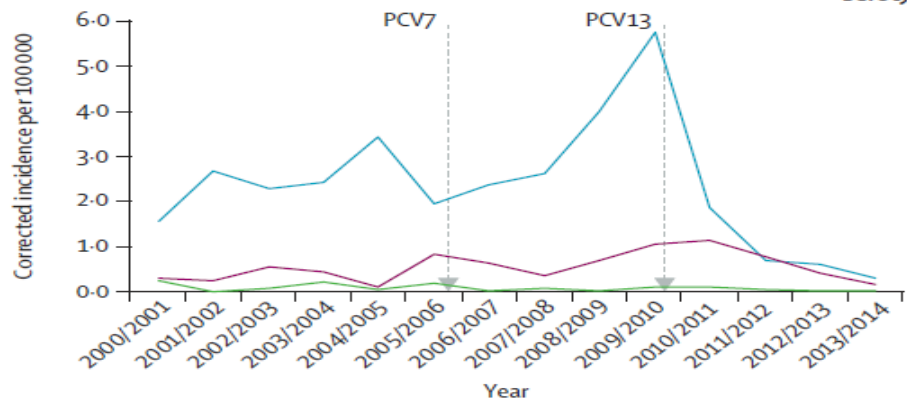
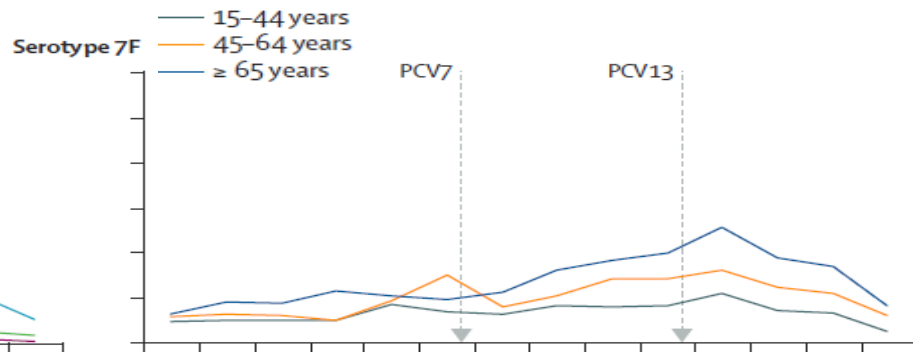
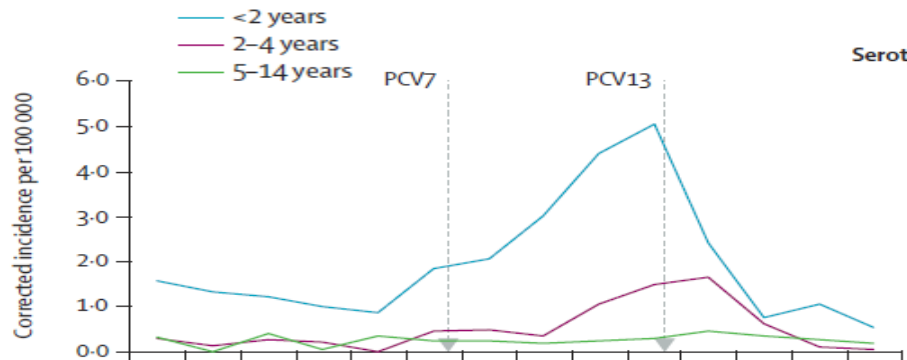
ENI en UK

<2 years
2-4 years
5-14 years

15-44 years
45-64 years
≥ 65 years



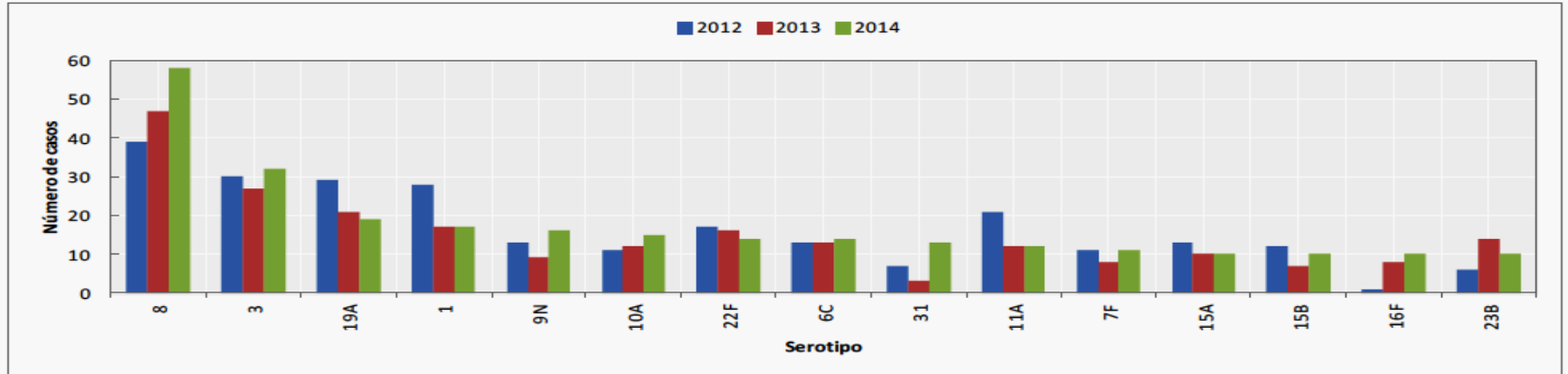
Waigh PA, et al. Lancet Infect Dis 2015



Waigh PA, et al. Lancet Infect Dis 2015

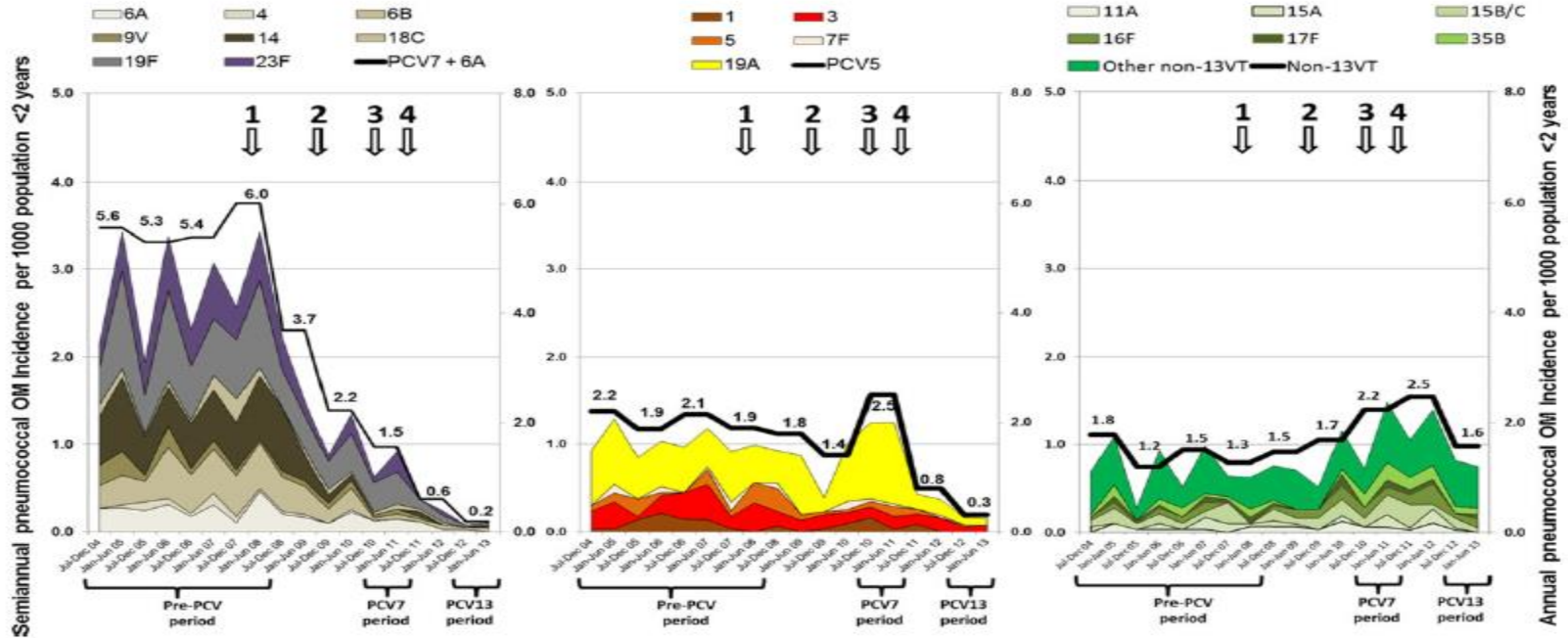
ENI en UK

**Figura 4.3.1.2 Casos de los serotipos causantes de 10 o más casos en 2014.
Enfermedad neumocócica invasora. Comunidad de Madrid. Años 2012 a 2014.**



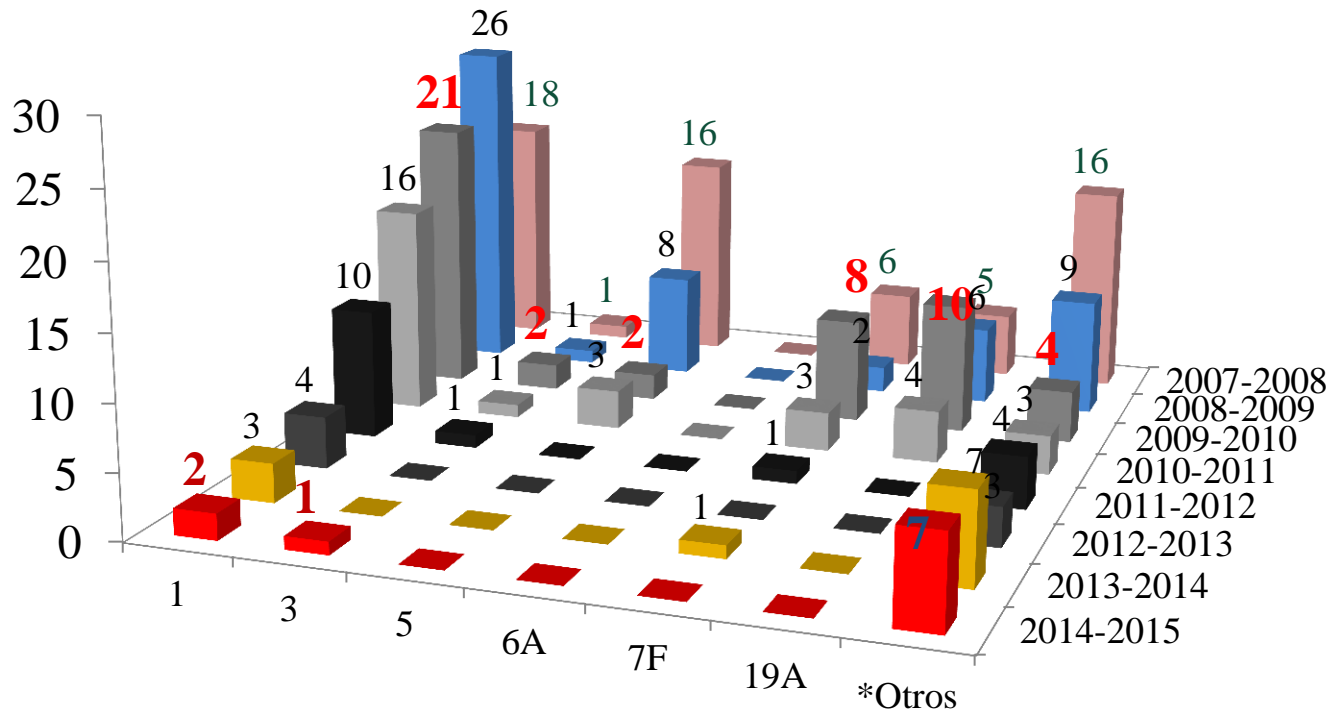
Sistema de Vigilancia EDO de la Comunidad de Madrid

OMA en Israel en niños menores de 2 años



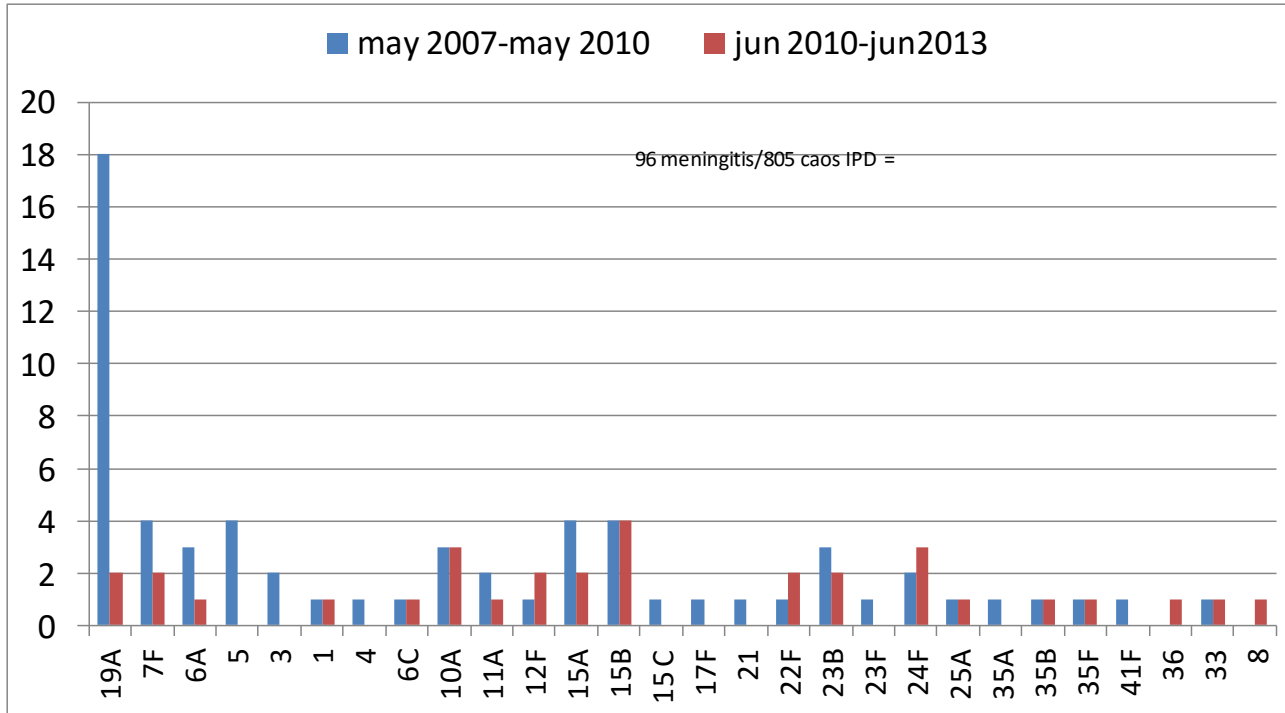
NEUMONÍA BACTERIÉMICA: DISTRIBUCIÓN POR ST Y PERIODO

■ 2014-2015 ■ 2013-2014 ■ 2012-2013 ■ 2011-2012 ■ 2010-2011 ■ 2009-2010 ■ 2008-2009 ■ 2007-2008

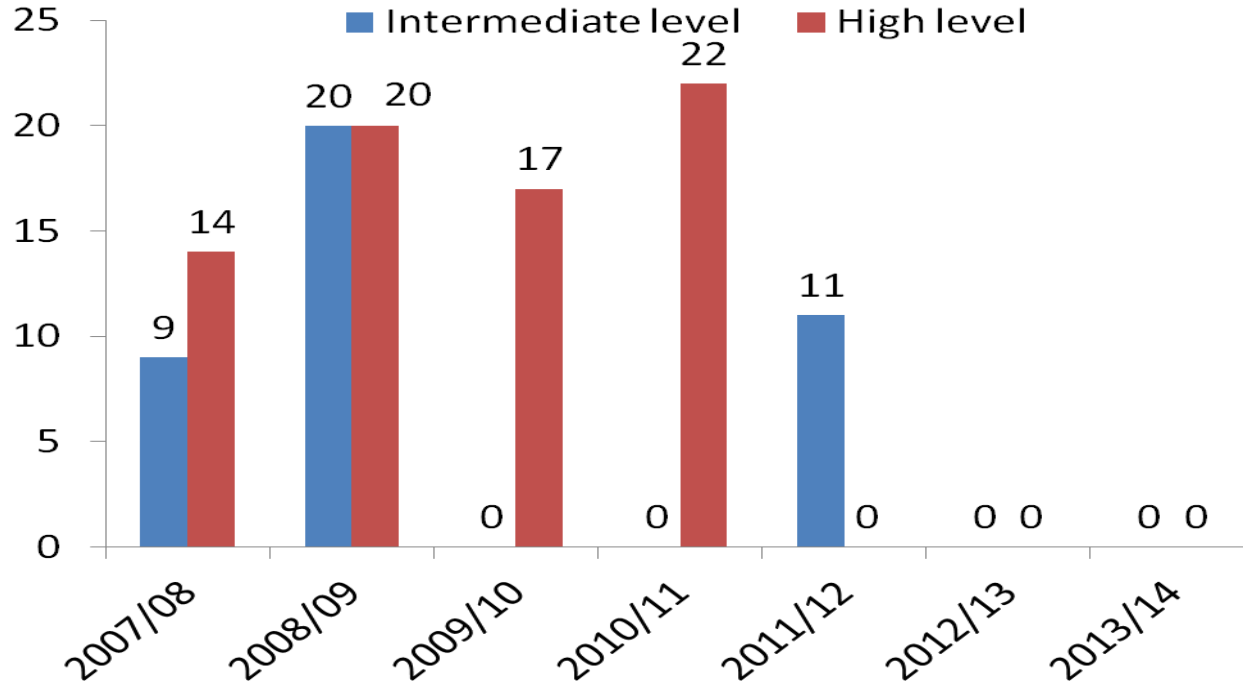


(*)Otros 8°AI: 1 caso ST 15A, 1 caso ST 24F, 1 caso ST 23A, 1 caso ST 25A, 1 caso ST 33A, 1 caso ST 33F, 1 caso ST 33

Meningitis en la Comunidad de Madrid (efecto de la VNC13)

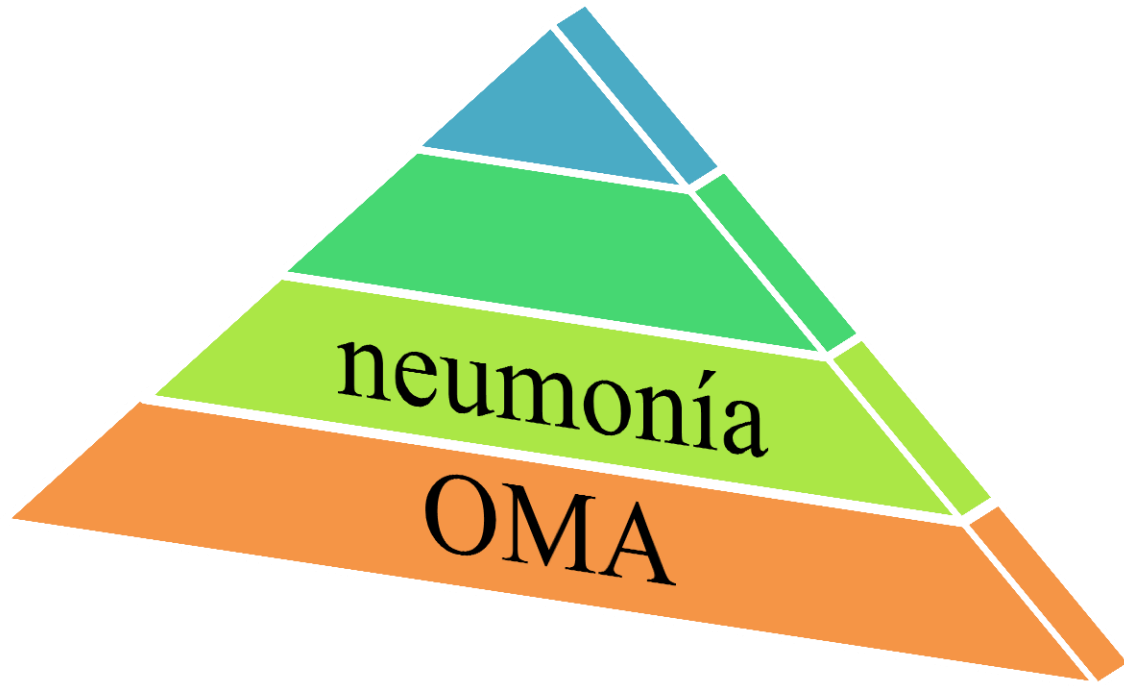


Resistance to cefotaxime in meningitis



Conclusiones

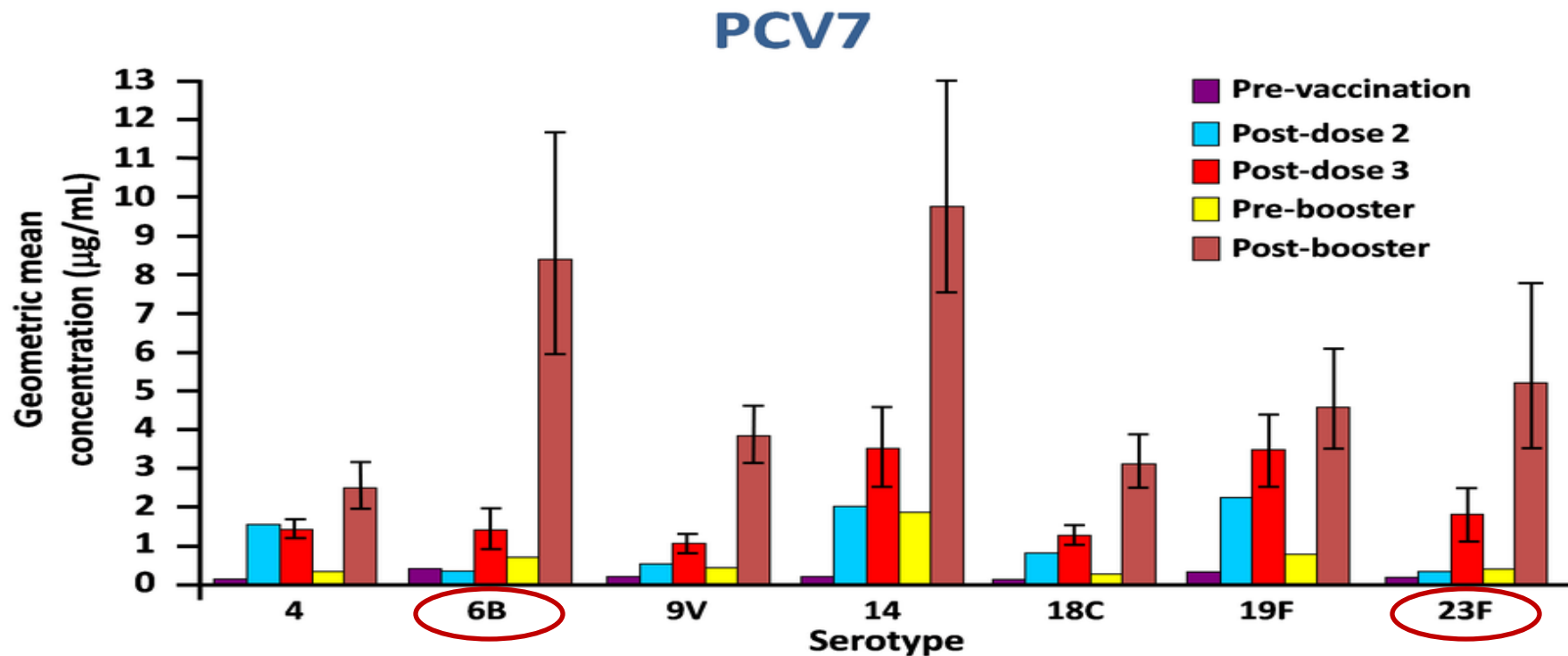
- La reducción de la colonización nasofaríngea es primordial para generar inmunidad de grupo y para el impacto final de las VNC en la ENI y en la enfermedad neumocócica no invasora
- Para reducir la CNF se necesitan niveles de IgG específica frente a los polisacáridos capsulares mucho más altos que para prevenir la ENI.
- La disminución de la CNF reduce la selección de cepas bacterianas resistentes



neumonía

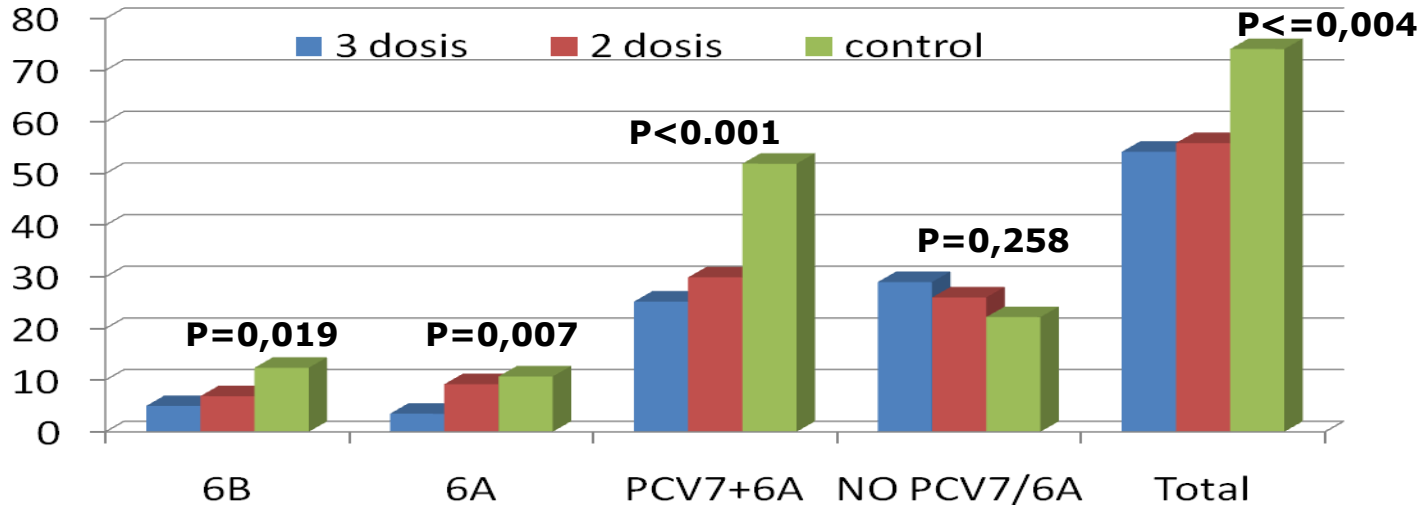
OMA

Value of post-booster immune response

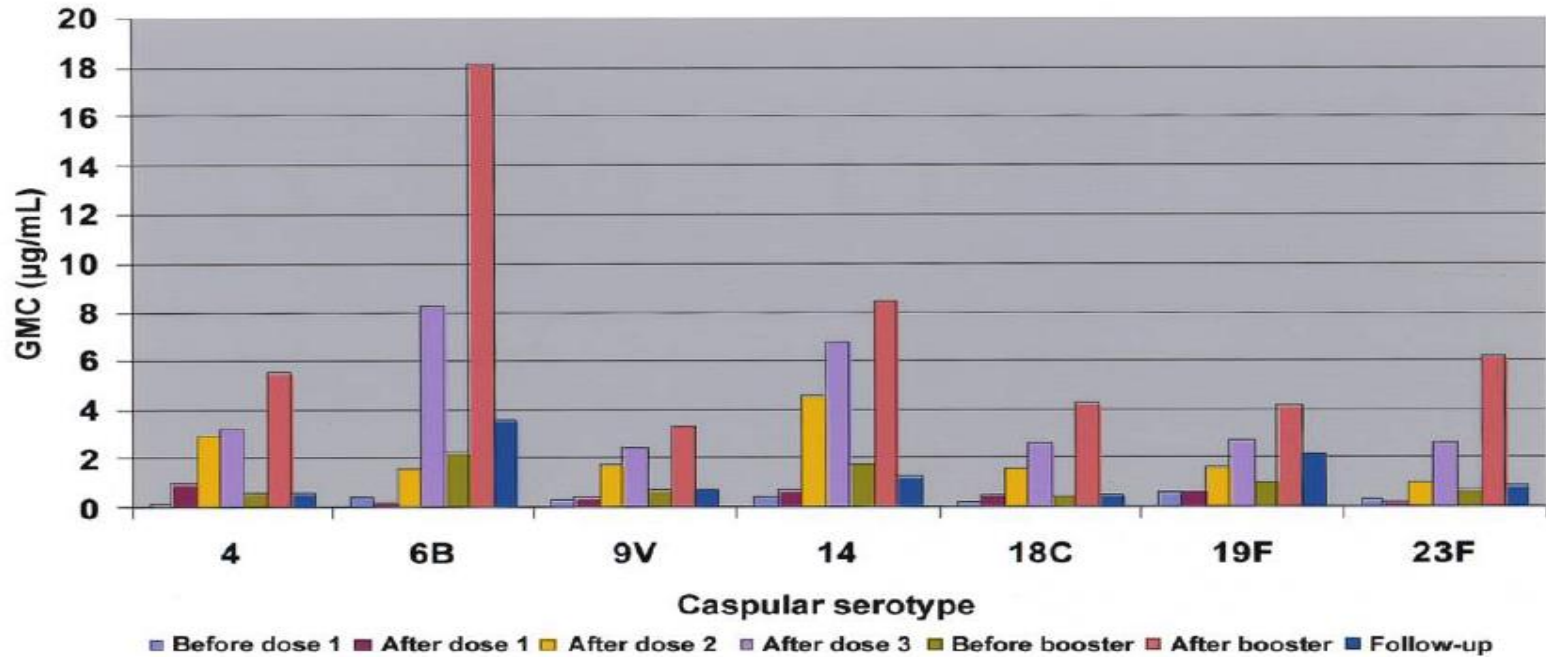


Colonización nasofaríngea (Dagan R, ICAAC 2007)

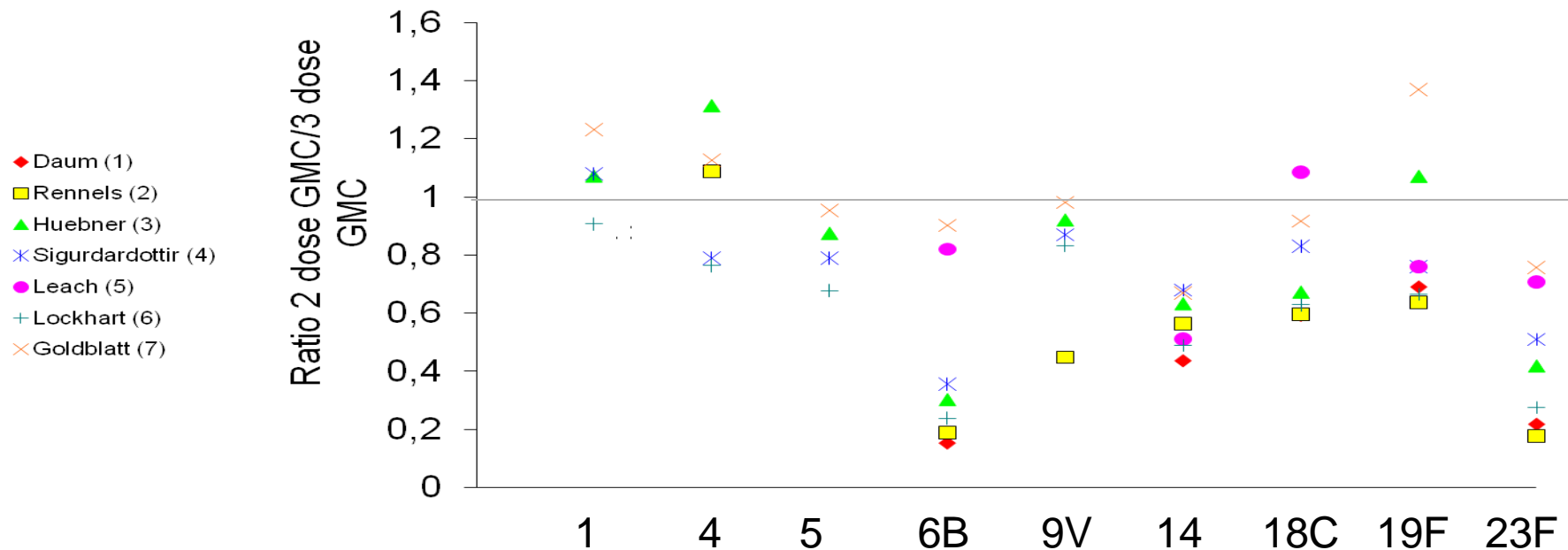
Nueva adquisición por 100 cultivos (*portación de una cepa a los 7 o 12 meses de edad, no aislada a los 2, 4 o 6 m*)



Valor de p para la tendencia lineal



Ratio GMTs según serotipo (IgG) 2 dosis vs 3 dosis: datos disponibles



Lockhart S, Expert Rev Vaccines 2006



