



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

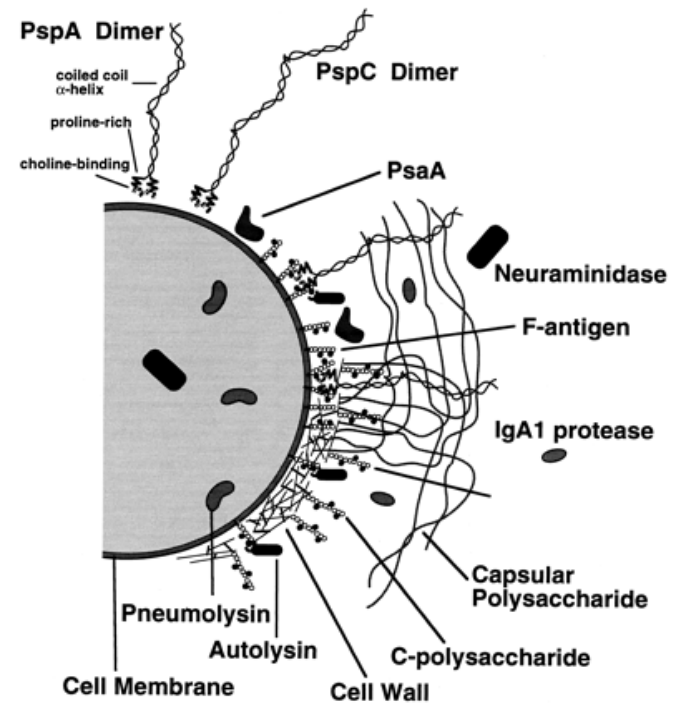
I Jornada d'Actualització en Malalties Infeccioses de la Vocalia de Tarragona de la CAMFiC

Actualitzacions en vacunes: vacuna antipneumocòccica

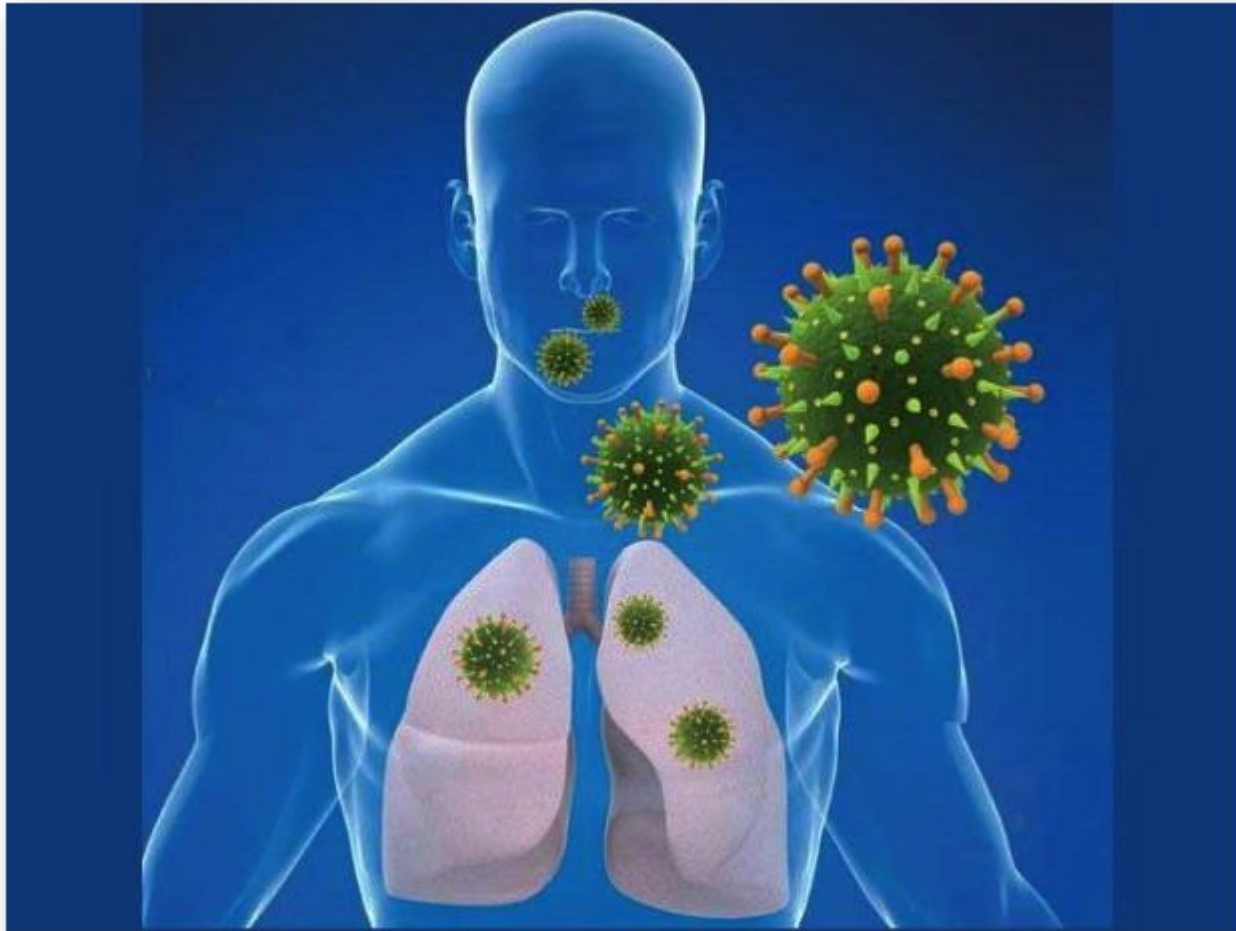
Angel Vila-Córcoles, Olga Ochoa Gondar

20 novembre 2014

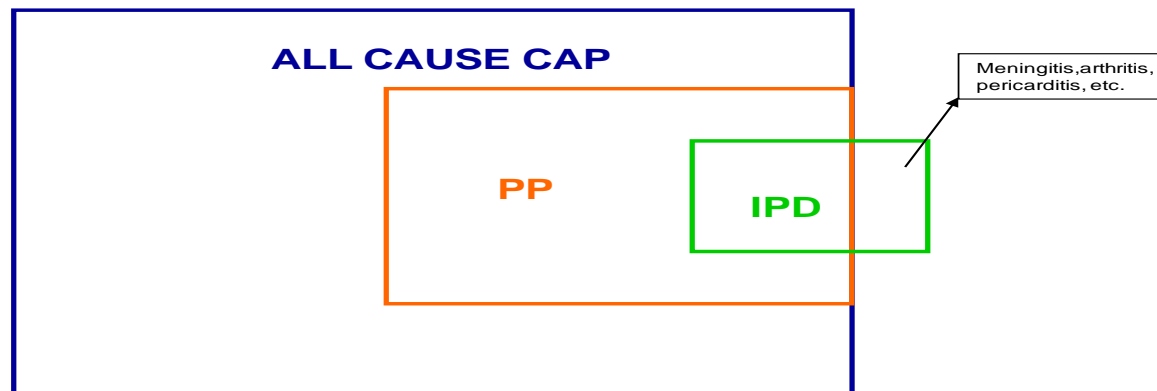
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE



OUTCOMES TRAS LA INFECCIÓN POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE



The overlap between overall community-acquired pneumonia (CAP), pneumococcal pneumonia (PP) and invasive pneumococcal disease (IPD).

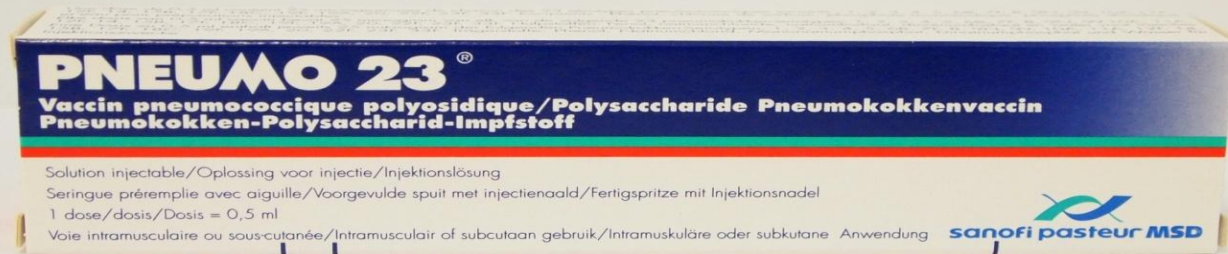


Outcome	Incidence Rate (per 1000 person/years)
IPD/BPP	0.21
NBPP	1.45
All PP	1.66
All cause CAP	7.51

REVISIÓN HISTÓRICA DE LAS VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS

- 1911: primer intento de vacuna con neumococos muertos completos.
- 1926: descubrimiento del polisacárido capsular.
- 1947: primer ensayo clínico con una vacuna polisacárida trivalente (VNP3).
- 1950-60: uso de antibióticos y desinterés por la vacuna.
- 1970s: VNP6 y VNP12 experimentales en mineros Sudáfrica.
- 1977: comercializada VNP14.
- 1983: comercializada actual VNP23.

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA DE 23 SEROTIPOS



**1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A,
19F, 20, 22F, 23F y 33F.**

PRIMEROS ESTUDIOS SOBRE LA VACUNA POLISACÁRIDA

RCTs:

- Kaufman 1947
- Smith 1977
- Riley 1977
- Austrian 1980
- Bentley 1981
- Gaillat 1985
- Klastersky 1986
- Simberkof 1986
- Davis 1987
- Leech 1987

CASOS-CONTROL:

- Shapiro 1984
- Bolan 1986
- Forrester 1987
- Sims 1988
- Shapiro 1991
- Butler 1993

PRIMER METAANÁLISIS SOBRE LA VACUNA POLISACÁRIDA

Fine MJ et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 2666-77.

REVISIÓN Y RECOMENDACIONES CDC 1997

CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46 (RR-8): 1- 24.

PLA DE SALUT DE CATALUNYA

1999-2001

**Recomanació de VAN23
per a totes les persones >65 anys**



NUEVOS METAÁNALISIS (1999-2003)

- *Hutchison BG et al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. Can Fam Physician 1999; 45: 2381-93*
- *Moore RA et al. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. BMC Family Practice 2000: 1.*
- *Cornu C et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. Vaccine 2001; 19: 4780-90.*
- *Mantagni P et al. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. Lancet Infect Dis 2003; 3: 71-8.*

Pla de salut de Catalunya 2002-2005



11. D'aquí a l'any 2005 caldrà vacunar anualment amb la vacuna antigripal inactivada el 85% de les persones pertanyents als grups de població de risc (persones de 60 anys o més i persones amb malalties cròniques).

Indicador d'avaluació: Cobertura vacunal.

12. D'aquí a l'any 2005 caldrà vacunar, amb la vacuna pneumocòccica 23-valent, les persones que arribin als 60 anys d'edat i les de qualsevol edat en què estigui indicada i no hagin estat vacunats.

Indicador d'avaluació: Cobertura vacunal.

PREVENAR 7



Black S et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:187-95.

PREVENAR 7

RECOMENDACIONES AEP.

Tabla 2. Indicaciones de la VNC 7-v. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

Todos los niños sanos menores de 24 meses de edad

Niños sanos entre 24-36 meses en las siguientes situaciones

- Asistencia a guarderías
- Otitis media de repetición
- Cualquier otra situación de riesgo

Niños de cualquier edad con inmunidad comprometida.

En función de la edad se administrará:

- VNC-7v
- VNP-23v
- Vacunación secuencial

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. An Esp Pediatr 2002;57: 287-9.

PREVENAR 7

RECOMENDACIONES DEL DEPARTAMENT DE SALUT DE LA GENERALITAT.

La Direcció General de Salut Pública, seguint les indicacions del Ministeri de Sanitat i Consum, i les recomenacions del Comitè de Experts de Vacunacions de Catalunya, ha establert que a aplicació de esta vacuna quedarà restringida a la població de Catalunya de edades compreses entre 2 mesos i 2 anys, amb factors de risc que predisposin a l'adquisició de esta malaltia.

Protocolo para la administración de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente en la infancia. Programa de vacunación de Catalunya. Diciembre de 2001

PREVENAR 7

IMPACTO DIRECTO (NIÑOS) E INDIRECTO (ADULTOS)

Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 893-7.

OBSERVACIÓN DE REEMPLAZO SEROTIPOS Y APARICION SEROTIPOS EMERGENTES POST-PCV7

Hicks L, Harrison L, Flannery B et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis 2007; 196:1346-54.

PCV10 (noviembre 2009)



Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). Paediatr Drugs. 2009; 11(5):349-57.

PREVENAR 13 (junio 2010)



Paradiso PR. Advances in pneumococcal disease prevention: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for infants and children. Clin Infect Dis 2011; 52(10):1241-7.

UPDATED RECOMENDATION

CDC PPV23 (2010)

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) MMWR 2010; 59(34): 1102-6.

- PPSV23 should be administered to adults aged 19-64 years with chronic or immunosuppressing medical conditions, including those who have asthma.
- Adults aged 19-64 years who smoke cigarettes should receive PPSV23 and smoking cessation guidance.

LICENSURE 13 VALENT PPV PARA ADULTOS

[Display Settings:](#) Abstract

[Send to:](#)

[MMWR Morb Mortal Wkly Rep.](#) 2012 Jun 1;61(21):394-5.

Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older.

[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\).](#)

Abstract

In 2010, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13 [Prenar 13, Wyeth Pharmaceuticals, Inc., a subsidiary of Pfizer, Inc.]) was licensed by the Food and Drug Administration (FDA) and recommended by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for children aged 6 weeks through 71 months for the prevention of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by the 13 pneumococcal serotypes included in the vaccine. PCV13 currently is recommended as a 4-dose series for children starting at age 2 months. On December 30, 2011, FDA approved PCV13 for prevention of pneumonia and invasive disease caused by PCV13 serotypes among adults aged 50 years and older. This report summarizes data on the immunogenicity and safety of PCV13 in adults and outlines key additional evidence requested by ACIP to formulate recommendations for its use.

UPDATED RECOMENDATION CDC PCV13 (2012)

Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Weekly

October 12, 2012 / 61(40):816-819

On June 20, 2012, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended routine use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13; Prevnar 13, Wyeth Pharmaceuticals, Inc., a subsidiary of Pfizer, Inc.) for adults aged ≥ 19 years with immunocompromising conditions, functional or anatomic asplenia, cerebrospinal fluid (CSF) leaks, or cochlear implants ([Table](#)). PCV13 should be administered to eligible adults in addition to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23; Pneumovax 23, Merck & Co. Inc.), the vaccine currently recommended for these groups of adults ([2](#)). The evidence for the benefits and risk of PCV13 vaccination of adults with immunocompromising conditions was evaluated using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework and designated as a Category A recommendation (2,3). This report outlines the new ACIP recommendations for PCV13 use; explains the recommendations for the use of PCV13 and PPSV23 among adults with immunocompromising conditions, functional or anatomic asplenia, CSF leaks, or cochlear implants; and summarizes the evidence considered by ACIP to make its recommendations.

CDC. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2012;61(40):816-819

RECOMENDACIÓ GENERALITAT 2012

Indicacions de la vacuna antipneumocòccica conjugada 13-valent (Pnc13)

Persones adultes, a partir dels 50 anys d'edat, en què hi ha més risc de malaltia invasiva greu, immunocompromeses o amb asplènia anatòmica o funcional:

1. Persones immunocompromeses amb:

- Immunodeficiències congènites o adquirides, incloses les deficiències humorals i cel·lulars, deficiències del sistema del complement i trastorns de la fagocitosi
- Infecció per VIH
- Insuficiència renal i síndrome nefròtic
- Leucèmia, limfoma, malaltia de Hodgkin, mieloma múltiple i altres neoplàsies
- Trasplants
- Tractaments immunosupressors, incloent corticoides sistèmics i radioteràpia

2. Persones amb asplènia anatòmica o funcional amb:

- Anèmia de cèl·lules falciformes
- Asplènia congènita o adquirida, disfunció esplènica o esplenectomia

3. Persones portadores de fistula de LCR

4. Persones amb implant coclear

Indicacions de la vacuna antipneumocòccica polisacàrida 23-valent (Pn23)

Persones més grans de 60 anys o amb alguna de les següents malalties subjacents:

Persones immunocompetents:

- Amb malalties cardiovasculars cròniques (excloent la hipertensió)
- Amb malalties pulmonars cròniques (incloent MPOC, emfisema i asma)
- Amb diabetis mellitus
- Portadores de fistula de LCR
- Amb implant coclear
- Alcohòliques
- Amb hepatopatia crònica i cirrosi hepàtica
- Fumadores

Persones amb asplènia anatòmica o funcional amb:

- Anèmia de cèl·lules falciformes
- Asplènia congènita o adquirida, disfunció esplènica o esplenectomia

Persones immunocompromeses amb:

- Immunodeficiències congènites o adquirides, incloses les deficiències humorals i cel·lulars, deficiències del sistema del complement i trastorns de la fagocitosi
- Infecció per VIH
- Insuficiència renal i síndrome nefròtic
- Leucèmia, limfoma, malaltia de Hodgkin, mieloma múltiple i altres neoplàsies
- Trasplants



RECOMENDACIÓN DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Tabla 9	Pacientes considerados inmunodeprimidos o inmunocompetentes con otras patologías de base o factores de riesgo.
SUJETOS CONSIDERADOS CON INMUNOSUPRESIÓN O INMUNODEPRIMIDOS	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma. - Mieloma múltiple. - Enfermedad renal crónica estadio 4-5¹ - Enfermedad renal crónica estadio 3² con riesgo aumentado (síndrome nefrótico, diabetes mellitus o tratamiento con inmunosupresores) - Trasplante de órgano sólido o de células hematopoyéticas³ - Tratamiento quimioterápico o inmunosupresor⁴ - Infección por VIH⁵ - Enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune⁶ - Enfermedad inflamatoria intestinal (incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)⁷
SUJETOS INMUNOCOMPETENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE O FACTORES DE RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad respiratoria crónica (incluye EPOC, asma grave⁸ y patología intersticial difusa pulmonar) - Enfermedad hepática crónica (incluye cirrosis) - Enfermedad cardiovascular crónica (incluye cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular) - Diabetes mellitus en tratamiento con ADO o insulino dependientes - Tabaquismo⁹ - Abuso del alcohol¹⁰

Picazo JJ et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. Rev Esp Quimioter 2013; 26(3):232-252.

RECOMANACIÓ GENERALITAT 2014

b) Indicacions de la vacuna antipneumocòccica de polisacàrids conjugats 13-valent (PnC13)

La vacuna està indicada en infants de 5 o més anys i adults en què hi ha més risc de malaltia invasiva greu, amb asplènia anatòmica o funcional o immunocompromeses:

- Persones immunocompetents:
 - Portadores de fistula de LCR.
 - Amb implant coclear.
- Persones amb asplènia anatòmica o funcional:
 - Amb anèmia de cèl·lules falciformes.
 - Amb asplènia congènita o adquirida, disfunció esplènica o esplenectomia.
- Persones immunocompromeses:
 - Amb immunodeficiències congènites o adquirides (inclosos les deficiències humorals i cel·lulars, les deficiències del sistema del complement i els trastorns de la fagocitosi).
 - Amb infecció pel VIH.
 - Amb insuficiència renal i síndrome nefròtica.
 - Amb leucèmia, limfoma, malaltia de Hodgkin, mieloma múltiple i altres neoplàsies.
 - A les quals s'ha fet un trasplantament.
 - Amb tractaments immunosupressors (inclosos els corticosteroides sistèmics i la radioteràpia).

Escenari 1

Pacient de risc **sense antecedent** de vacunació antipneumocòccica Pn23.

Pauta recomanada:

PnC13 → (> 8 setmanes) → **Pn23** → (> 5 anys) → **Pn23**

Escenari 2

Pacient de risc **amb antecedent** de vacunació antipneumocòccica Pn23.

Pauta recomanada:

Pn23 → (> 1 any) → **PnC13** → (> 8 setmanes) → **Pn23**
(← ← ← ← ← ← ← > 5 anys → → → → → → →)*

*Cal que entre l'administració de les dues dosis de Pn23 hi hagi un interval mínim de 5 anys.

Last CDC Recommendation

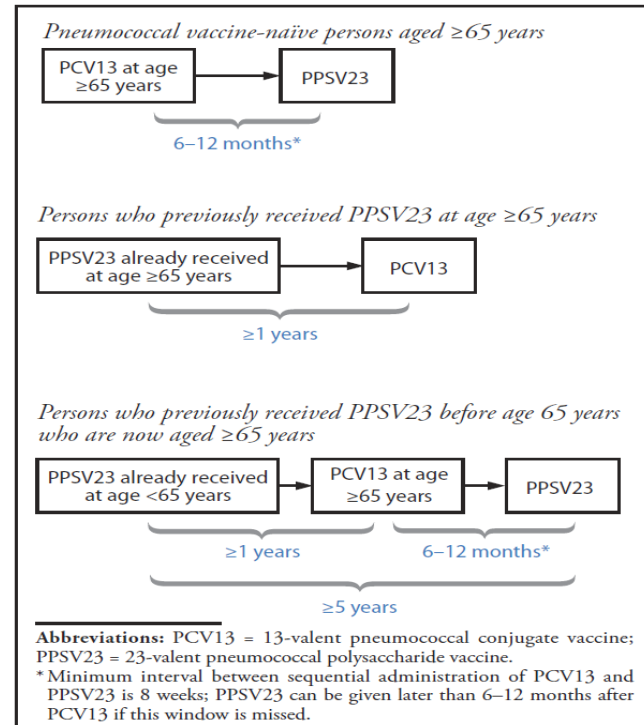
Why are the recommendations being modified now?

PCV13 was approved by the Food and Drug Administration in late 2011 for use among adults aged ≥ 50 years. In June 2014, the results of a randomized placebo-controlled trial showing efficacy of PCV13 against community-acquired pneumonia among approximately 85,000 adults aged ≥ 65 years became available and were presented to ACIP. The evidence supporting PCV13 vaccination of adults was evaluated using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework and determined to be type 2 (moderate level of evidence); the recommendation was designated as a Category A recommendation.

What are the new recommendations?

Both PCV13 and PPSV23 should be routinely administered in series to all adults aged ≥ 65 years. The recommendations for routine PCV13 use among adults aged ≥ 65 years will be reevaluated in 2018 and revised as needed. ACIP recommendations for routine use of PCV13 in adults aged ≥ 19 years with immunocompromising conditions, functional or anatomic asplenia, cerebrospinal fluid leak, or cochlear implants remain unchanged.

BOX. Sequential administration and recommended intervals for PCV13 and PPSV23 for adults aged ≥ 65 years — Advisory Committee on Immunization Practices, United States



CDC. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 Sep 19; 63(37):822-5.

COMPARACIÓN VNP23 vs VNC13 (I)

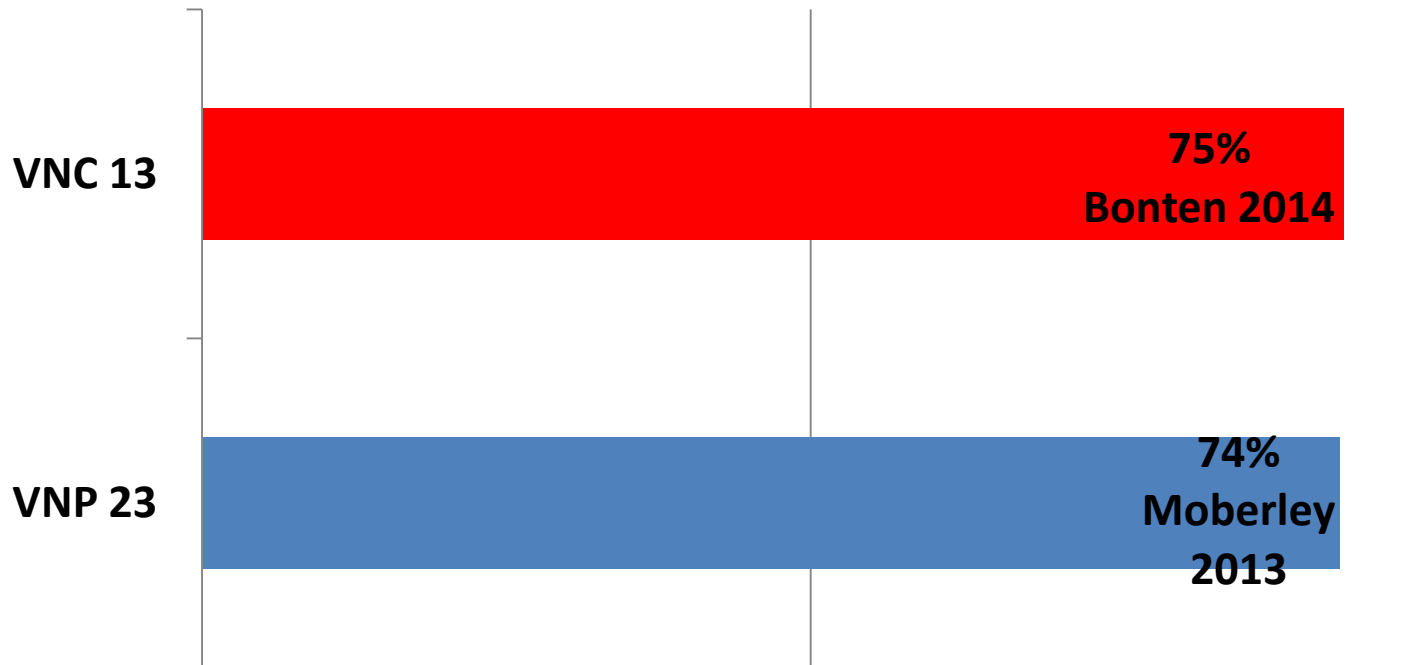
Immunogenicidad

Potencial mejor immunogenicidad
de la VNC13 (respuesta T-cell dependiente)
en comparación a la VNP23 (T-cell independiente).

Jackson LA et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. Vaccine 2013; 31:3577–84.

COMPARACIÓN VNP23 vs VNC13 (II)

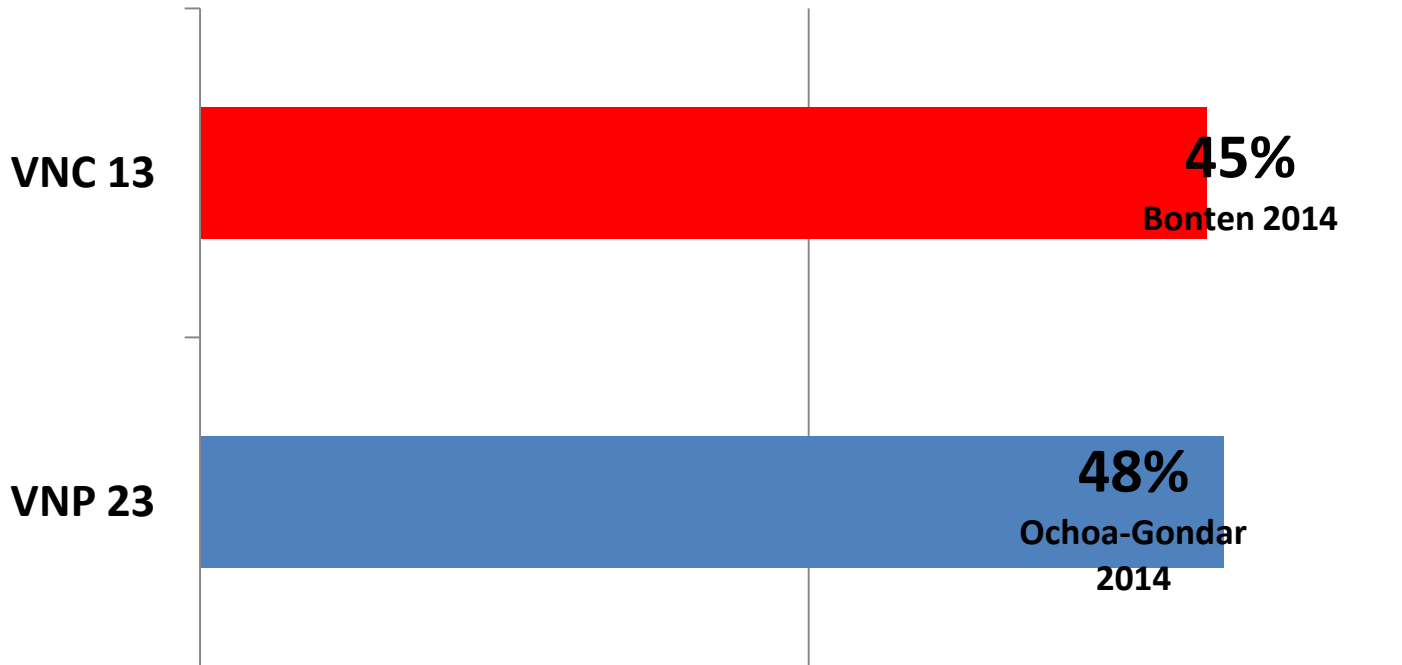
Eficacia VNC13 vs efectividad VNP23 frente a ENI



- Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD000422.
- Bonten M et al. Community-acquired pneumonia immunization trial in adults-CAPiTA. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Hyderabad, India, 12 March 2014.

COMPARACIÓ VNP23 vs VNC13 (III)

Eficacia VNC13 vs efectividad VNP23 frente a neumonía neumocócica no bacteriémica

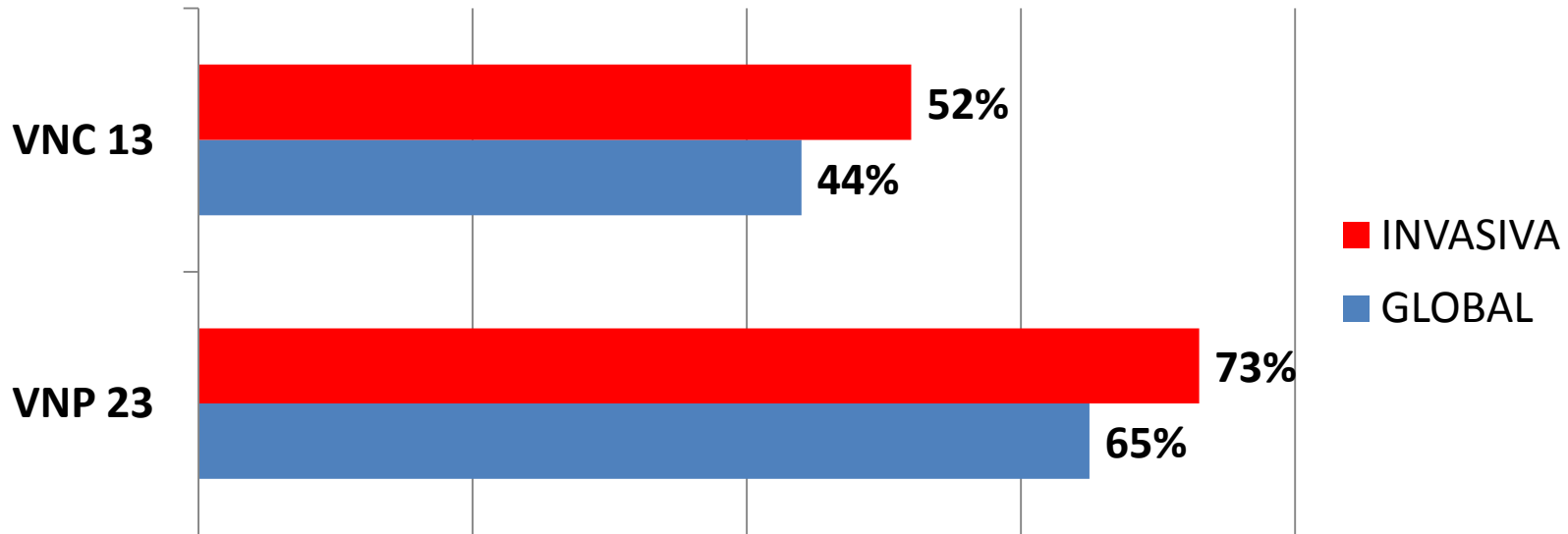


•Ochoa-Gondar O et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Against Community-Acquired Pneumonia in the General Population Aged ≥ 60 Years: 3 Years of Follow-up in the CAPAMIS Study. *Clin Infect Dis* 2014;58:909-17.

•Bonten M et al. Community-acquired pneumonia immunization trial in adults-CAPiTA. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Hyderabad, India, 12 March 2014.

COMPARACIÓN VNP23 vs VNC13 (IV)

Cobertura actual de serotipos circulantes



Ochoa-Gondar O et al. Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente versus vacuna conjugada 13-valente en los adultos: comparación de impacto potencial en nuestro ámbito. XXXIV Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Maspalomas, Gran Canaria, 2014.

COMPARACIÓN VNP23 vs VNC13 (V)

Potencial impacto epidemiológico de la vacunación

- Proporción actual casos NAC de etiología neumocócica = 10-30%.
- Número total de casos prevenidos por la vacunación entre los sujetos vacunados del estudio *CAPITA* es relativamente bajo (concretamente 21 casos de ENI y 27 de neumonía neumocócica no bacterémica prevenidos sobre una población total de más de 80.000 personas/año).

COMPARACIÓN VNP23 vs VNC13 (VI)

Coste-efectividad de la vacunación

- Sisk JE et al. Cost- effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. JAMA 1997; 278: 1333-9.
- Ament A et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. Clin Infect Dis 2000; 31: 444-50.
- Smith KJ et al. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA. 2012; 307: 804-12.

CONCLUSIONES (I)

- Teóricamente, la principal ventaja de la VNC13 sería su potencial mejor inmunogenicidad, siendo su principal inconveniente el hecho de que se dirige contra un número reducido de cepas circulantes.
- La principal desventaja de la VNP23 sería que podría resultar menos inmunogénica que la VNC13 en algunos individuos, siendo sus principales ventajas el menor coste y la teórica protección contra diez serotipos adicionales.

CONCLUSIONES (II)

Posibles estrategias de vacunación antineumocócica

- a) mantener la recomendación de VNP23 en adultos mayores.
- b) cambiar la VNP23 por la VNC13 en todos o algunos subgrupos a riesgo.
- c) añadir la VNC13 a la VNP23 en todos o algunos subgrupos.
- d) incorporar la VNC13 como vacunación universal en pediatría y considerar innecesaria la vacunación de los adultos (confiando en un efecto protector indirecto).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Desarrollo de nuevas vacunas antineumocócicas

- Basadas en proteínas comunes a todos los neumococos.
- Con protección total independientemente del serotipo.
- Producción menos compleja y coste más barato.



Tai SS. Streptococcus pneumoniae protein vaccine candidates: properties, activities and animal studies. Crit Rev Microbiol. 2006; 32 (3): 139-53.