

Impacto de la vacunación con vacunas conjugadas contra neumococo: Prevenir “Más de 10 años de Efectividad demostrada”

Dr. Alejandro Cané

Médico Pediatra Infectólogo Infantil
Hospital Universitario Austral
Director Asuntos Científicos
Pfizer Vaccines

“Una de las mayores lecciones que hemos aprendido de la erradicacion de la viruela es que necesitamos colaboración y iso universal de las vacunas para lograr exito a nivel global”

Desafortunadamente, todavia existen enormes brechas entre los mas ricos y los mas pobres, a pesar de los grandes avances alcanzados en la salud publica.”

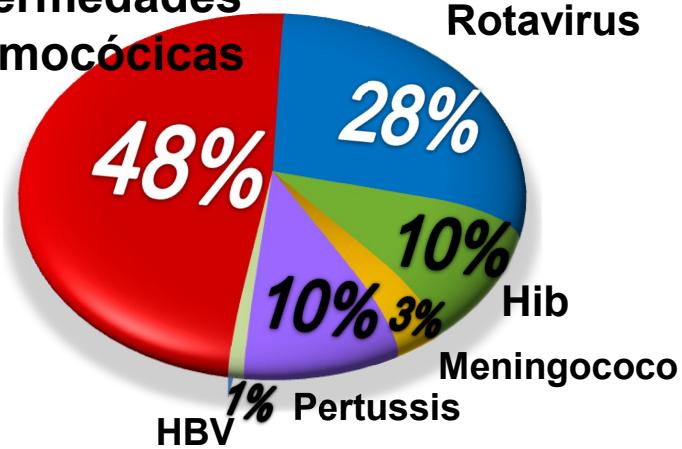
Prioridad en la prevención de enfermedad



Causas de muerte en el mundo debido a enfermedades evitables con vacunas

Américas

Enfermedades neumocócicas



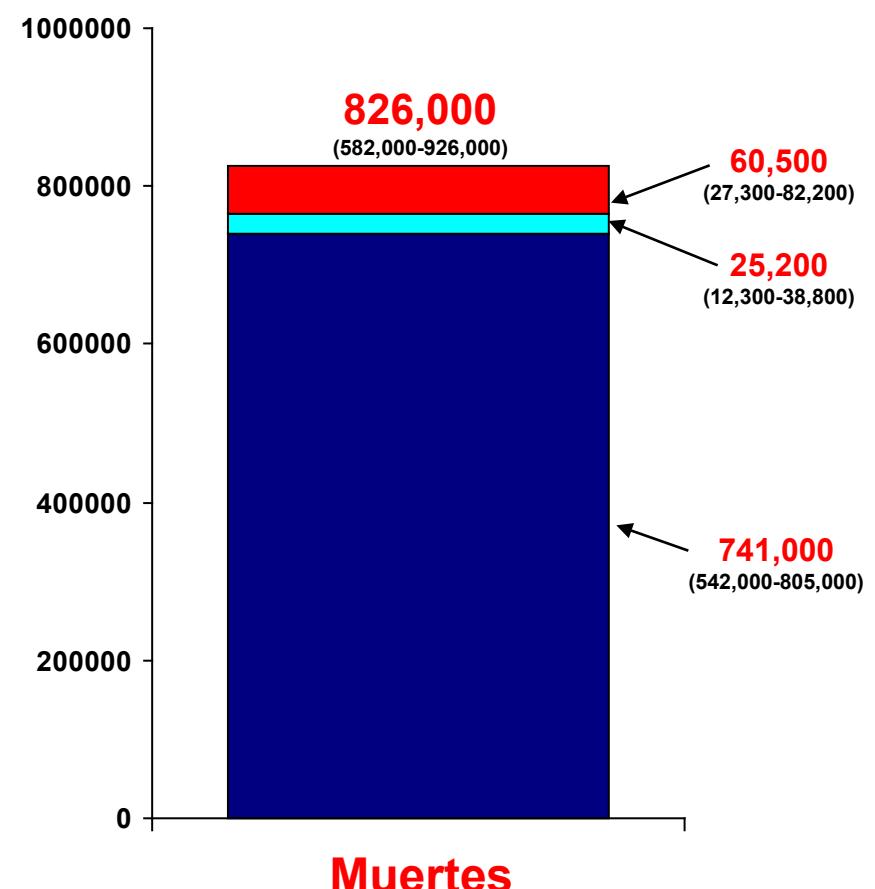
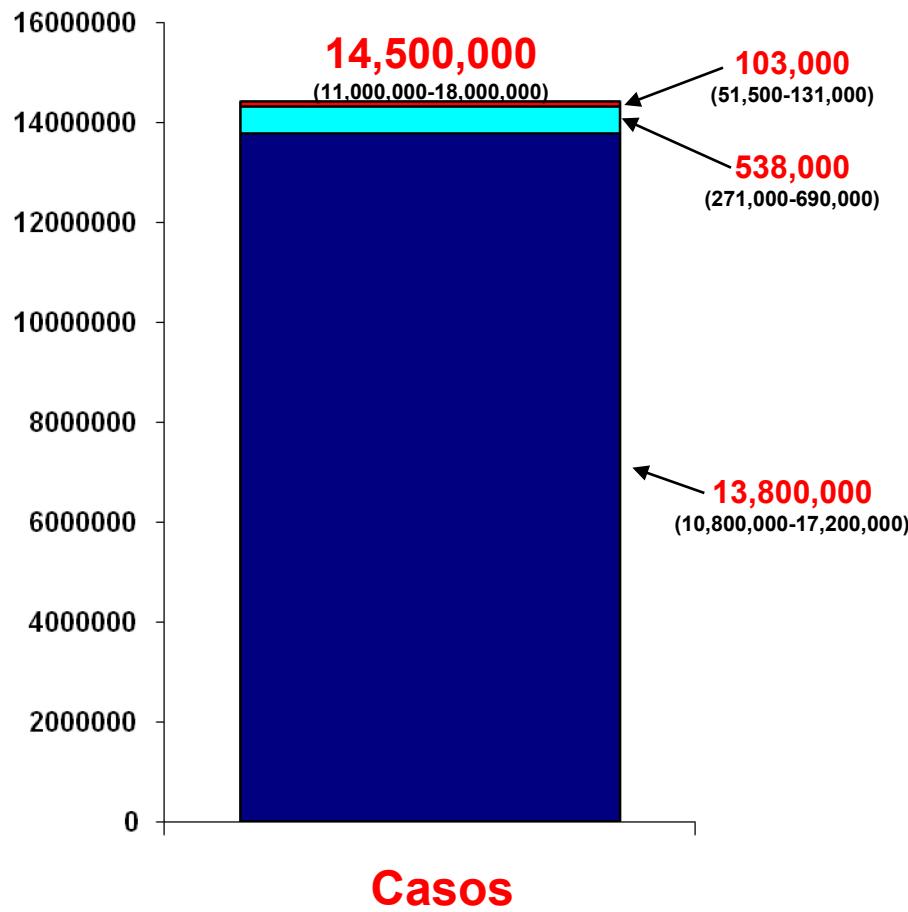
Muy alta	Alta	Media
Enfermedades neumocócicas	HPV Cólera Dengue E. Japonesa M. Mening A, C, W, Y Rotavirus Gripe Fiebre tifoidea Rabia Fiebre amarilla	Hepatitis A Hepatitis E M. Mening B Paperas Rubéola Varicela
Malaria		

Número de casos y muertes ocasionados por enfermedades neumococicas en niños < de 5 años

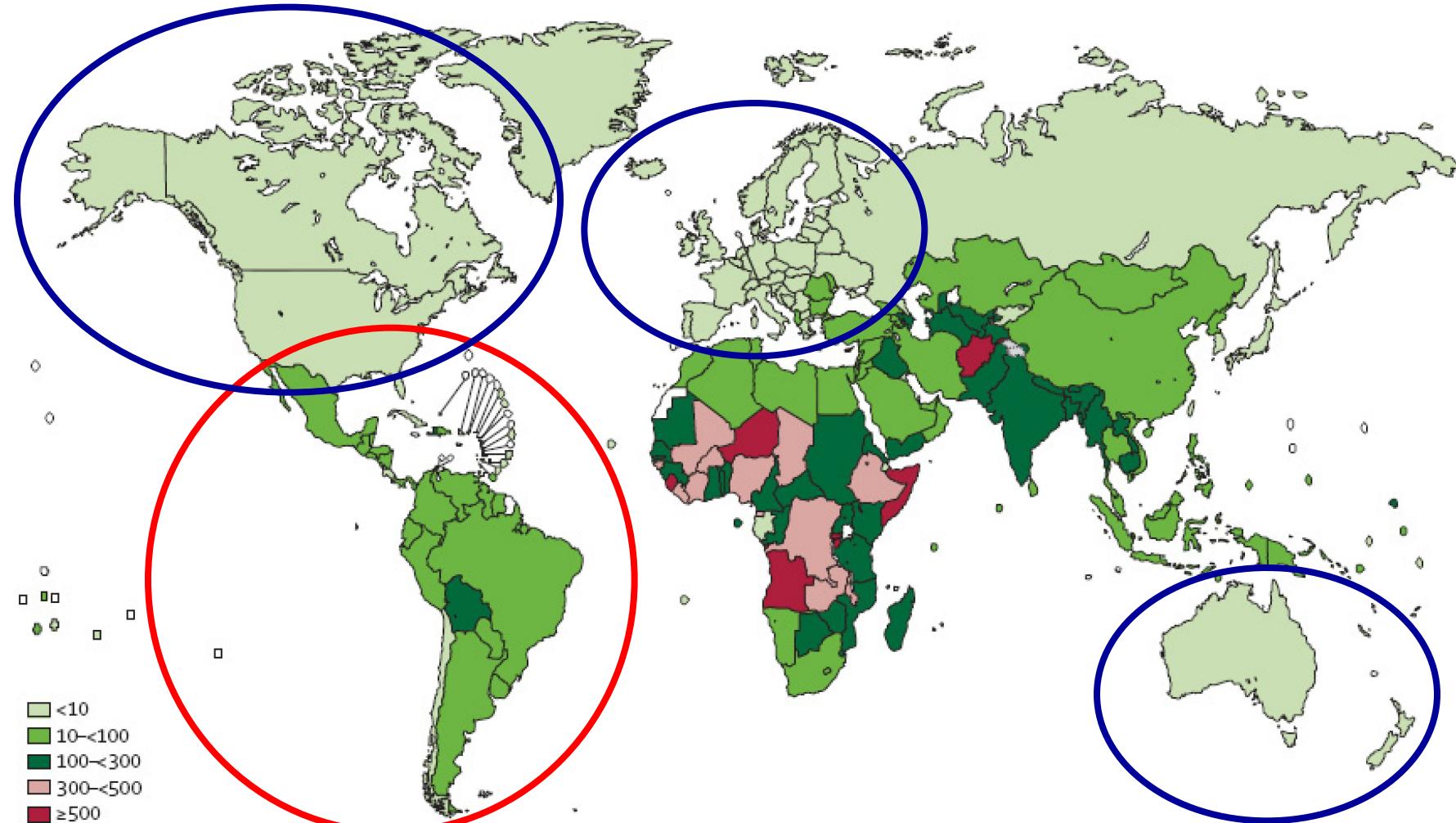
■ Neumonia

■ No-neumonia, no-meningitis

■ Meningitis



Tasas de mortalidad por enfermedades neumococicas en niños 1-59 meses

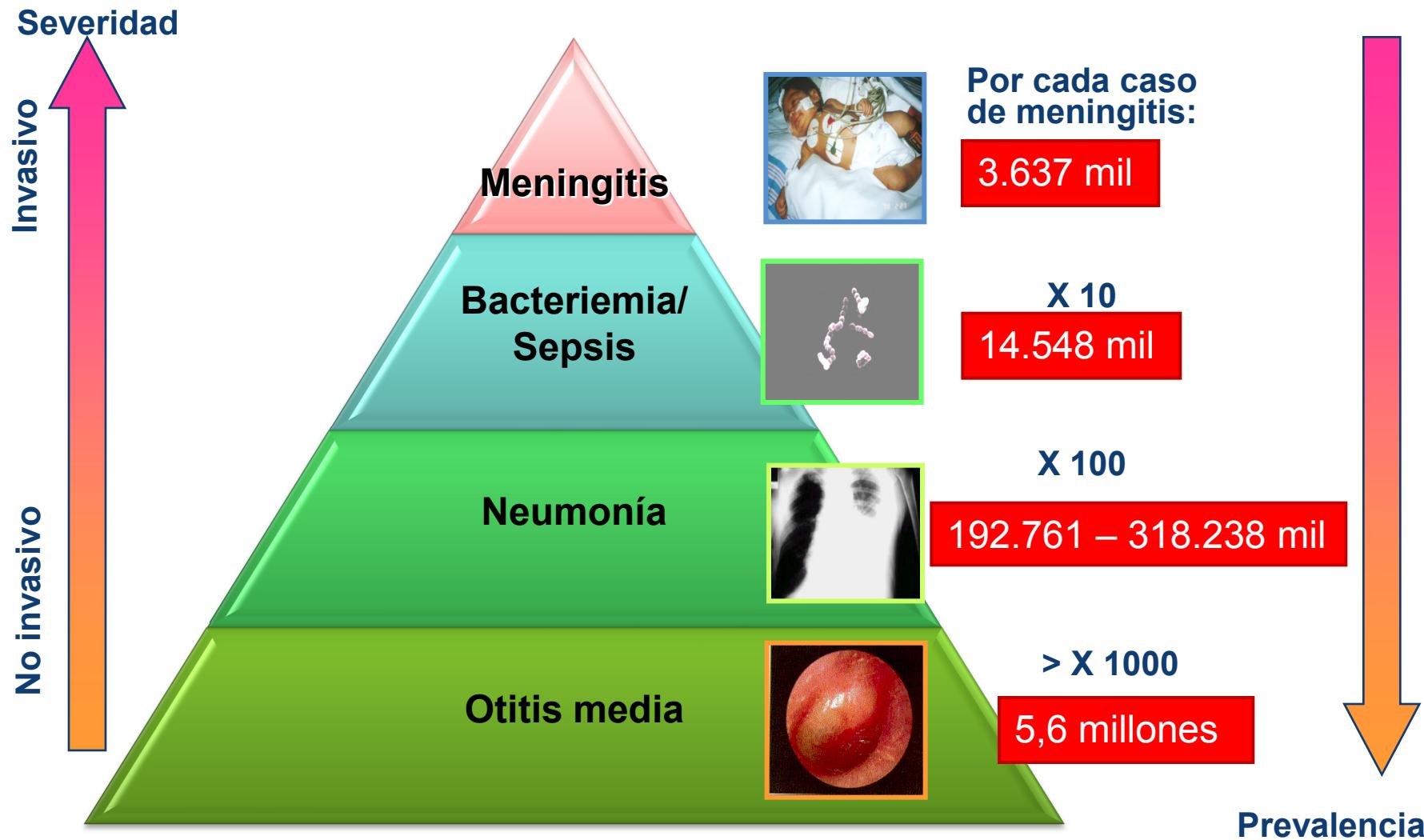


cada 100,000 niños <5 años (HIV-Negativos)

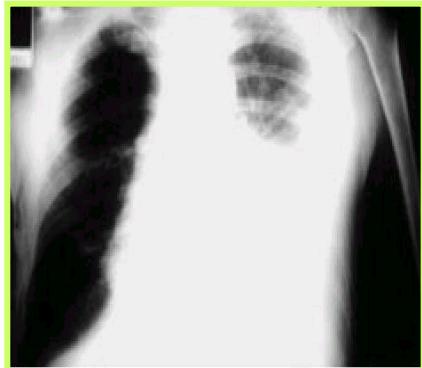
O'Brien et al, *Lancet*, 374: 893–902, 2009



La Importancia de la Enfermedad por *S. pneumoniae* en América Latina



Neumonía: El desafío para la prevención



20,200 muertes son atribuidas a
neumococo anualmente en
Latinoamérica
•Neumonía ~16,960



PNEUMONIA
THE FORGOTTEN
KILLER OF
CHILDREN



Quienes son los niños que mueren?

Neumonía e Ingresos, Goiânia, Brazil: 2007-2009

Income Areas	Regions	Cases	Population (< 3 years)	Incidence per 100,000	95% Confidence Interval
High Income	10	30	3,875	777.2	532.5 – 1,089.5
Middle Income	21	401	18,215	2,138.7	1,938.8 – 2,356.0
Low Income	23	526	18,556	2,918.8	2,676.9 – 3,175.1
Very Low Income	9	462	12,781	3,614.7	3,301.5 – 3,949.0
Total	63	1,419	53,427	2,656.0	2,522.2 – 2,794.9

χ^2 para tendencia= 110.3 p<0.0001

Estudio LEAP - Colombia

- **Estudio prospectivo de vigilancia activa**
- **Criterios de inclusión: temperatura 39.0°C en las 24 horas antes de su evaluación o sospecha clínica de enfermedad invasora por *S. pneumoniae***
- **Centros Participantes: Todas las instalaciones de SaludCoop (clínicas ambulatorias, centros de atención de urgencias, salas de emergencia y hospitales) en la ciudad de Bogotá**
- **Población meta era 81,173 niños entre 28 días y 36 meses de edad.**
- **Enrolaron: 8261 durante 2 años**

Benavides JA et al. Presented at the Sixth International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, June 8-12 , 2008

Benavides JA et al. Presented at the 13th Latin American Congress of Pediatric Infectious Diseases, Guayaquil, Ecuador, May12–15 2009.

***S. pneumoniae* principal causante de Enfermedad Invasiva reportado en Colombia en < 5 años**

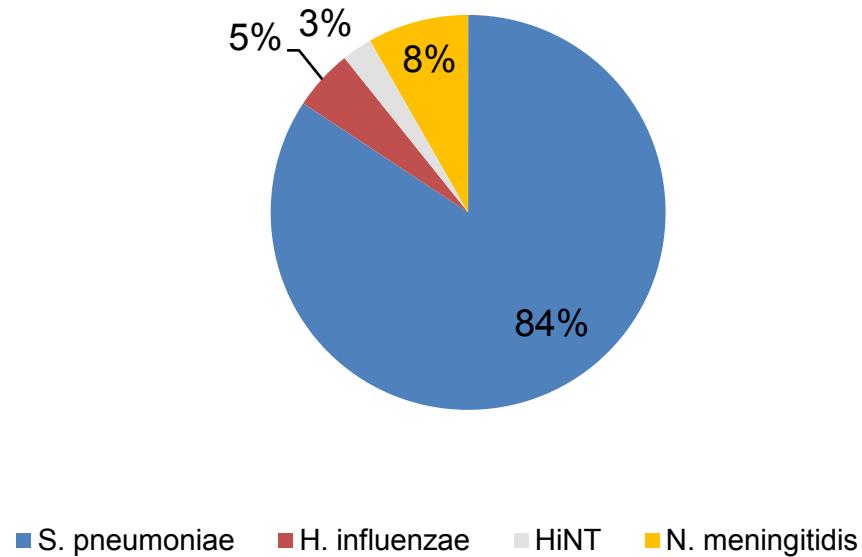
Estudio LEAP 2006-2008 (8261 hemocultivos)< 3 años	
<i>S. pneumoniae</i>	67%
<i>S. aureus</i>	14%
<i>E. coli</i>	12%
<i>H. influenzae</i> tipo b	2%

Benavides JA et al. Presentado en Vaccine Congress 2008, Boston, MA

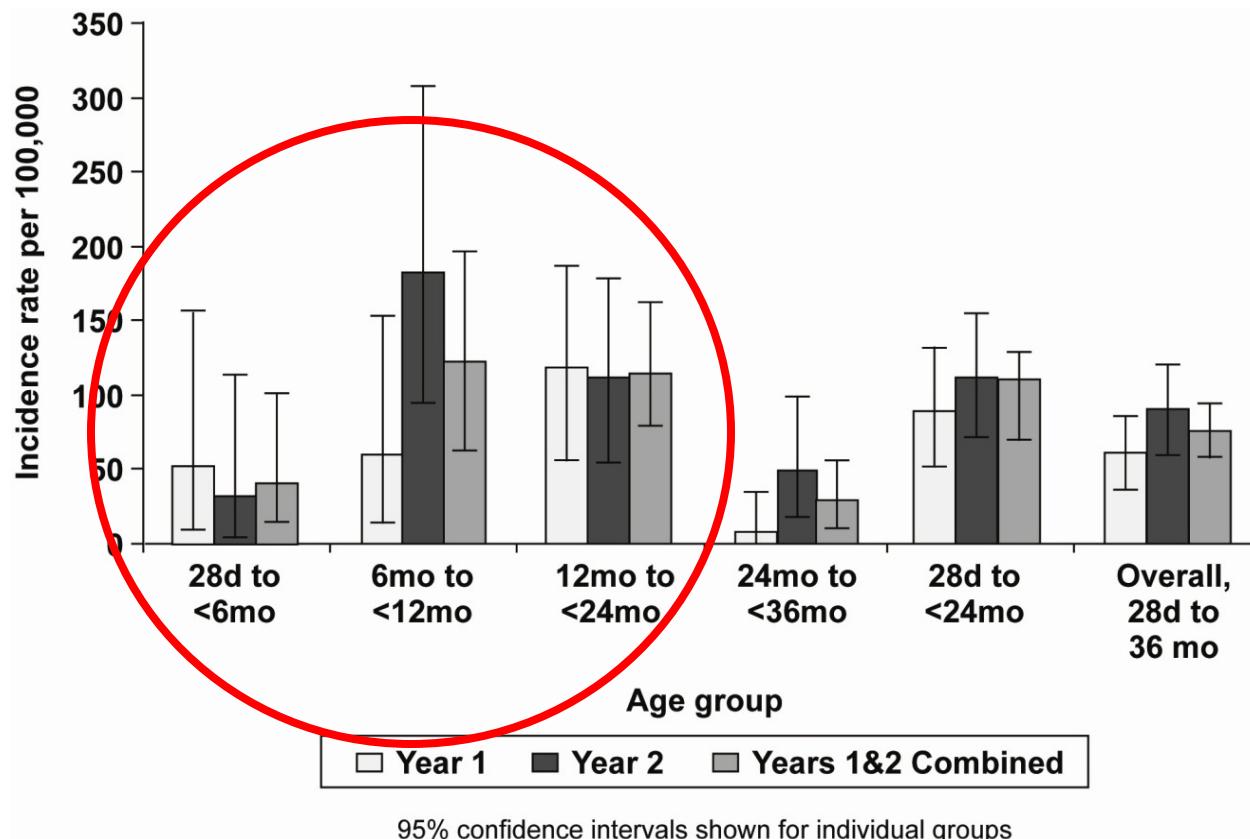
Reporte SIREVA II 2009 Colombia (118 aislamiento invasores)< 5 años	
<i>S. pneumoniae</i>	102
<i>H influenzae</i>	5
<i>H influenzae</i> NT	3
<i>N . Meningitidis</i>	10

Reporte SIREVA II 2009 Colombia

Aislamientos invasores <5 años



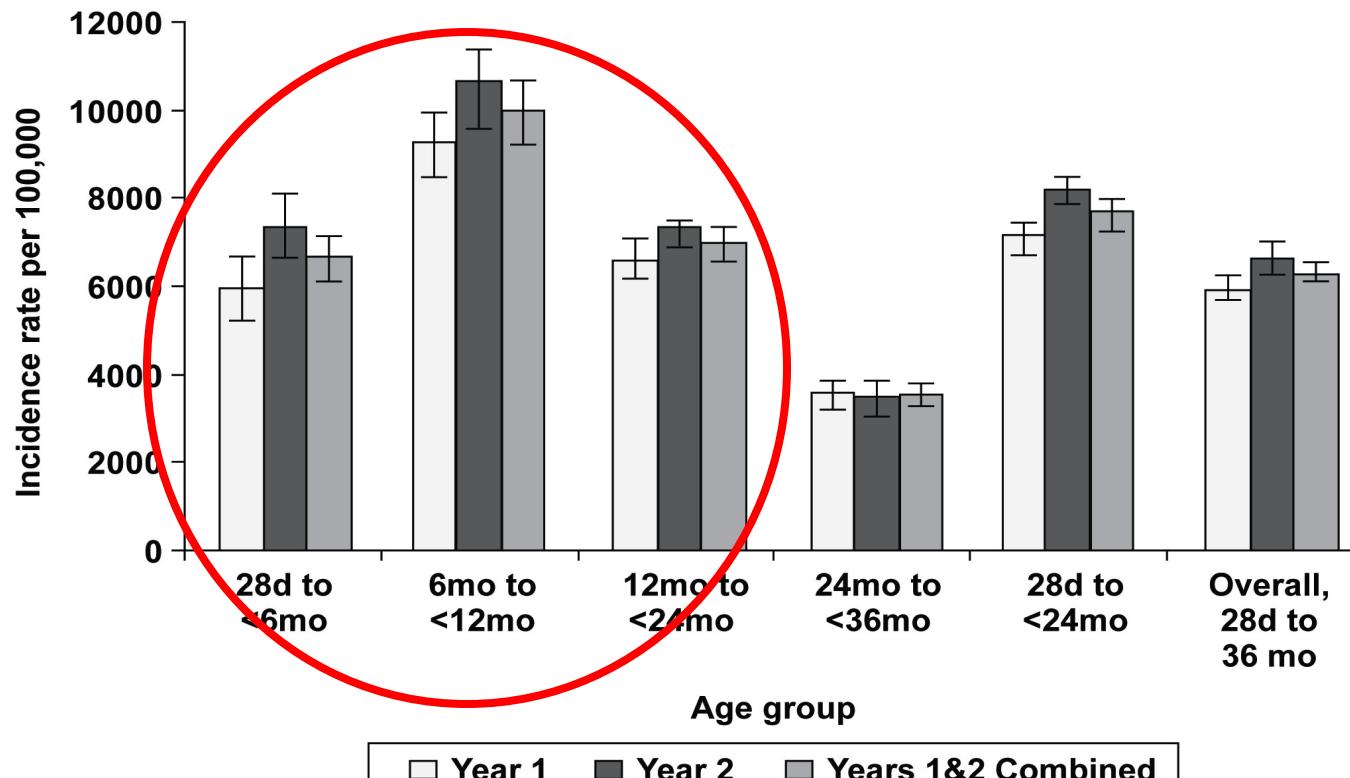
Incidencia de Enfermedad Invasora por edad



Benavides JA et al. Presented at the Sixth International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, June 8-12 , 2008

Benavides JA et al. Presented at the 13th Latin American Congress of Pediatric Infectious Diseases, Guayaquil, Ecuador, May12–15 2009.

Incidencia de Neumonía Clínica por Edad

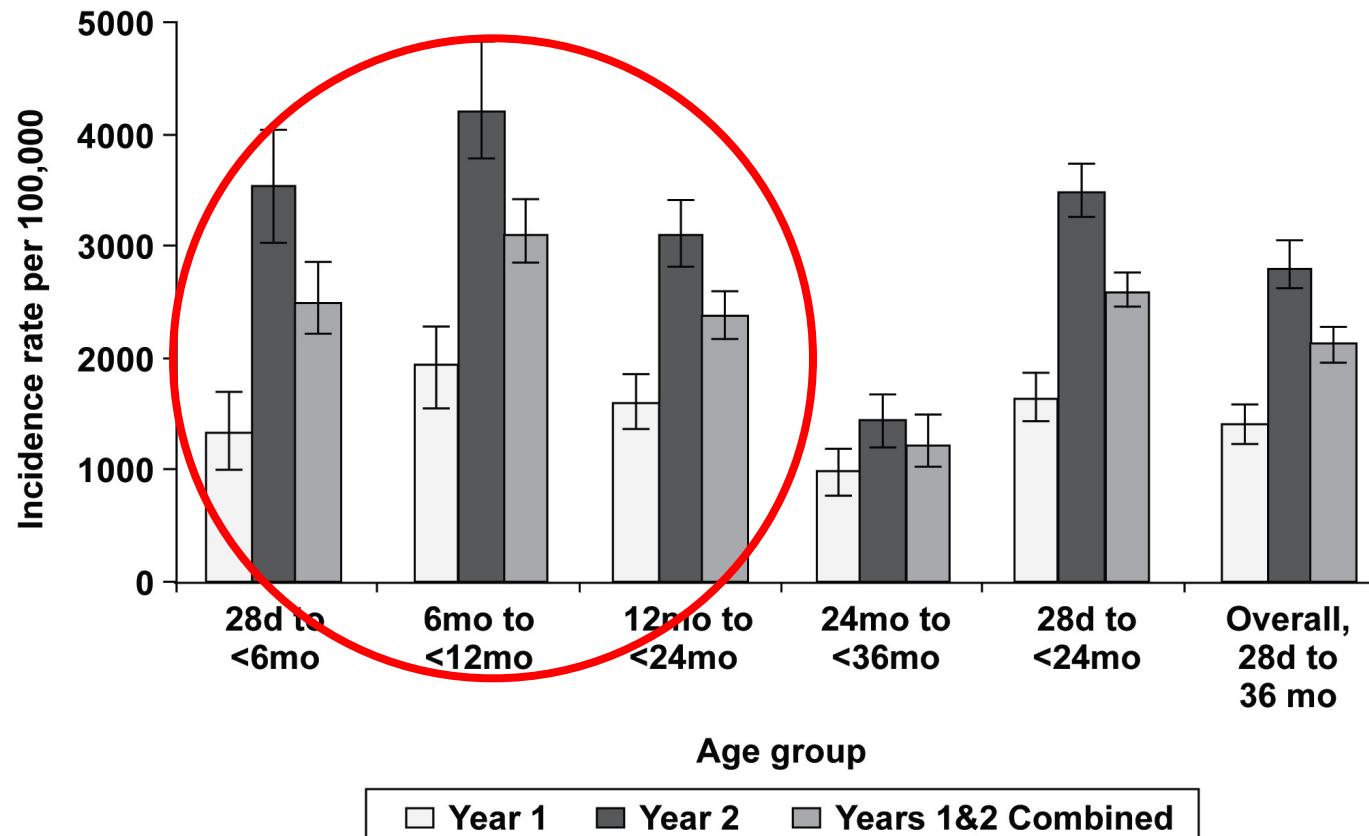


95% confidence intervals shown for individual groups

Benavides JA et al. Presented at the Sixth International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, June 8-12 , 2008

Benavides JA et al. Presented at the 13th Latin American Congress of Pediatric Infectious Diseases, Guayaquil, Ecuador, May12–15 2009.

Incidencia de Neumonía Documentada por Rayos-X



95% confidence intervals shown for individual groups

Benavides JA et al. Presented at the Sixth International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD), Reykjavik, Iceland, June 8-12 , 2008

Benavides JA et al. Presented at the 13th Latin American Congress of Pediatric Infectious Diseases, Guayaquil, Ecuador, May12–15 2009.

Estudio LEAP – Colombia Distribución de Serotipos

Serotype Distribution of Invasive Disease Isolates in LEAP Study - Colombia				
Serotypes	Year 1		Year 2	
	<u>Isolates</u>	%	<u>Isolates</u>	%
14	11	45.8	21	55.3
6B	3	12.5	3	7.9
19F	3	12.5	3	7.9
1	2	8.3	1	2.6
4	1	4.2	1	2.6
5	1	4.2	1	2.6
8	1	4.2	-	-
19A	1	4.2	2	5.3
23F	1	4.2	-	-
3	-	-	1	2.6
13	-	-	1	2.6
15A	-	-	1	2.6
18A	-	-	1	2.6
18C	-	-	1	2.6
No serotyping	-	-	1	2.6

Prevenir: Vacuna Conjugada Neumocócica Heptavalente

Prevenir* CRM 197	4	6B	9V	14	18C	19F	23F
-----------------------------	---	----	----	----	-----	-----	-----

- **Estos serotipos causan ~45% de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños en Colombia.**
- **Contiene una proteína transportadora, CRM₁₉₇ con más de 20 años de experiencia**
- **Prevenir se aprobó en el 2000, basado en eficacia comprobada y más de 300 millones de dosis han sido distribuidas con efectividad y seguridad comprobada**
- **Prevenir está disponible en más de 98 países, y es parte del programa universal de inmunizaciones en 60 países¹**



**¿Qué ha logrado PCV 7 antes y después
de la introducción en los calendarios
nacionales de inmunizaciones?**

Eficacia vs. Efectividad

- **Eficacia: FUNCIONA?**
 - ▶ Resultados obtenidos en ensayos clínicos
- **Efectividad: FUNCIONA PARA LA GENTE?**
 - ▶ Resultados obtenidos cuando la vacuna es usada en la población

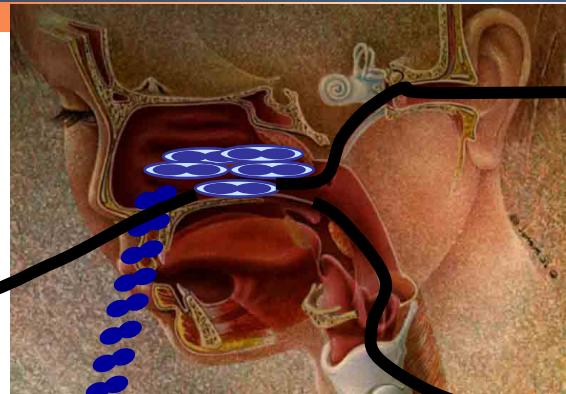
Enfermedad Neumococica

Que debemos evaluar para medir impacto?

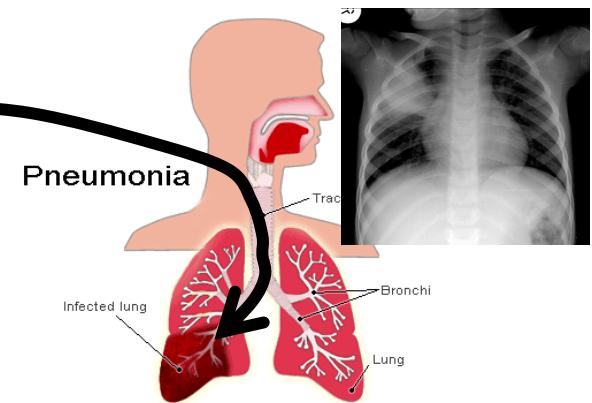
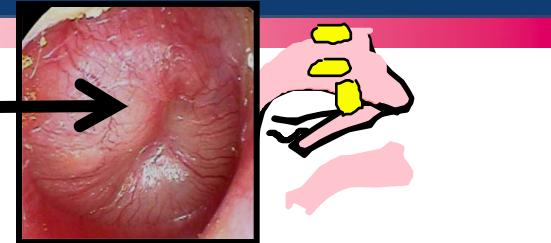


Infecciones Invasivas

- Sepsis
- Meningitis
- Neumonia Bacteriémica



Portación y diseminación



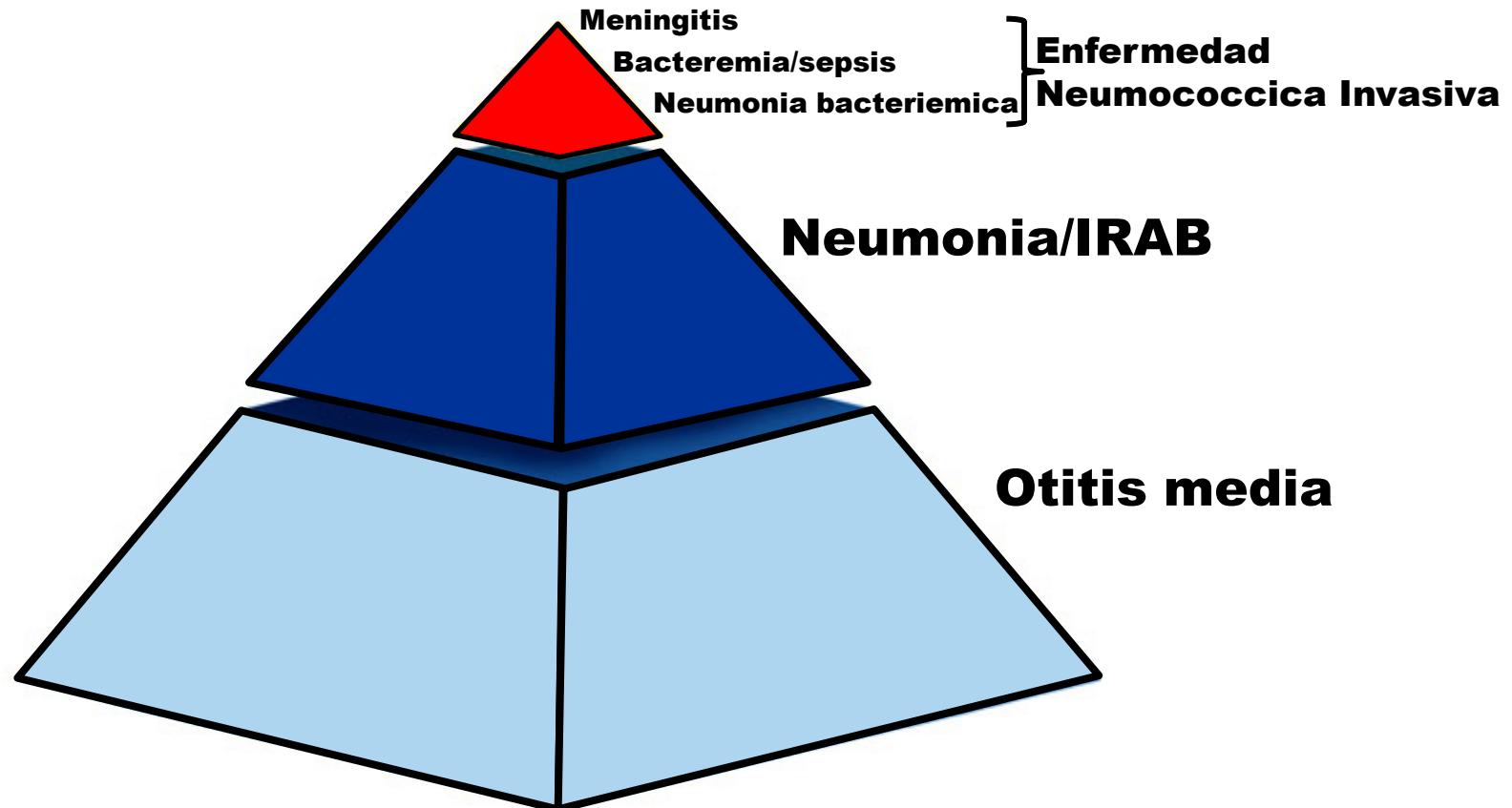
Infecciones de Mucosa

- otitis media
- sinusitis
- conjuntivitis
- neumonia

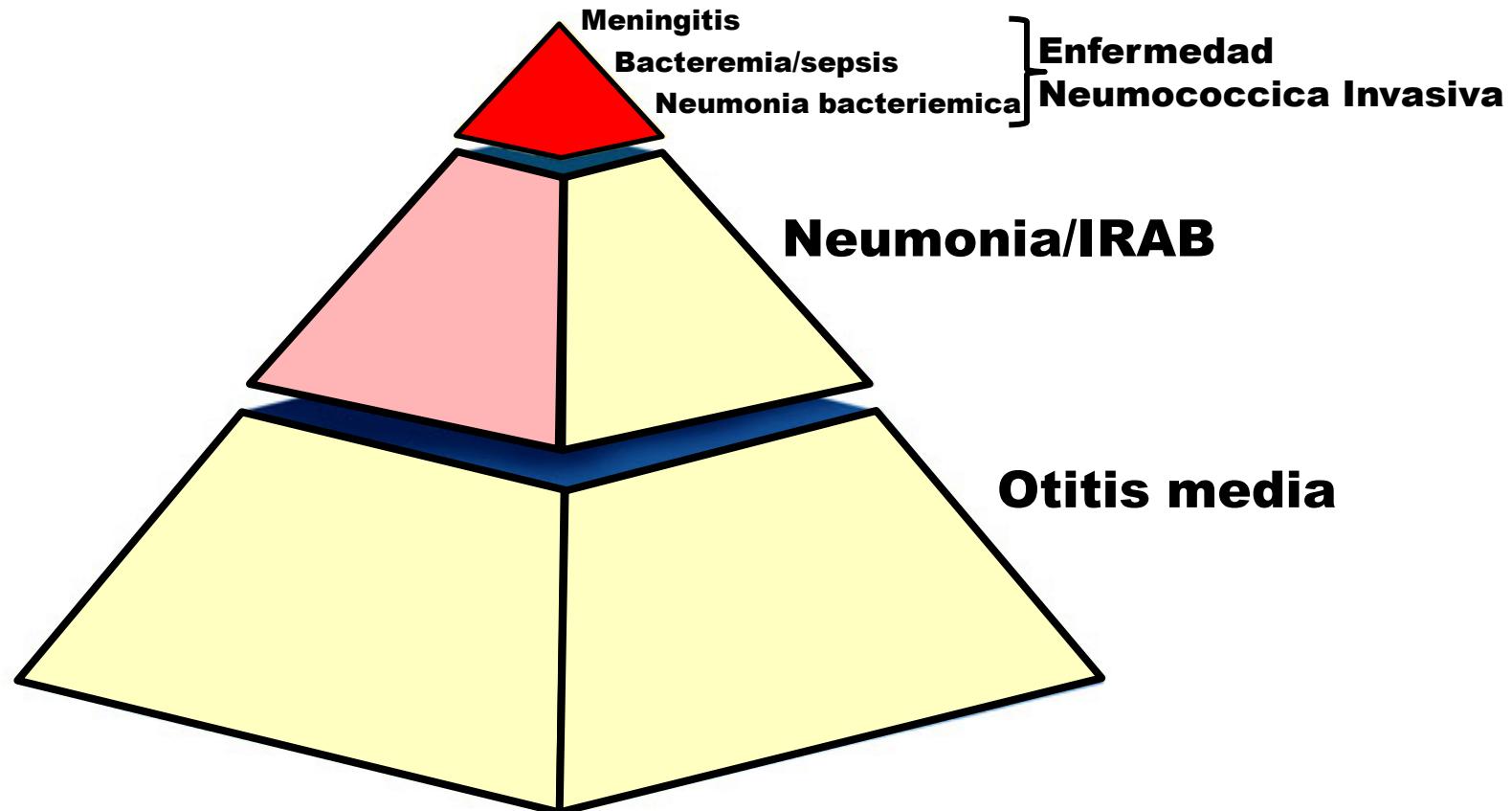
Resistencia antibiotica



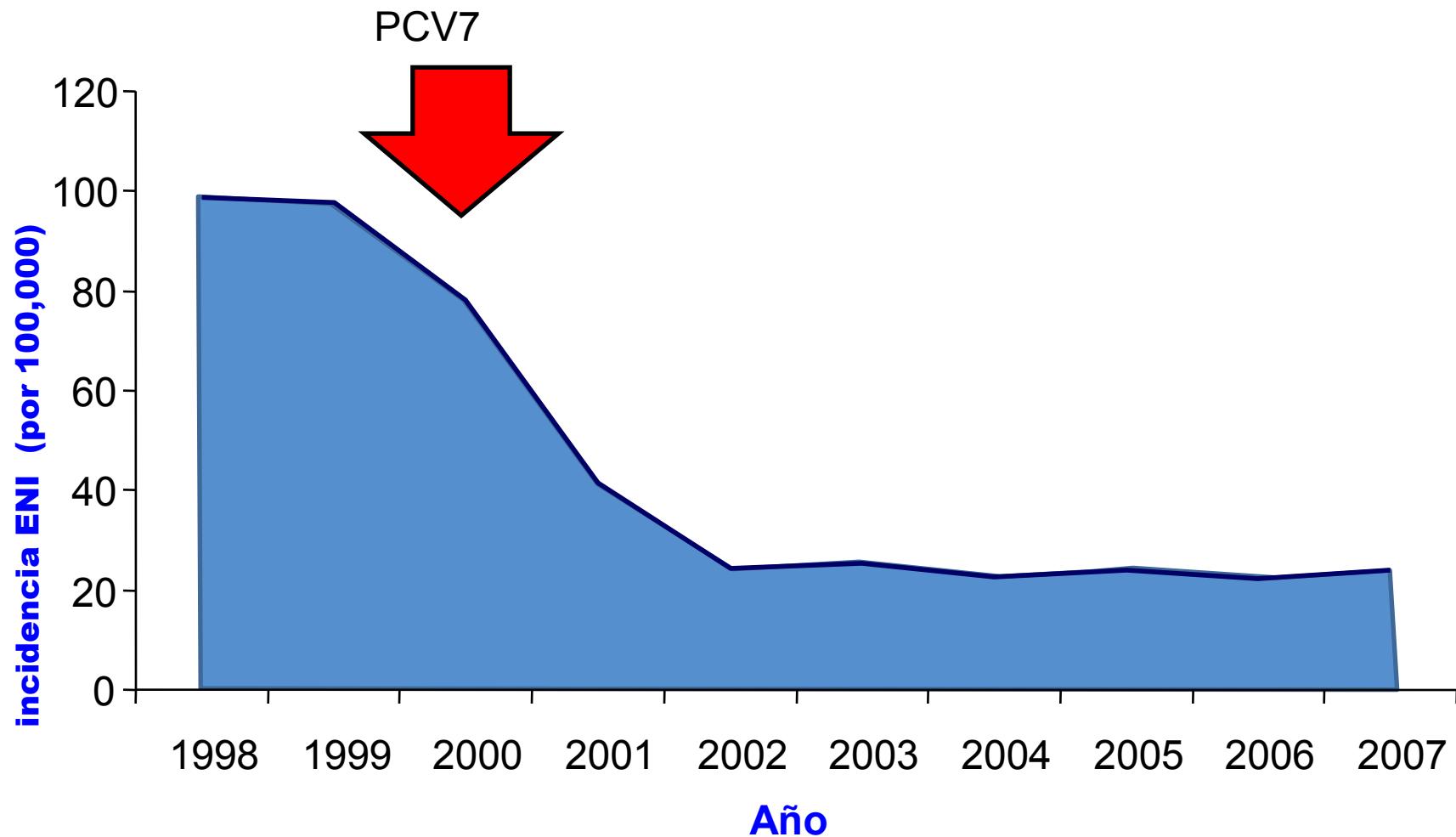
Enfermedad Neumococcica en niños



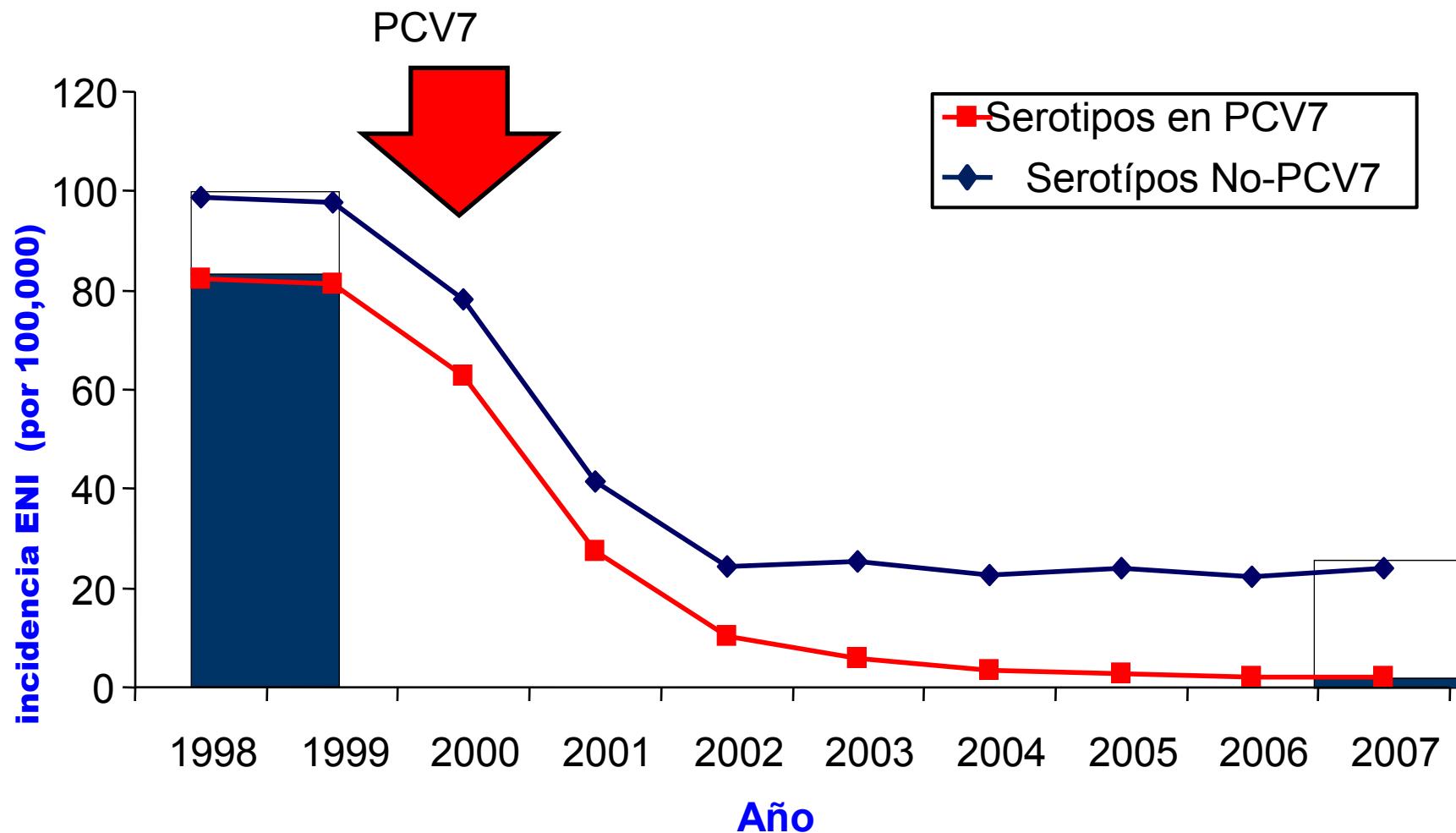
Enfermedad Neumococcica en niños



Tasas de Enfermedad Neumococcica invasiva (ENI) Niños <5 años, USA, 1998-2007

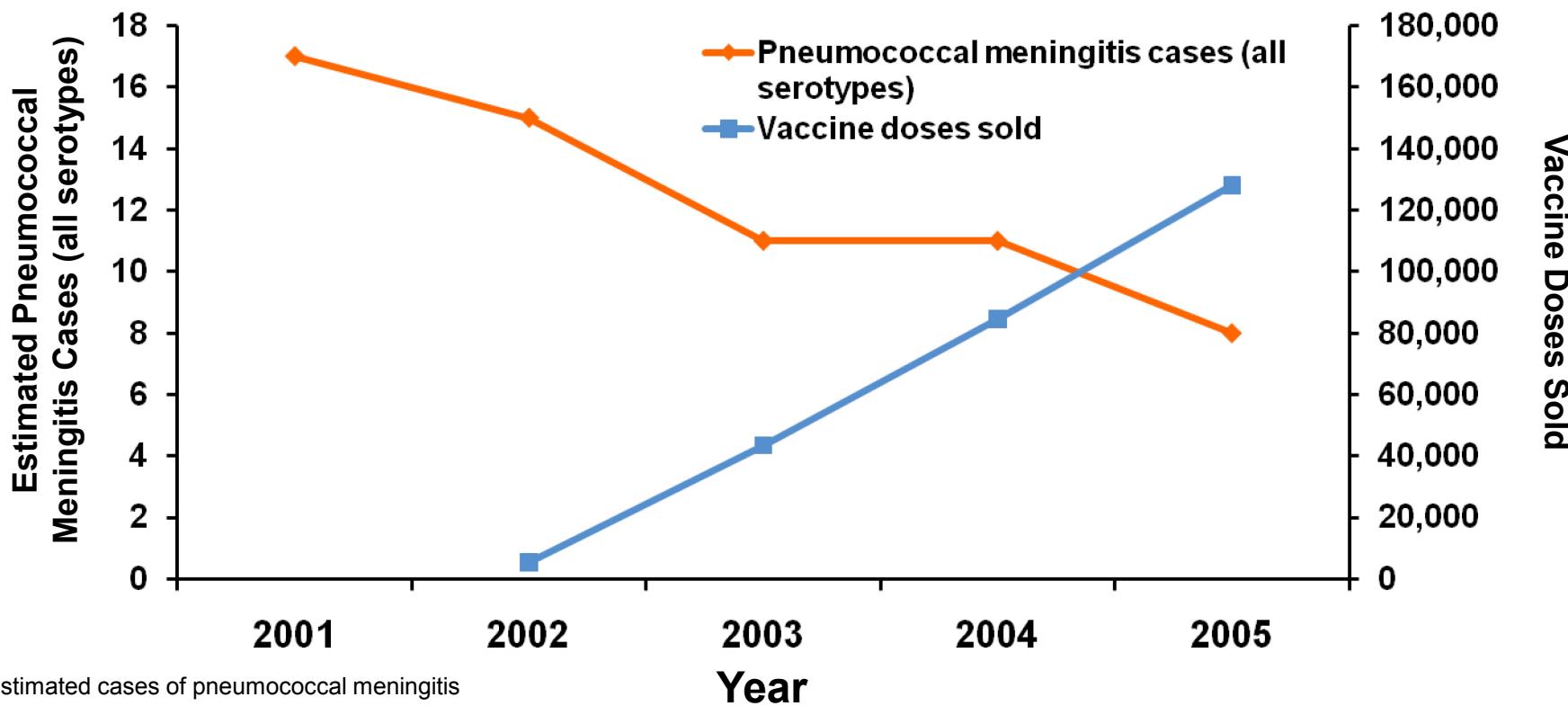


Tasas de Enfermedad Neumococcica invasiva (ENI) Niños <5 años, USA, 1998-2007



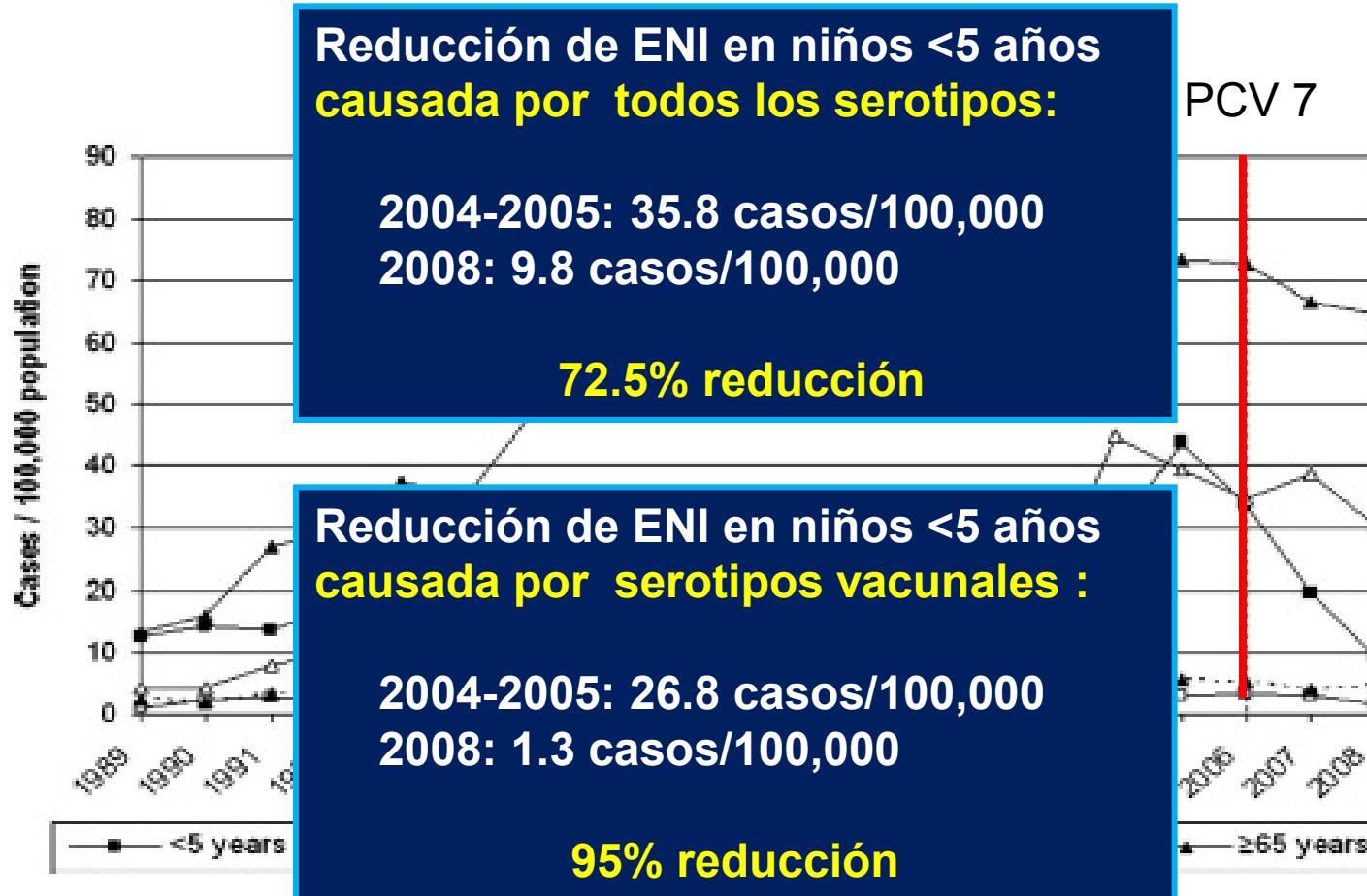
Efectividad de PCV7

Meningitis neumococica (Francia)



Adapted from Dubos F, et al. *Arch Dis Child*. 2007;92:1009-1012.

PCV7: 2+1 (3, 5 + 12) ENI en Noruega

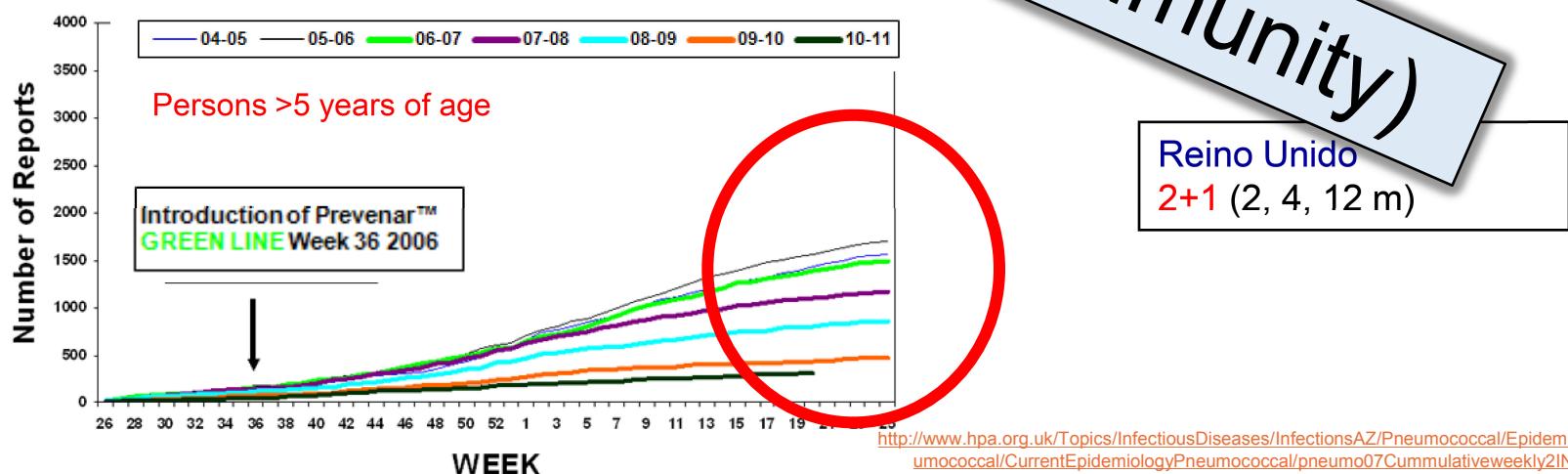
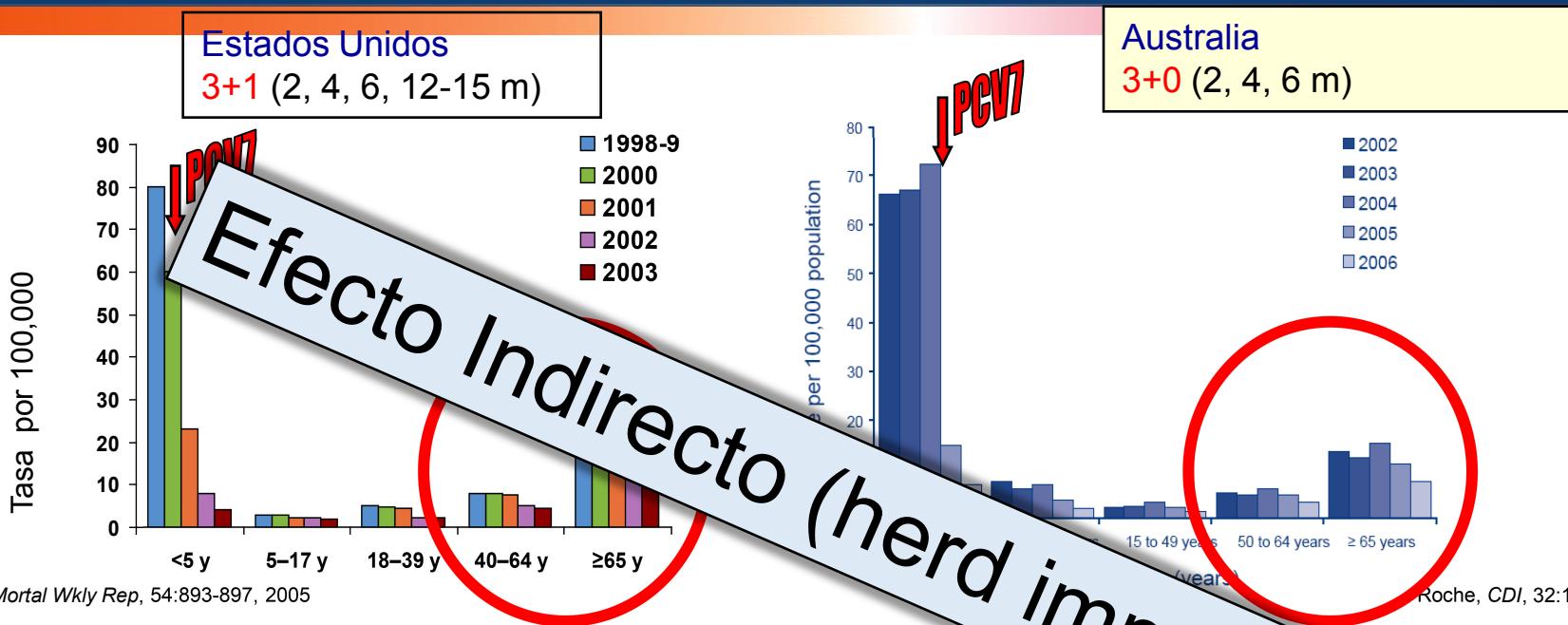




Efectividad > eficacia
Protección indirecta
(herd immunity)
↓
Depende del efecto de PCV
sobre la portación

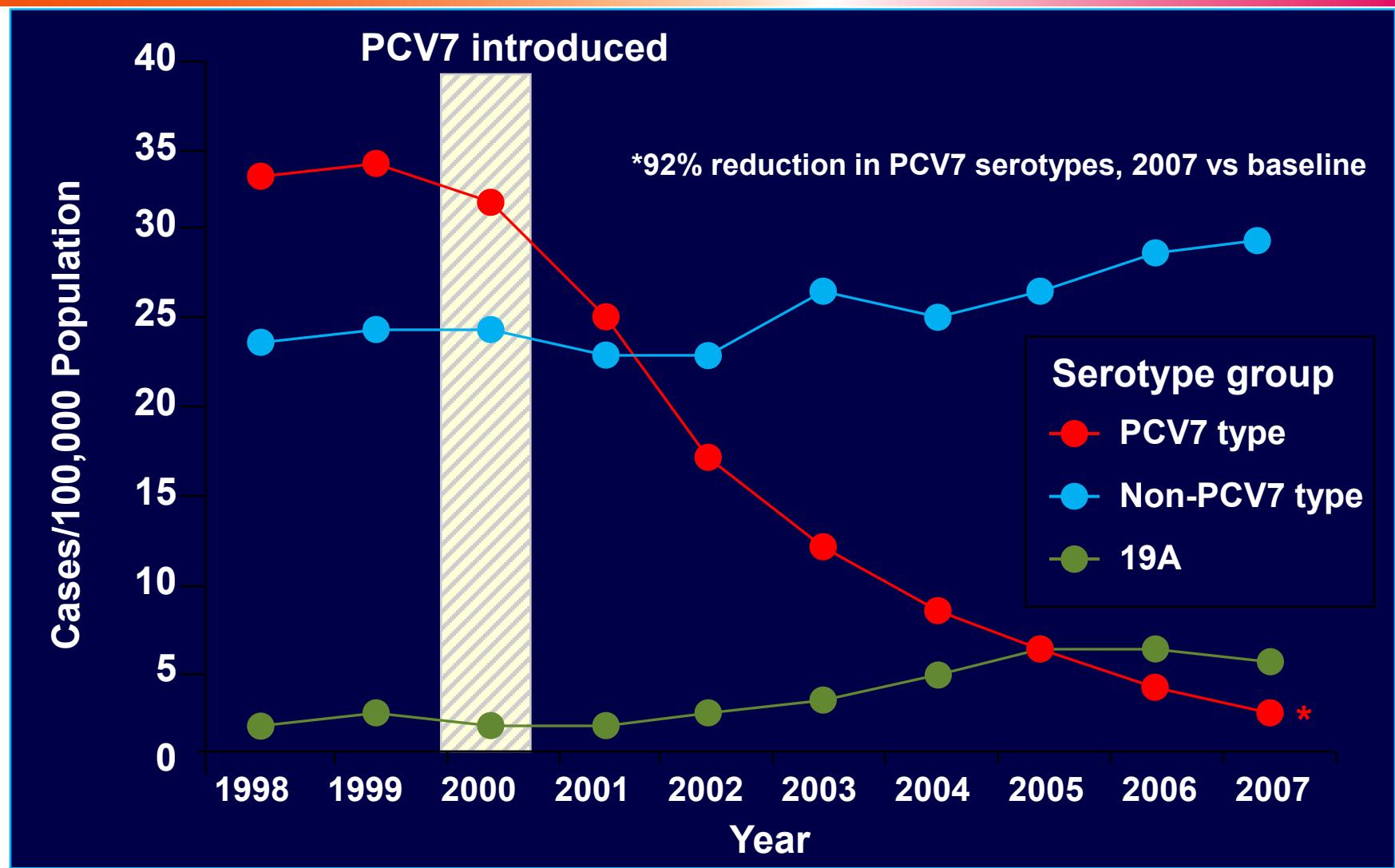


Incidencia de ENI por serotipos incluidos en PCV7 en edades mayores, luego de introducción en programa nacional

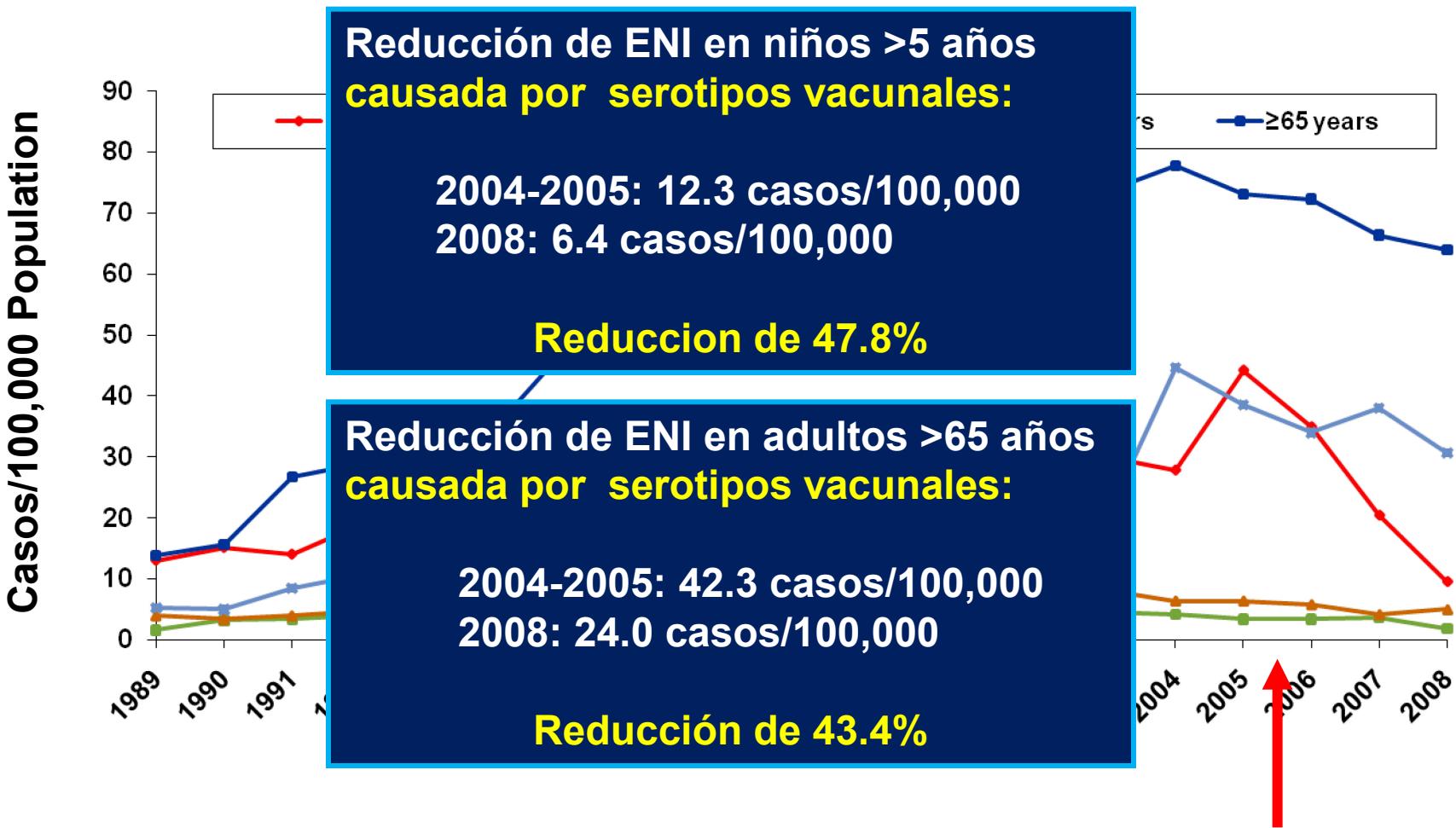




ENI en adultos ≥ 65 años, 1998/99–2007



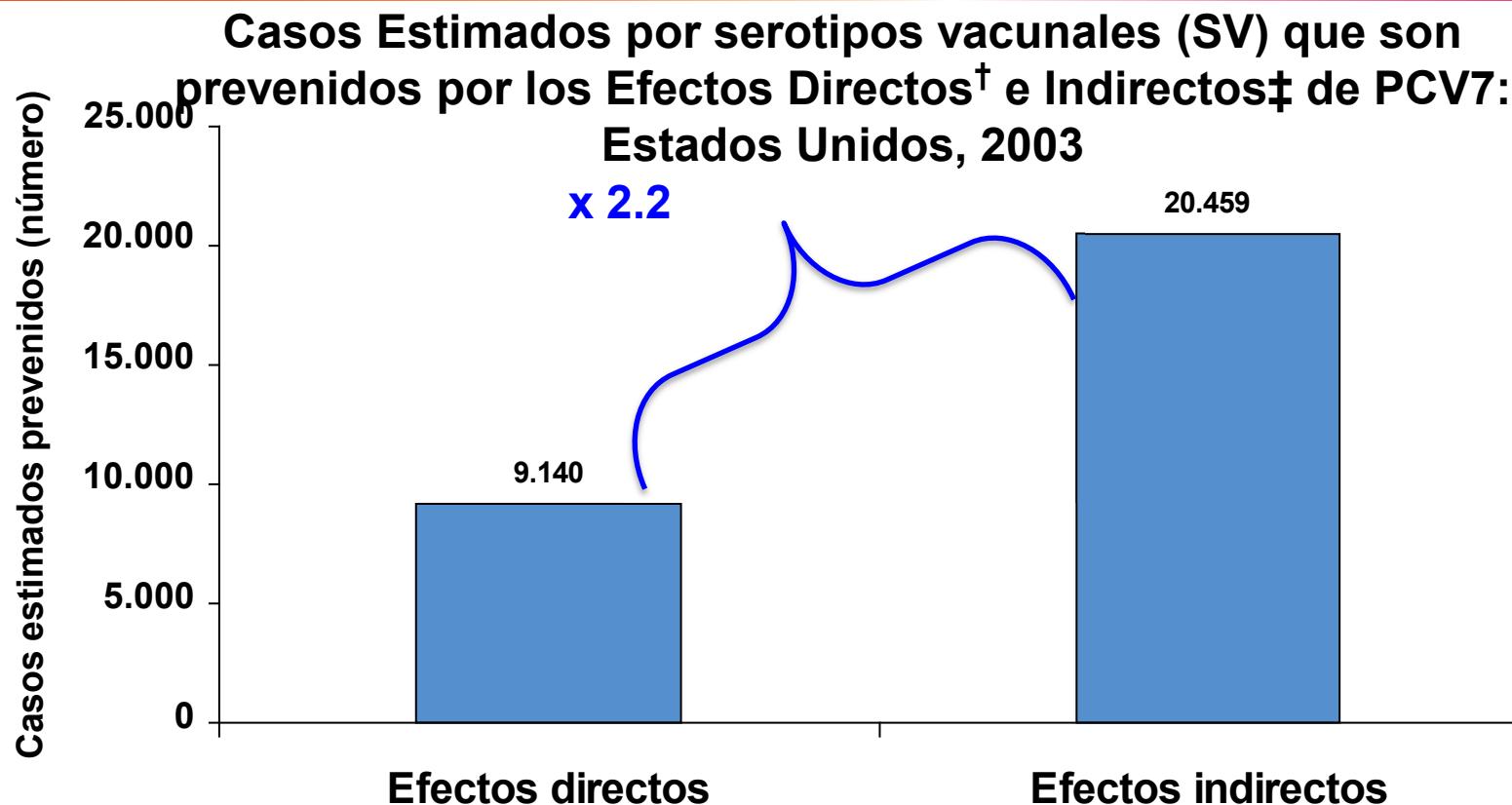
PCV7: 2+1 (3, 5 + 12) Efecto rebaño en Noruega





Efectividad de PCV7*

Efecto Indirecto (Estados Unidos)



El Sistema de Vigilancia de los CDC ha registrado una mayor incidencia de ENI por serotipos no vacunales en niños <5 y en adultos ≥40 años de edad.

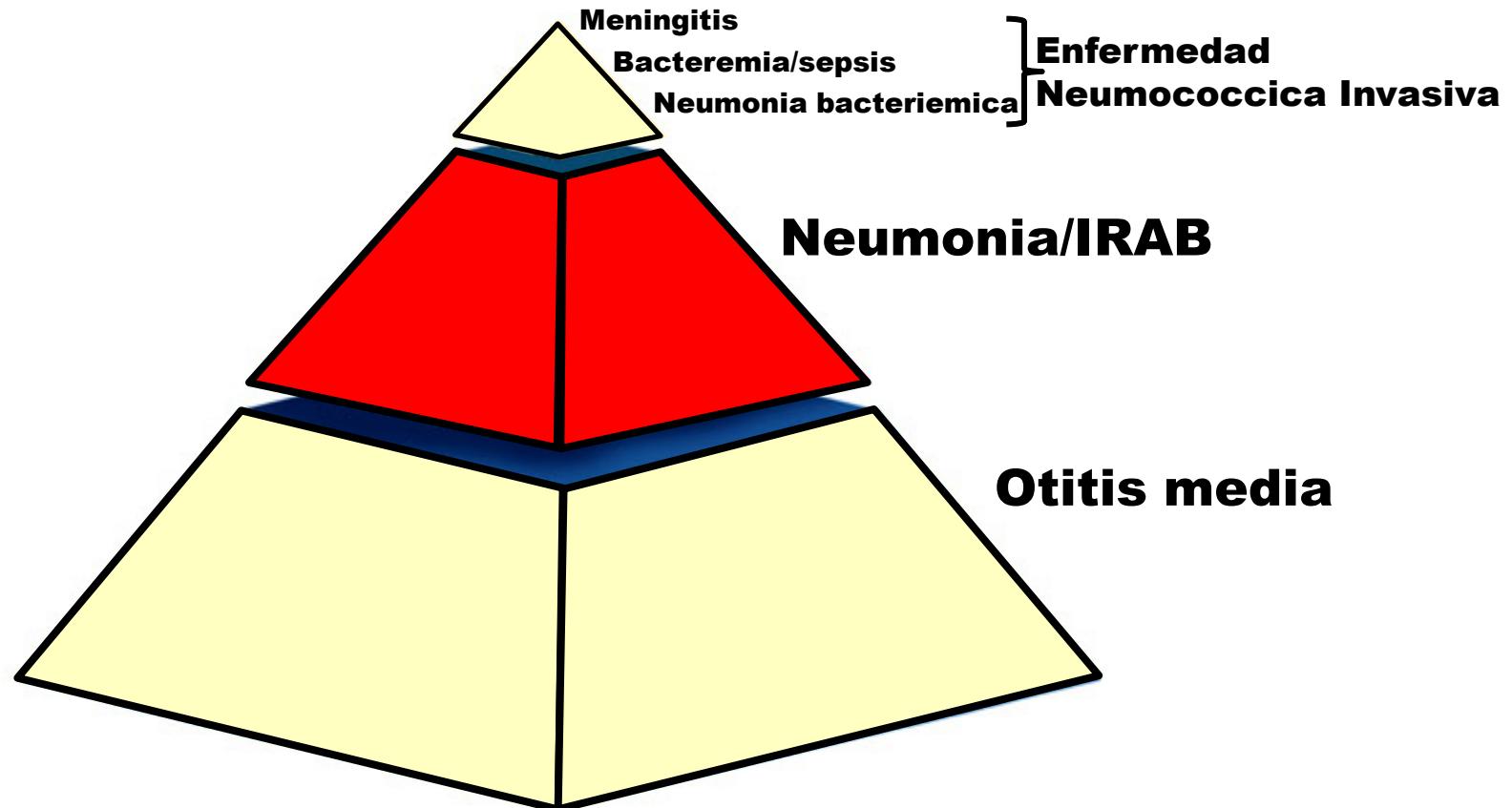
Se desconoce si estos efectos se aplicarían a otras poblaciones.

[†]Casos directos de ENI por SV evitados en 2003 = cantidad promedio de casos de ENI por SV 1998/1999 en niños <5 años de edad x cobertura con PREVENAR 2003 en 3 dosis (68,1%) x efectividad de PREVENAR en la ENI por SV (93,9%)

[‡]Casos indirectos de ENI por SV evitados en 2003 = (cantidad promedio de casos de ENI por SV 1998/1999 combinando todas las edades - cantidad de casos de ENI por SV 2003 combinando todas las edades) - casos directos de ENI por SV 2003 evitados

Nota: El cálculo de los casos indirectos evitados no considera la enfermedad por sustitución

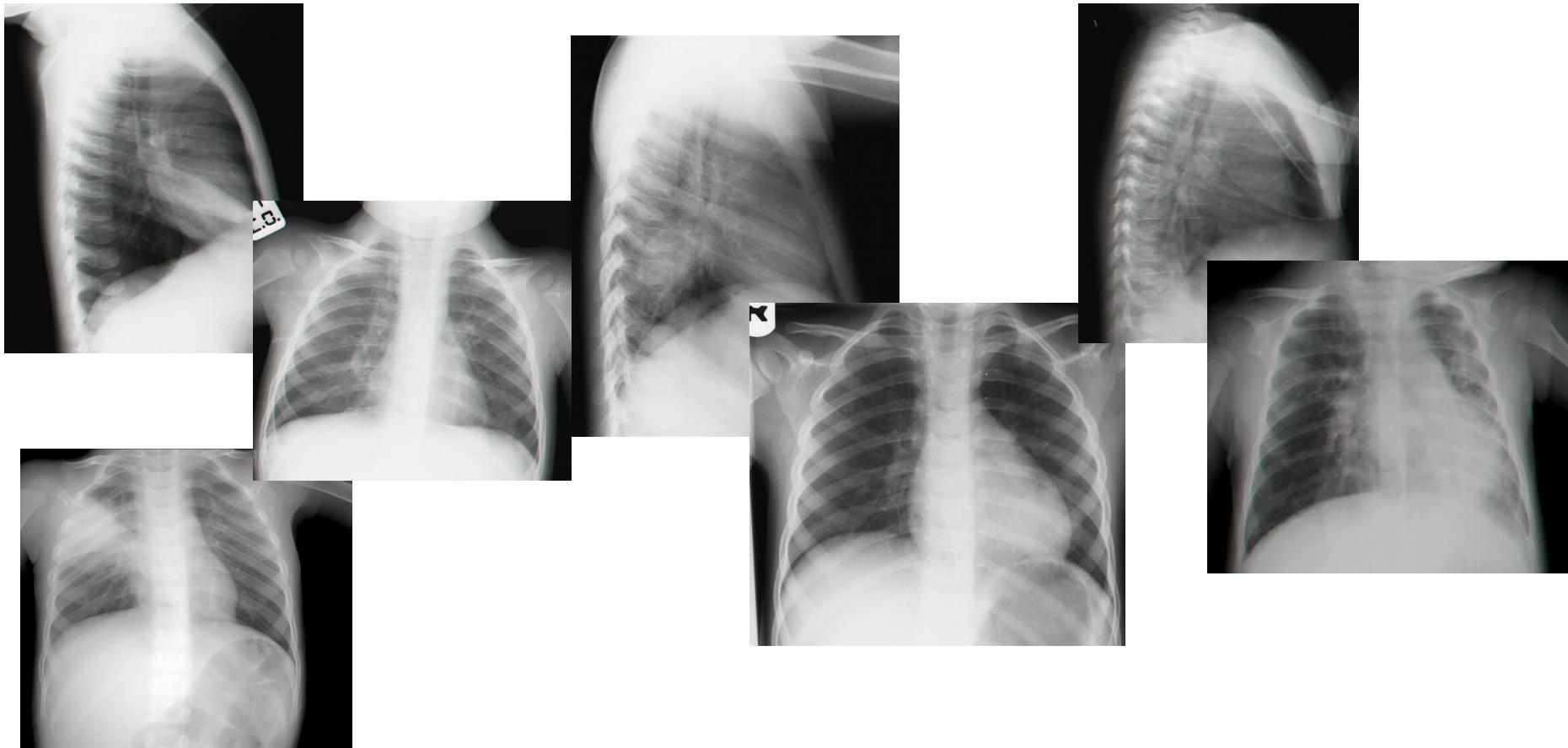
Enfermedad Neumococcica en niños



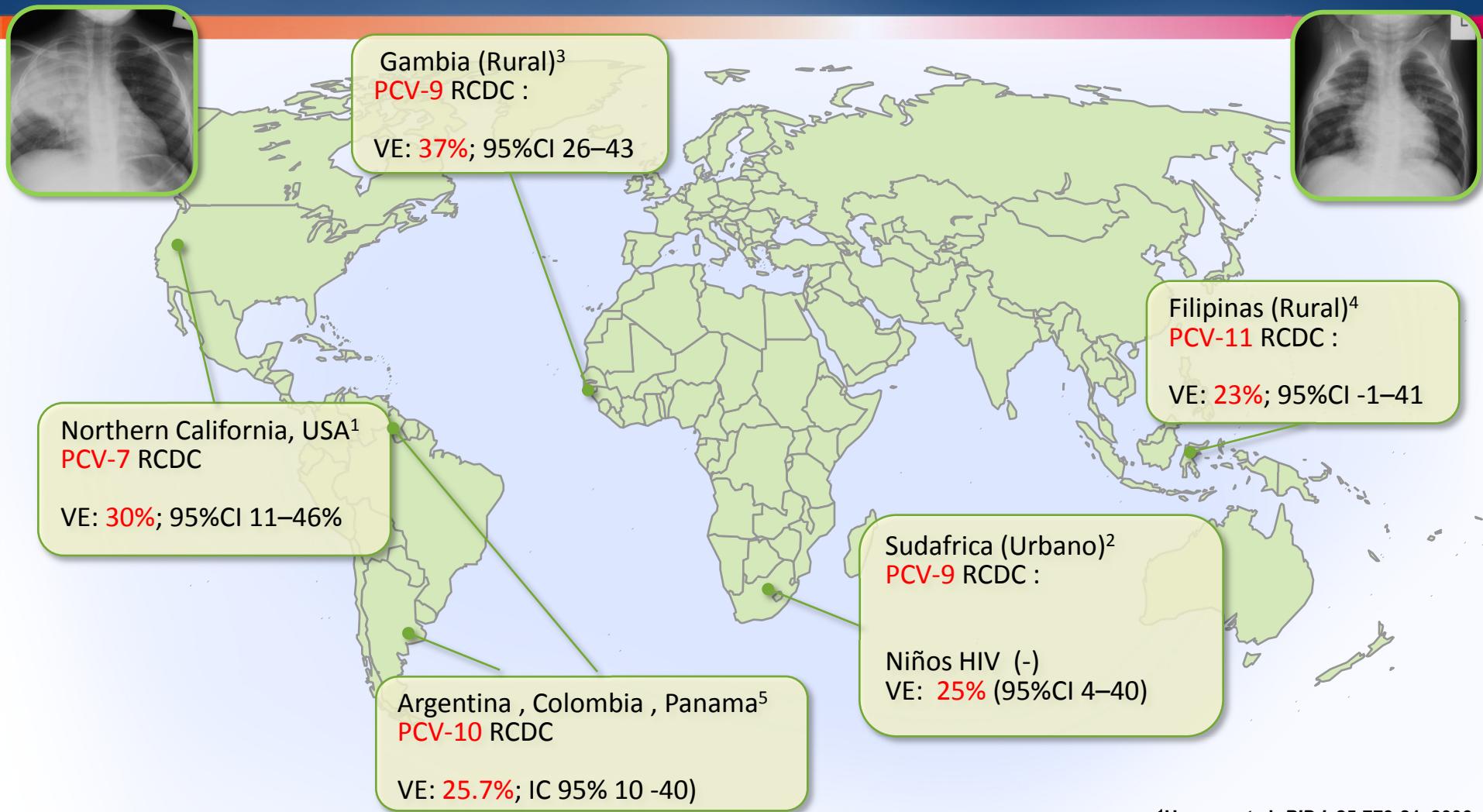


A qué llamamos neumonía
neumococcica?

Definicion de neumonia de OMS (Neumonia Alveolar)



Eficacia de PCVs frente neumonia confirmada radiologicamente

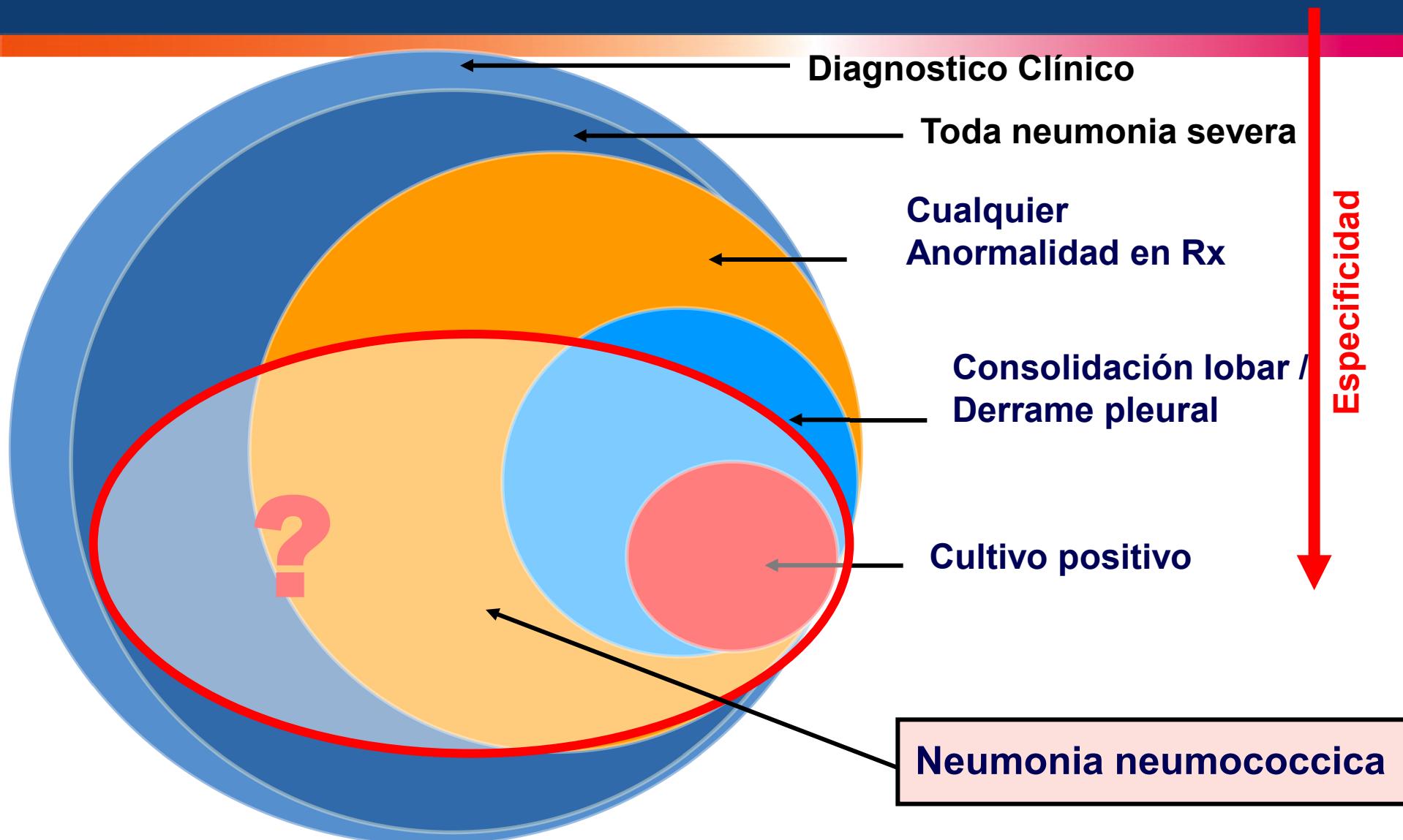


RCDC = randomizado controlad o doble ciego

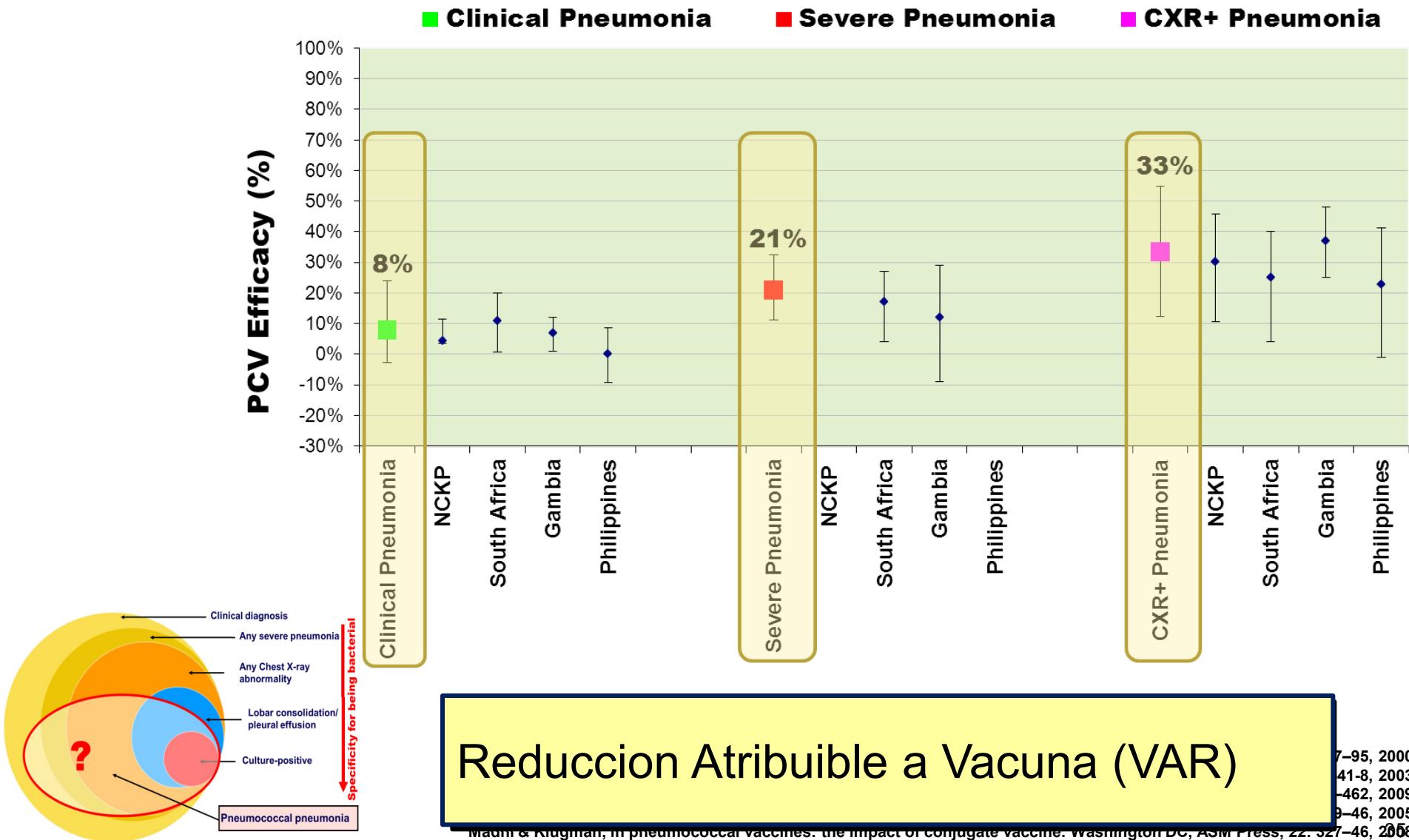
VE = Eficacia de la vacuna

¹Hansen et al, *PIDJ*, 25:779-81, 2006
²Klugman et al, *NEJM*, 349:1341-8, 2003
³Cutts et al, *Lancet*, 365:1139-46,2005
⁴Lucero et al, *PIDJ* 2, 455-462,2009
⁵Tregnaghi MW et al. Presented at the Sociedad Latinoamericana de Infectologia Pediátrica (SLIPE), May 26-28, Punta Cana, Dominican Republic

Definiciones de Neumonia Bacteriana

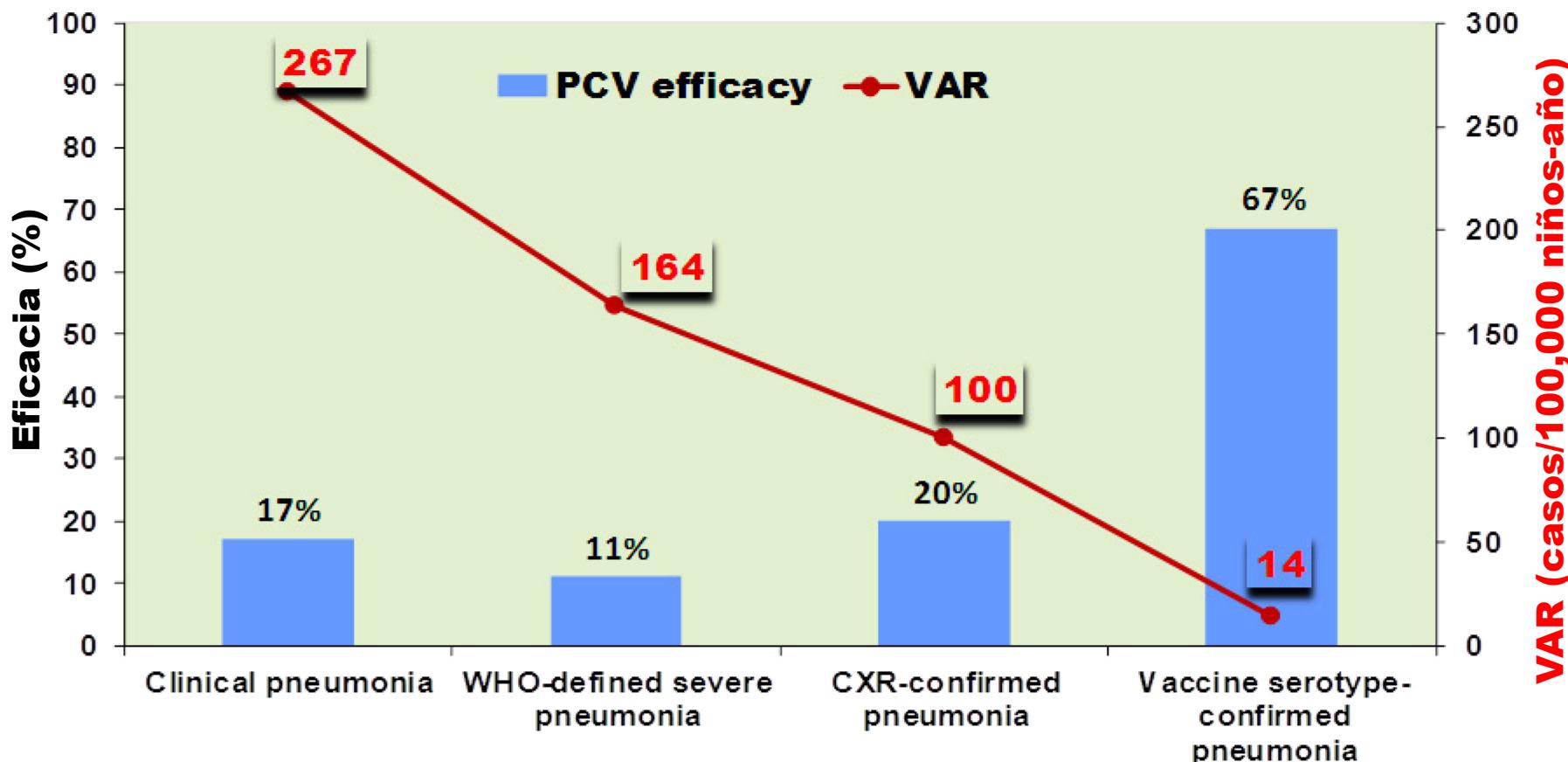


Meta-analisis de Eficacia de PCV7, PCV9 y PCV11 para prevenir neumonia



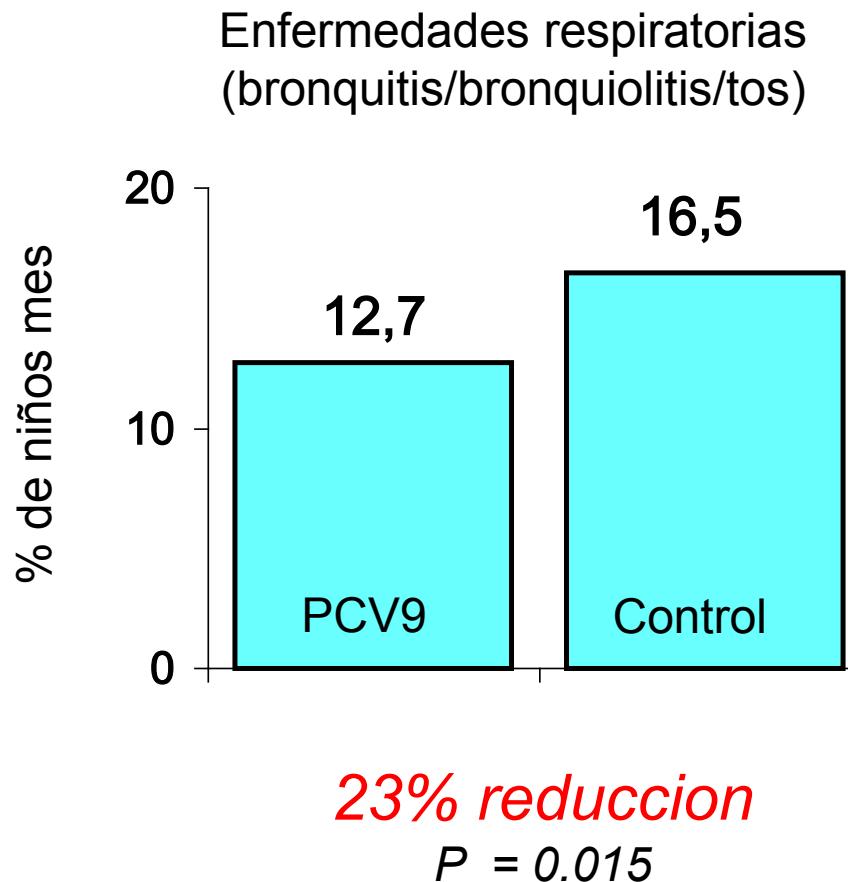


Relacion inversa entre Eficacia y Reducción atribuible a vacuna (VAR) para PCV 9 en niños HIV (-) Sudáfrica



19 casos de “ neumonía clínica” y 7 casos de neumonía confirmada con Rx prevenidos por cada episodio de neumonía con cultivo positivo evitada

Reducción sobre enfermedades respiratoria baja no neumonia en niños que asisten a jardines maternales (15 - 35 Meses)



Eficacia PCV 9 frente a hospitalizaciones por neumonias virales en niños

Virus	PCV	Placebo	Eficacia	IC 95%	p value
Influenza A/B	31	56	45	14-64	0.01
PIV1-3	24	43	44	8-66	0.02
hMPV	26	62	58	34-73	0.001
RSV	90	115	22	-3-41	0.08

- >1/3 de los niños hospitalizados con neumonía y aislamiento viral tenían co infección por neumococo
- Inmunomodulación virus-bacteria?

Eficacia demostrada por PCV 7 en estudios clinicos previos a la introduccion en los programas nacionales de inmunizacion

**Neumonia
Alveolar**

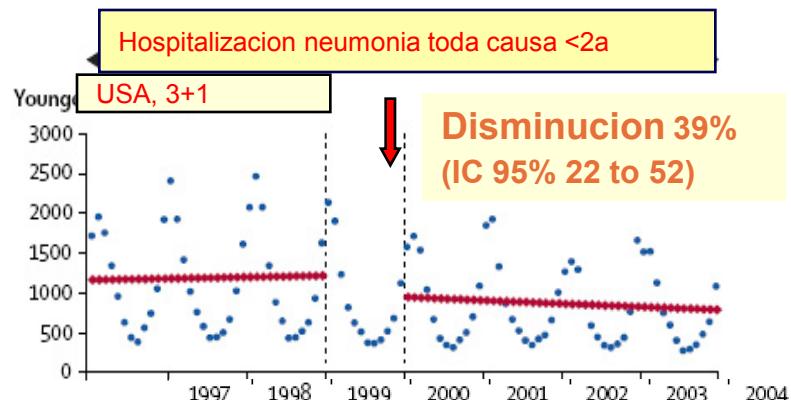
**Neumonia
Severa**

**Toda neumonia
clinica
(incluyendo viral)**

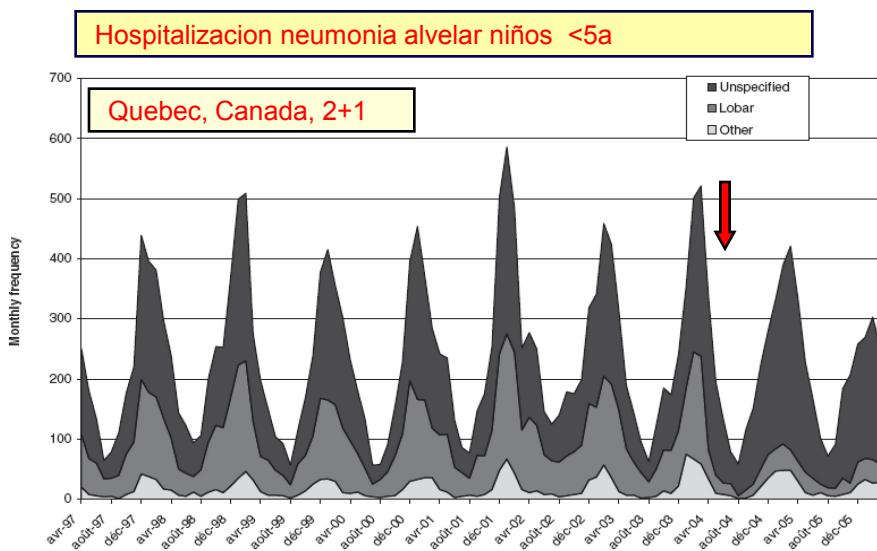
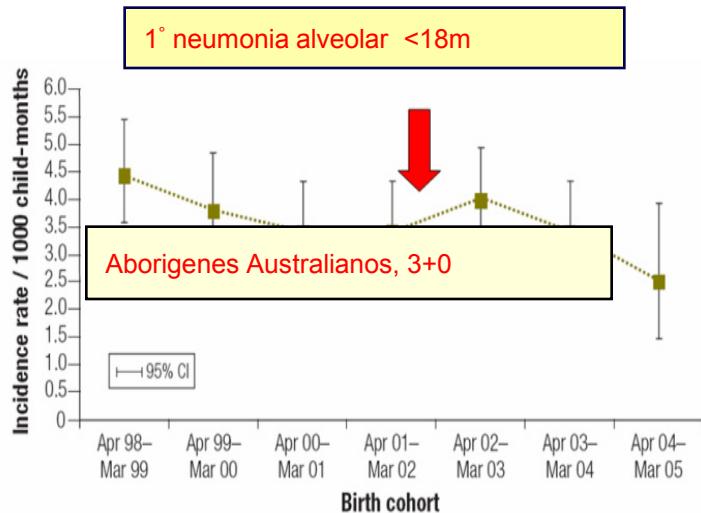
**Neumonia “viral”
+ otras IRAB**

POST INTRODUCCION DE PCV7 EN LOS PROGRAMAS NACIONALES DE INMUNIZACION

Neumonia Post PCV7 en Niños

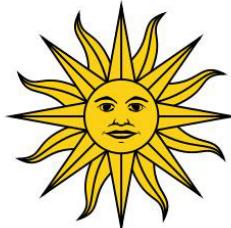


Grijalva et al, *Lancet*, 369;1179-86, 2007



De Wals P et al, *Pediatr Infect Dis J*, 27:963-8, 2008

Claves para el Éxito del Esquema 2+1



- Programa de nivelación (catch-up)
- Programa para obtener altos niveles de cobertura vacunal
- Programa de vigilancia epidemiológica

Incidencia de Neumonías (por 10.000 egresos) <2 Años, Uruguay

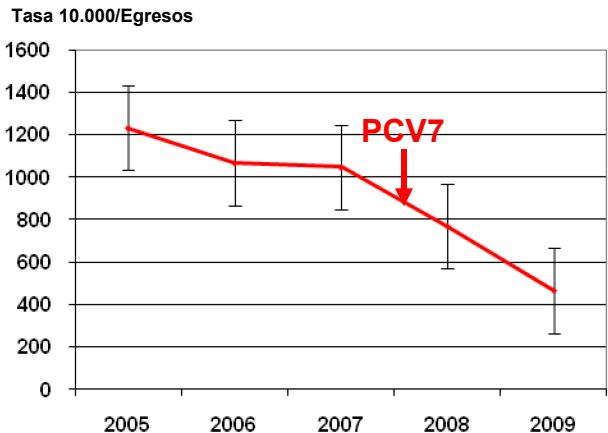
	2005-2007 Pre PCV7	2009 Post PCV7	% Reducción 2005-7 vs. 2009
Neumonía bacteriana*	1115,7 (1054-1178)	464,9 (425-508)	-58,1‡
Neumonía neumocócica†	68,6 (54.6-85)	34,5 (25-47)	-50,8‡
Neumonía neumocócica serotipos PCV7	35,8 (26-47.4)	4,9 (1.8-11)	-86,2‡
Empiema neumocócico	37,8 (27.7-49.7)	69 (55-88)	-35,0‡

*Diagnóstico clínico y radiológico (neumonía con consolidación); †Aislamiento de *S. pneumoniae* de sangre y/o líquido pleural;

‡Reducción estadísticamente significativa, $P<0.05$.

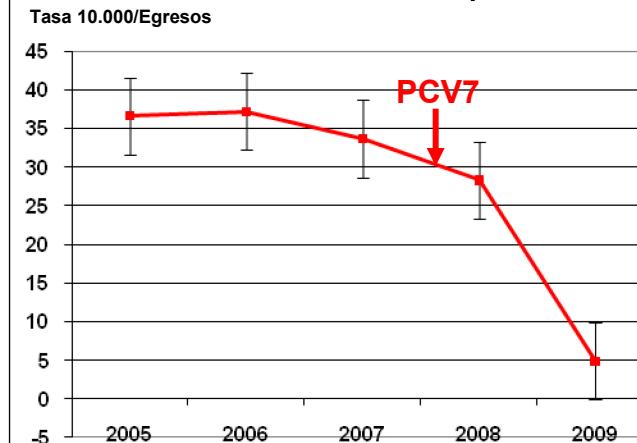
Tasas por 10.000 Egresos en Niños <2 Años. HP-CHPR 2005–2009

Neumonía adquirida en la comunidad



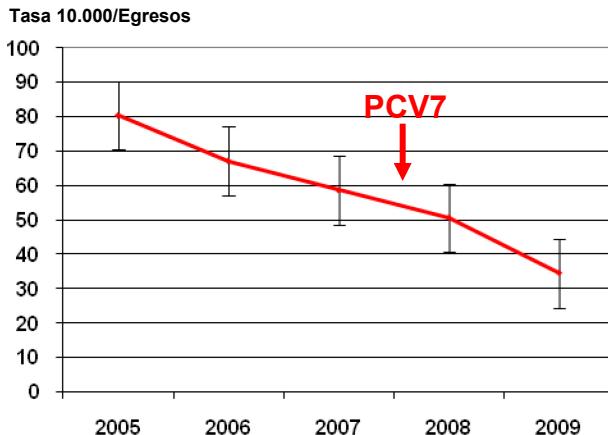
- 58.1%

N N serotipos PCV7



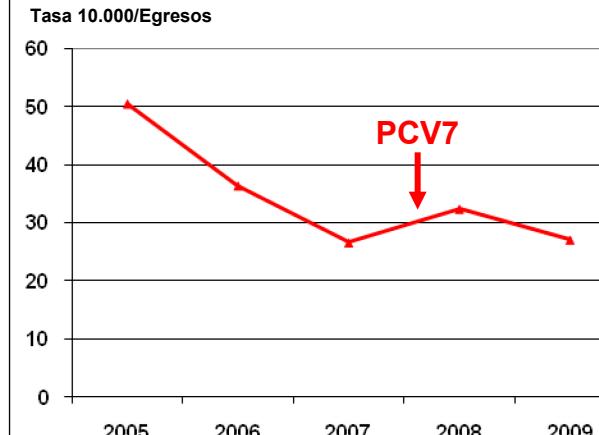
- 86.2%

Neumonía neumocócica



- 50.8%

Empiema neumocócico

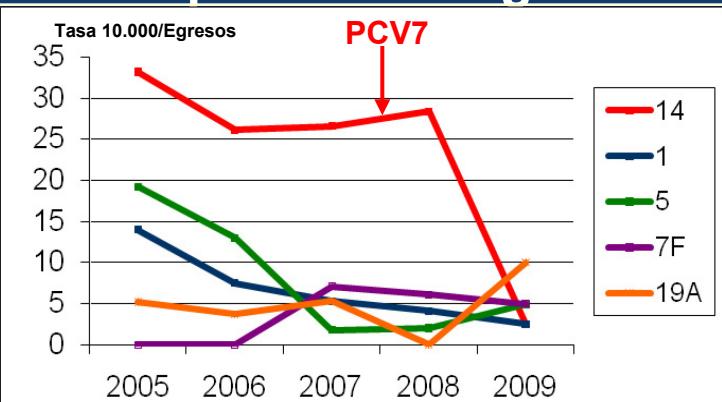


- 35.0%

Neumonía Neumocócica Serotipos 14, 1, 5, 19A y 7F

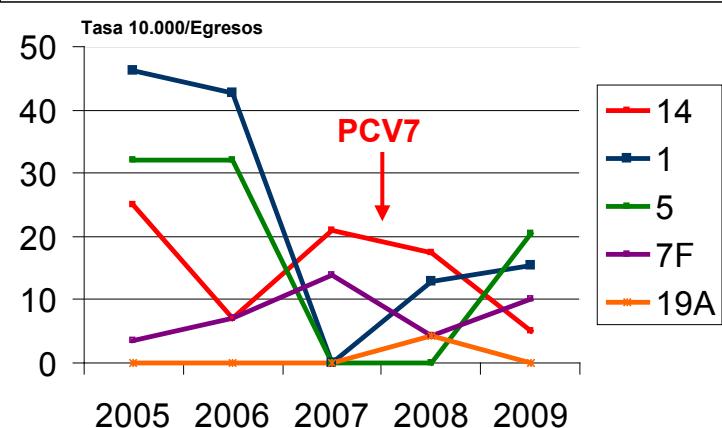
Tasa por 10.000 Egresos

<2 años

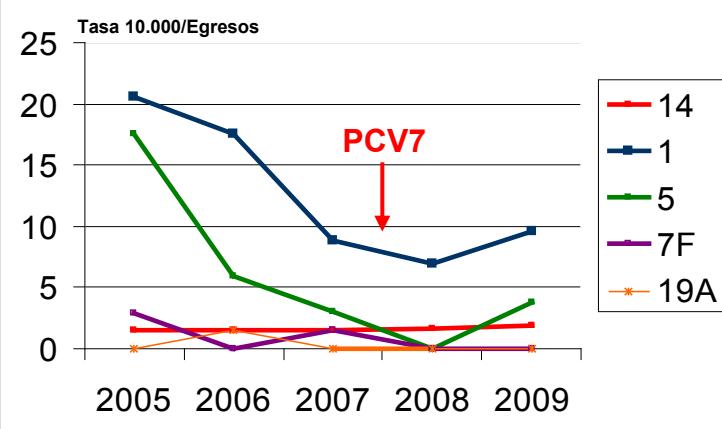


Serotipo 14 porcentaje reducción
- 91.2% P<.05

2 a 4 años



≥5 años



Tasas de hospitalizaciones por neumonía de todas causas y otras IRAB no neumonias en niños <2 años y entre 2–4 años antes y después de PCV7 — Nationwide Inpatient Sample, USA, 1997– 1999, 2005 y 2006

Syndrome/Age group	1997–1999		2005		2006		Rate ratio 2006 vs. 1997–1999	
	Average annualized rate	(95% CI) [†]	Rate	(95% CI)	Rate	(95% CI)	Rate ratio	(95% CI)
All-cause pneumonia								
<2 yrs	12.5	(11.8–13.3)	9.1	(8.1–10.3)	8.1	(7.5–8.9)	0.7	(0.6–0.7)
2–4 yrs	4.1	(3.8–4.3)	4.8	(4.3–5.3)	3.9	(3.5–4.3)	1.0	(0.9–1.1)
Nonpneumonia ARI[§]								
<2 yrs	28.1	(26.4–30.0)	24.6	(21.4–28.3)	21.9	(19.7–24.3)	0.8	(0.7–0.9)
2–4 yrs	5.8	(5.6–6.1)	6.5	(6.1–7.0)	5.6	(5.2–6.0)	1.0	(0.9–1.0)

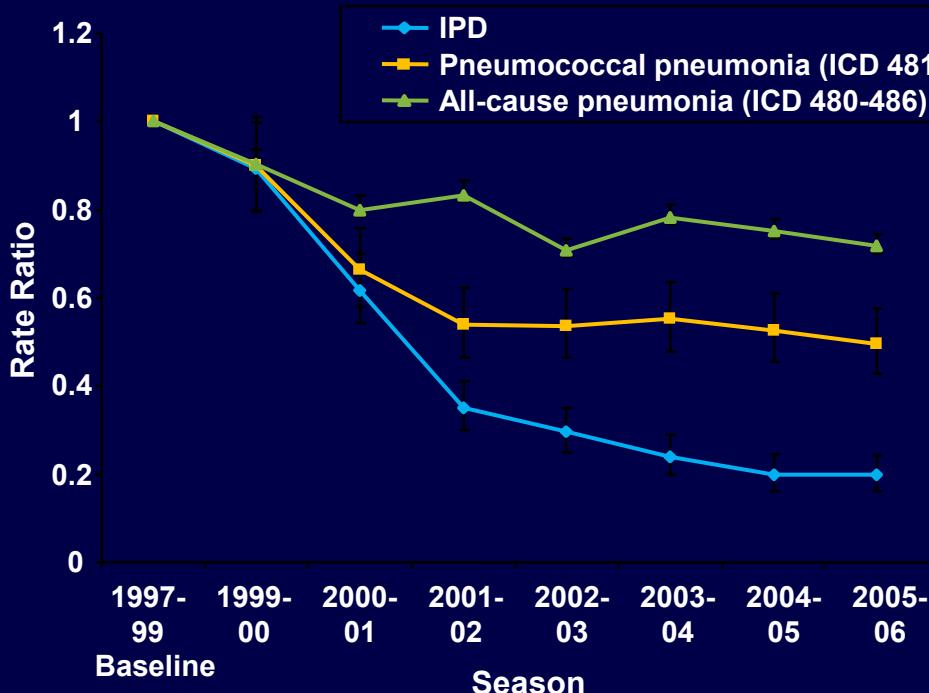
* Per 1,000 population.

† Confidence interval.

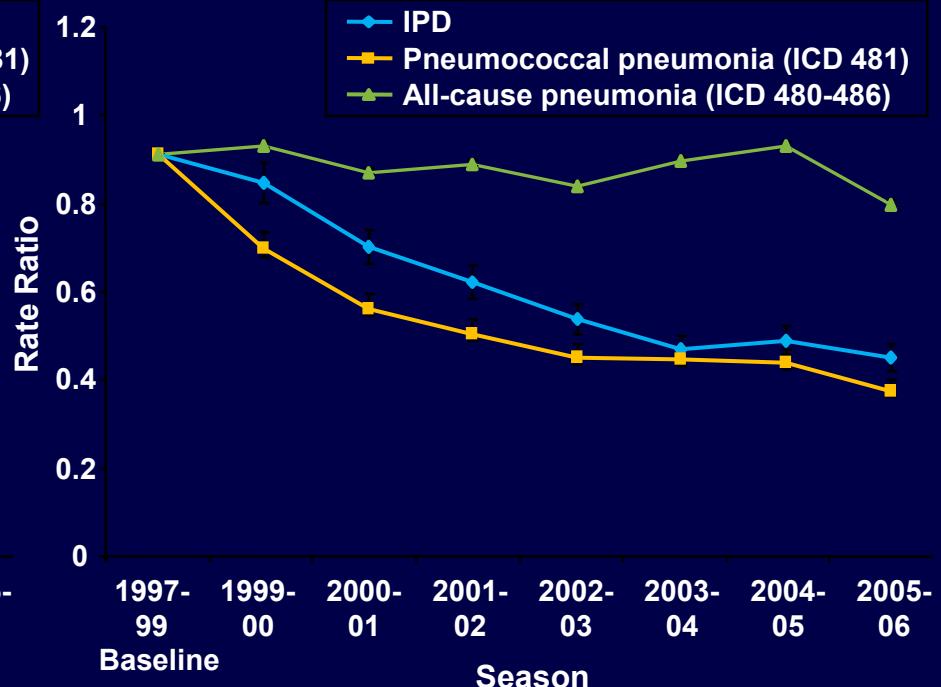
§ Acute respiratory illness.

Estudio Observacional. Impacto PCV7 sobre ENI y neumonía neumococcica

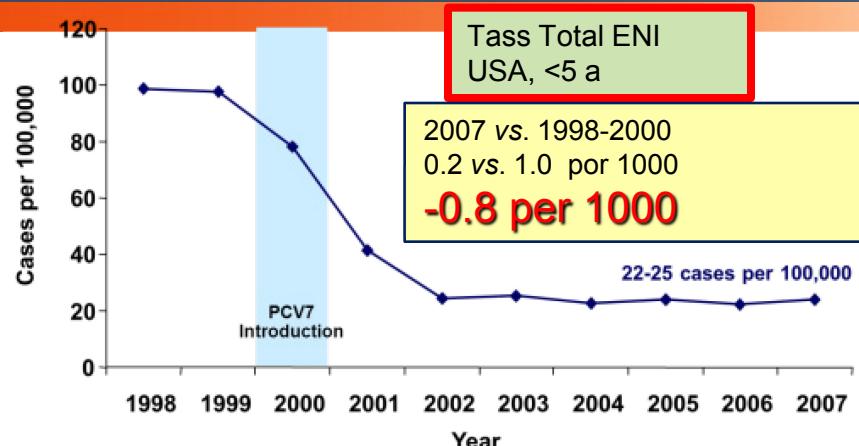
Nilños <2 años



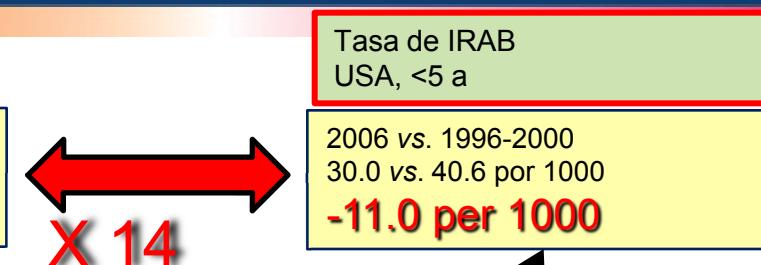
Adultos >65 años



La reducción atribuible a vacuna (VAR) es mayor en enfermedades respiratorias que en ENI, aunque mas difícil de interpretar!!!!



Pilishvili et al, J Infect Dis, 201:32–41, 2010



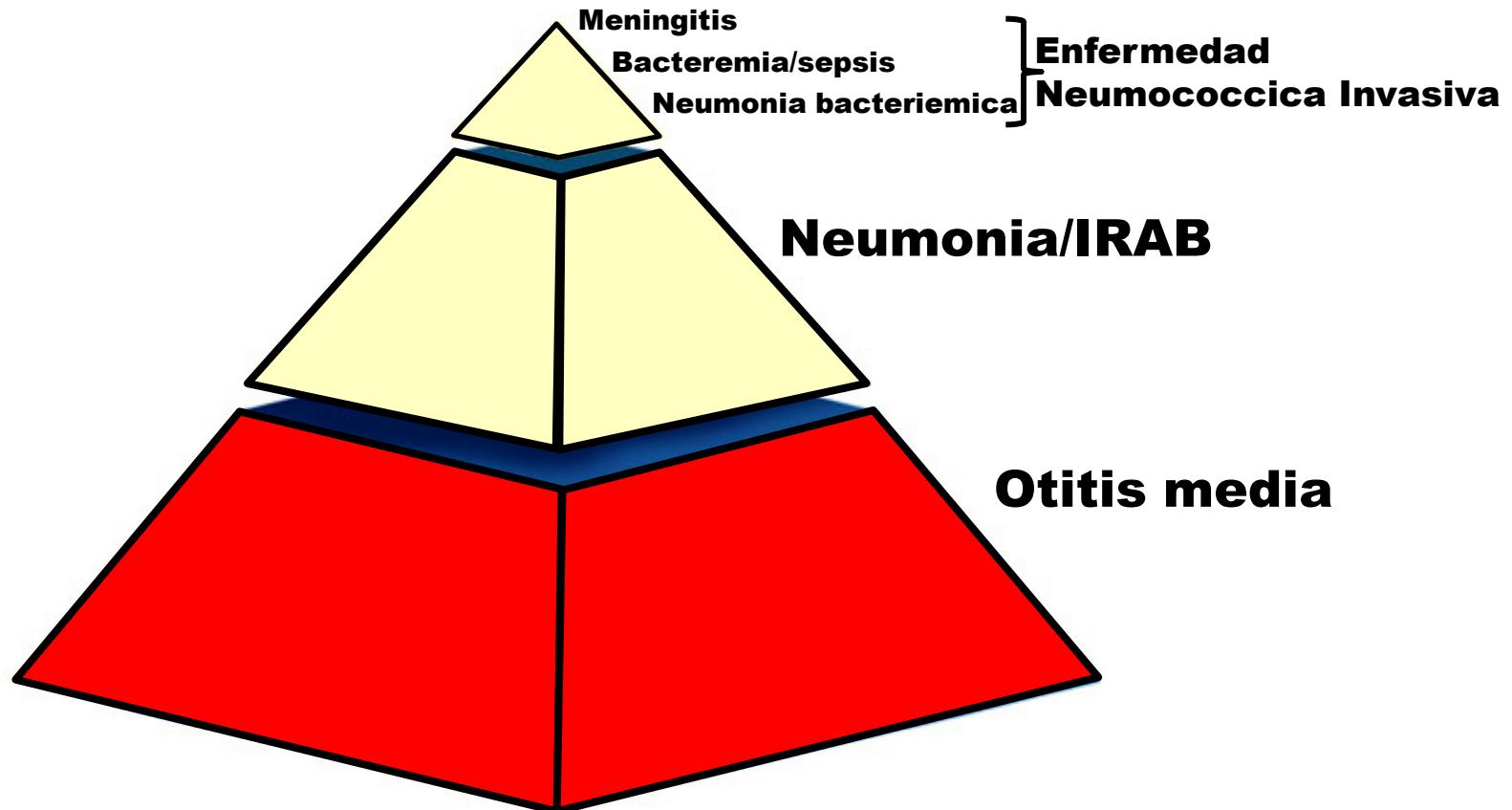
Syndrome/Age group	1997–1999		2005		2006		Rate ratio 2006 vs. 1997–1999	
	Average annualized rate	(95% CI) [†]	Rate	(95% CI)	Rate	(95% CI)	Rate ratio	(95% CI)
All-cause pneumonia								
<2 yrs	12.5	(11.8–13.3)	9.1	(8.1–10.3)	8.1	(7.5–8.9)	0.7	(0.6–0.7)
2–4 yrs	4.1	(3.8–4.3)	4.8	(4.3–5.3)	3.9	(3.5–4.3)	1.0	(0.9–1.1)
Nonpneumonia ARI [§]								
<2 yrs	28.1	(26.4–30.0)	24.6	(21.4–28.3)	21.9	(19.7–24.3)	0.8	(0.7–0.9)
2–4 yrs	5.8	(5.6–6.1)	6.5	(6.1–7.0)	5.6	(5.2–6.0)	1.0	(0.9–1.0)

* Per 1,000 population.

† Confidence interval.

§ Acute respiratory illness.

Enfermedad Neumococcica en niños





Eficacia de PCV7: OMA

Eficacia de PCV7 para diferentes puntos de evaluación: Análisis Por-protocol (PP)

	Finnish Trial ¹ Follow-up ² n=1,662 Edad ≤2 años	NCKP Trial ³ Follow-up ⁴ n=37,868 Edad <2 años
Todos los episodios de OMA	6%	7%
OM A (visitas médicas)	—	9%
Episodios de OM recurrente	16% ¹ 18% ²	R: 9%-23% ³ R: 10%-26% ⁴
Timpanostomia (tube placement)	39% ²	24% ⁴
Todos los episodios de OMA neumococica	34%	—
Todos los episodios de OMA serotipos vacunales	57%	—

PCV7 disminuye significativamente los casos de OMA y sus complicaciones en el seguimiento

1. Eskola J, et al. *N Engl J Med.* 2001;344:403-409.

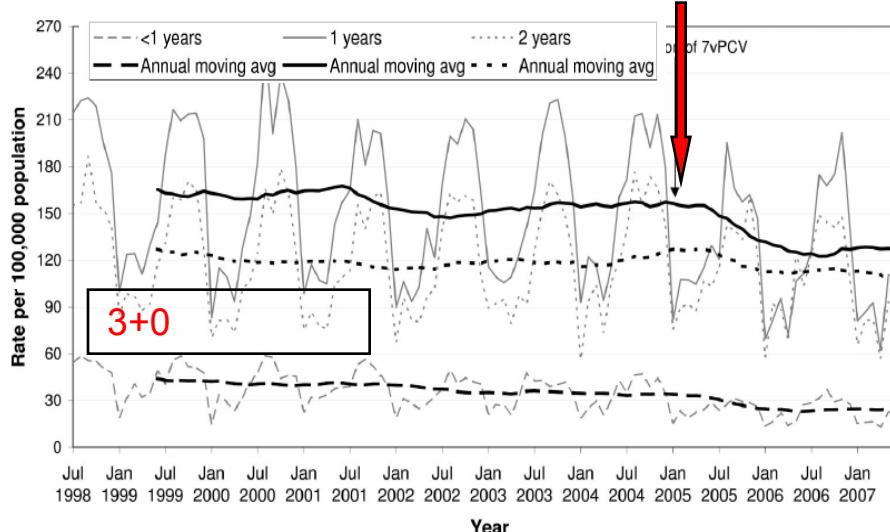
2. Palmu AA, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:732-738.

3. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-195.

4. Fireman B, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22:10-16.

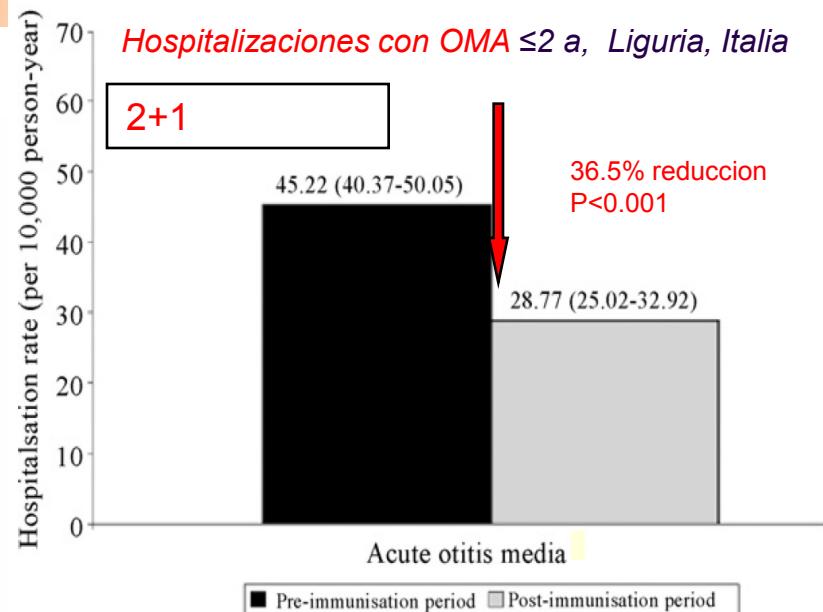
Publicaciones sobre OMA en Paises Desarrollados Post PCV

Miringotomia con tubos de ventilacion, ≤2 a, Australia (no-indigenas)



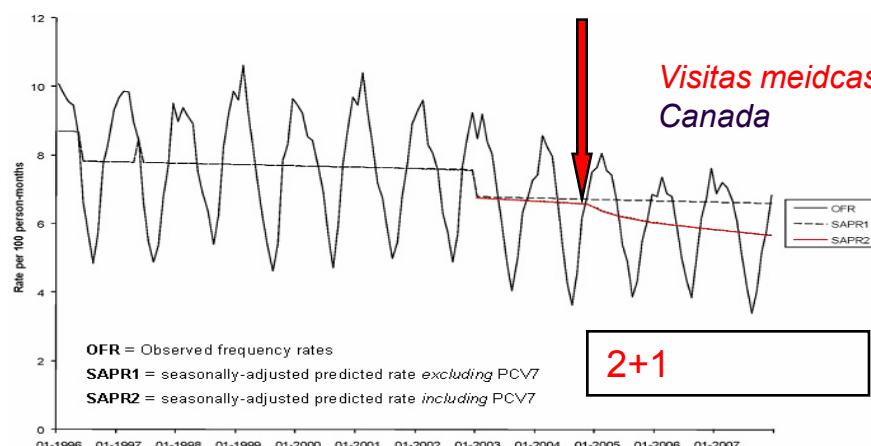
Jardine et al, *Pediatr Infect Dis*, 28:761–765, 2009

Hospitalizaciones con OMA ≤2 a, Liguria, Italia



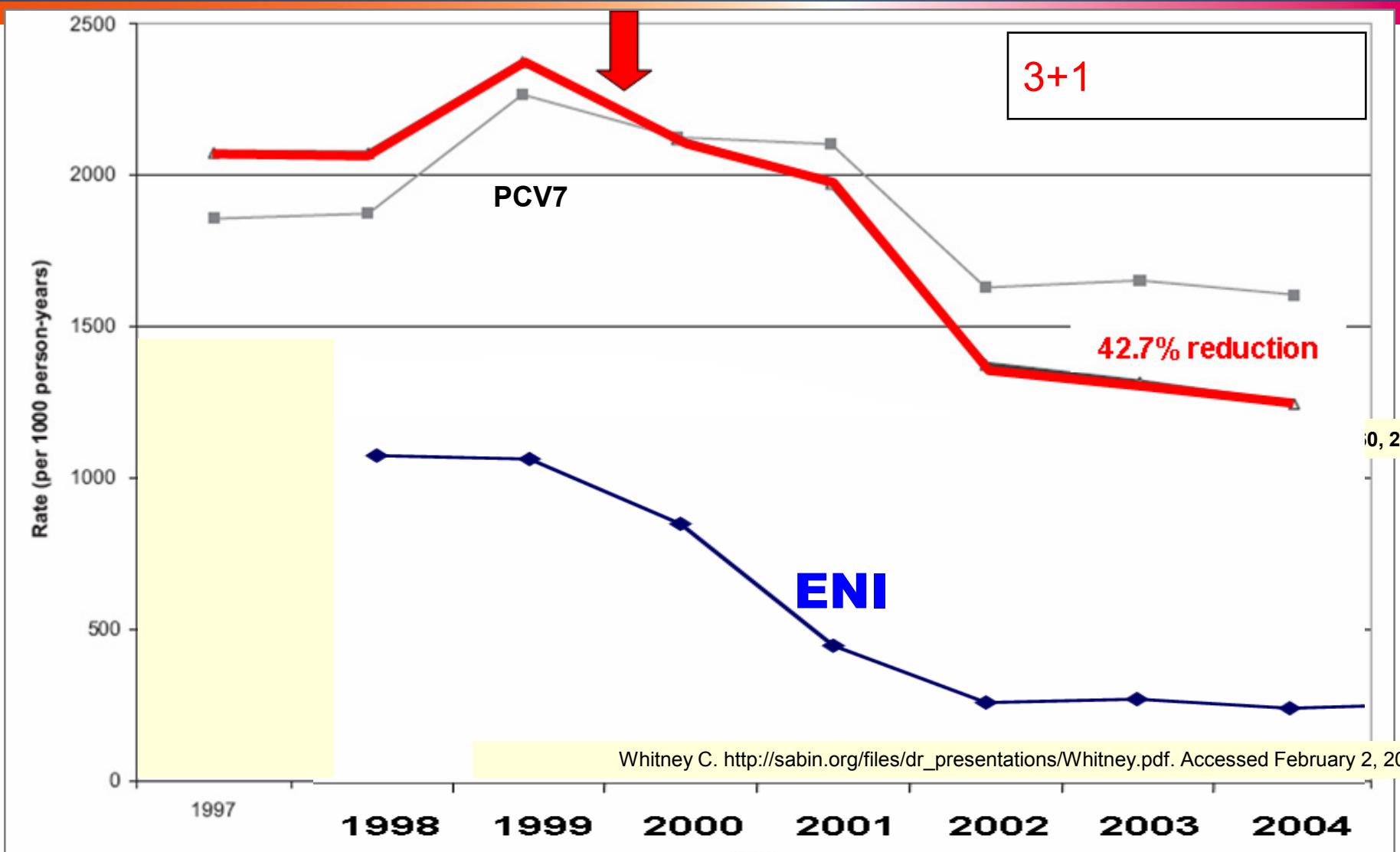
Durando et al, *Vaccine* 27:3459–3462 2009

Visitas medicas por OMA niños <5 años Quebec, Canada



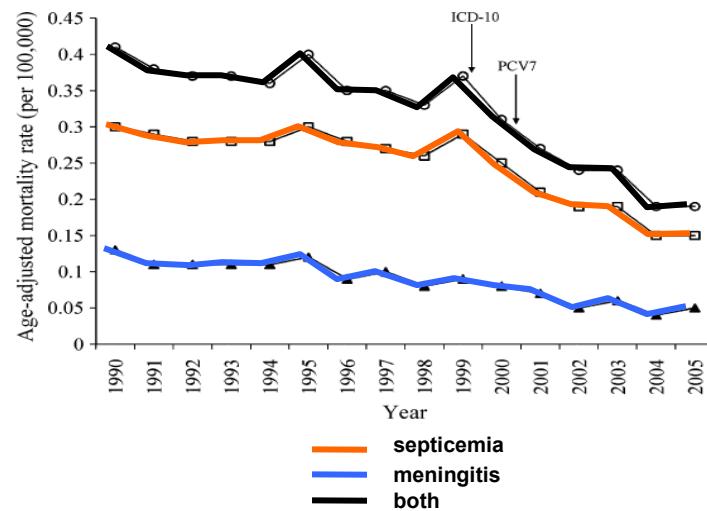
De Wals et al, *PIDJ* 28: e271–e274 2009

Tasas de prescripcion de ATB por OMA y visitas medicas por otras infecciones altas no OMA, USA1997-2004

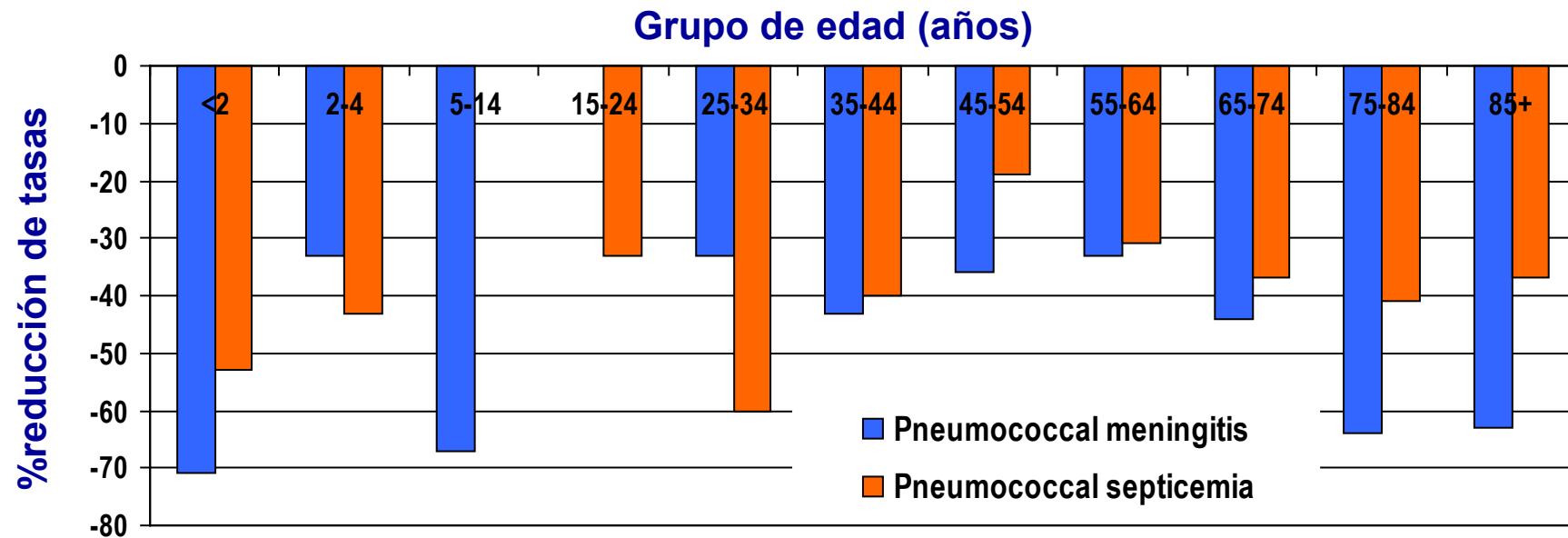


Impacto sobre mortalidad en EE.UU. 1990–2005

Tasa mortalidad ajustada por edad
Reducción 1990-2005



Reducción de tasas 2001-2005 vs 1990-1998



Factores claves para lograr efectividad frente a enfermedad neumococica

Eficacia



**Cobertura
de
vacunación**

**Potencial de
reducir estado
de portador**

Programas Nacionales con Prevenar/Prevenar 13



Mexico *



Peru*



Cayman Islands



Uruguay



Barbados



Costa Rica



Panama



Colombia*



El Salvador



Aruba



países

Prevenar: > 350M Dosis Distribuidas

Prevenar 13: > 50M Dosis Distribuidas

En Desarrollo



46% usan esquema dosis 2+1

Países Desarrollados



United States



Luxembourg



France



Canada



Ireland



Australia



Bermuda



Cyprus



Denmark



Belgium



Norway



United Kingdom



Greece



Switzerland



Spain



Sweden



Greenland



Liechtenstein



Italy



Germany

Distribución de serotipos de neumococo. Menores de 6 años.

Instituto Nacional de Salud 2010

Serotipo	Año de aislamiento															n	Total (%)		
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009			
14	28	37	28	28	29	34	26	37	32	36	40	60	42	62	65	44	28	656 33	
6B	9	18	14	10	6	9	11	14	14	9	10	6	13	18	14	10	14	199 10	
1	16	12	4	2	5	8	10	8	6	6	18	16	15	17	11	8	18	180 9	
23F	13	17	12	15	4	9	12	8	14	5	3	5	10	5	3	5	6	146 7	
5	13	20	8	5	3	1	9	5	6	6	7	5	4	5	3	1	1	102 5	
6A	13	5	4	6	8	4	2	7	11	7	8	6	11	7	8	4	4	115 6	
19F	12	9	9	7	7	5	4	1	4	4	2	2	10	9	8	4	3	100 5	
18C	8	7	3	6	2	6	4	2	9	2	9	2	5	7	5	5	8	90 4	
9V	2	3	2	3	0	2	3	6	5	1	3	3	8	2	2	2	1	48 2,4	
4	5	3	3	2	0	4	1	1	1	1	0	1	0	2	1	3	2	30 1,5	
19A	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	5	2	6	5	7	15	45 2,2	
3	2	2	1	1	0	1	4	1	1	3	3	1	3	4	1	6	8	42 2,1	
Otros	17	33	12	12	10	6	10	14	14	14	10	10	23	12	23	12	24	256 12,7	
TOTAL	139	168	100	98	74	89	96	104	117	94	114	122	146	156	149	111	132	2009	100

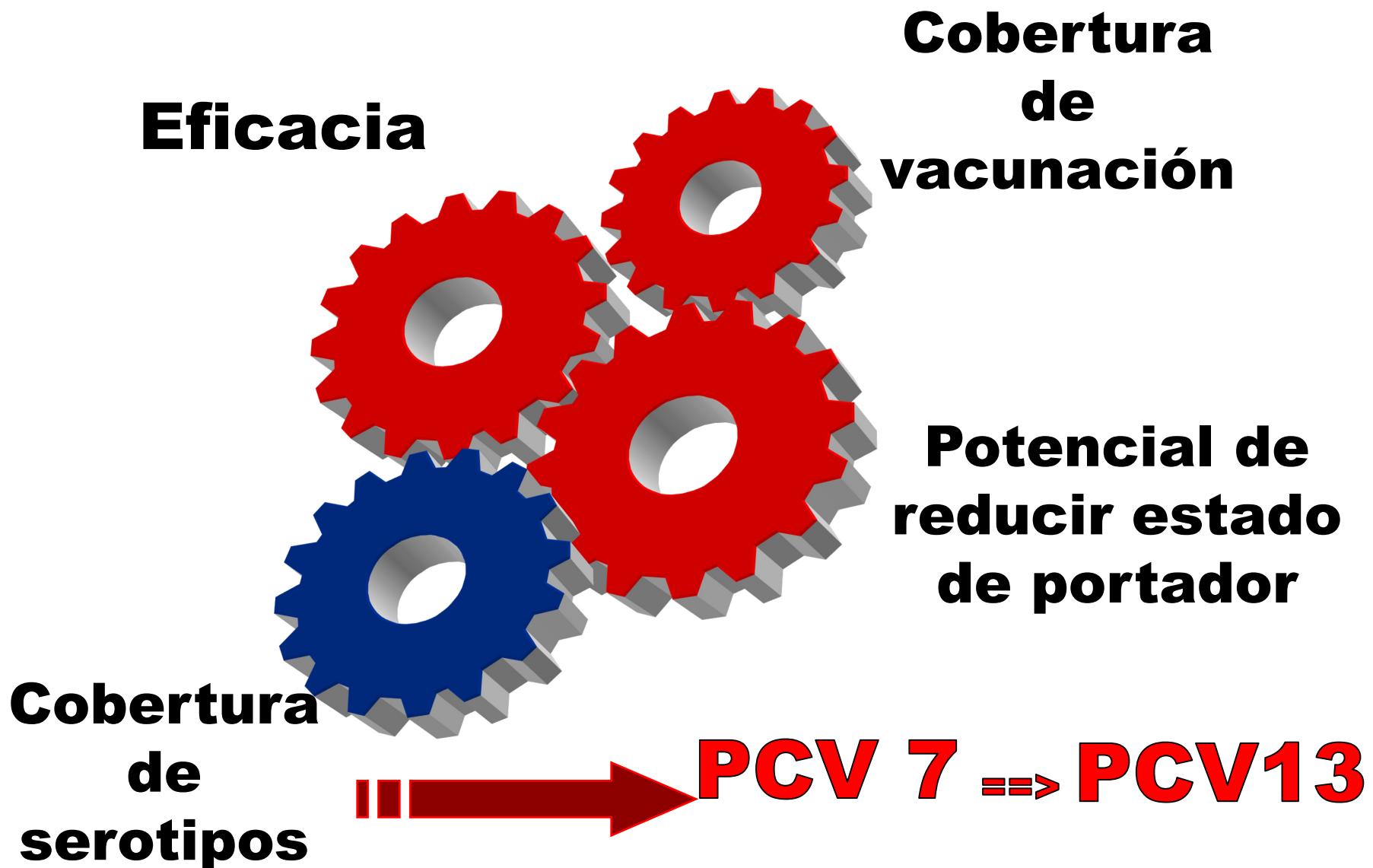
*Diciembre de 2010

PCV 7	55,4	56,0	71,0	72,4	64,9	77,5	63,5	66,3	67,5	61,7	58,8	64,8	60,3	67,3	65,8	65,8	47,0
PCV10	76,3	75,0	83,0	79,6	75,7	87,6	83,3	78,8	77,8	74,5	80,7	82,0	73,3	81,4	75,2	73,9	61,4
PCV13	87,8	80,4	88,0	87,8	86,5	93,3	89,6	86,5	88,0	85,1	91,2	91,8	84,2	92,3	84,6	89,2	81,8

Nuevas Vacunas Neumococcicas

- OMS recomiendo que PCV 7 debia ser incluida en los programas nacionales de inmunizacion en especial en paises con alta mortalidad por neumococo
- Efectividad de PCV7 excedió las espectativas, y ha logrado eliminar la circulacion de los serotipos incluidos en la vacuna cuando se introdujo como parte del PAI
- La emergencia de empiema en niños mayores y de serotipos no incluidos en PCV 7, particularmente el 19A, hicieron necesario el desarrollo de vacunas con cobertura mas amplia, como PCV13

Factores claves para lograr mejorar la efectividad frente a enfermedad neumococica



Conclusiones

- PCV7 ha probado eficacia y documentado efectividad frente a:
 - ▶ ENI
 - ▶ OMA
 - ▶ Neumonia
- La efectividad también fue demostrada en poblaciones de alto riesgo
- Efecto Indirecto de PCV7 incluye declinación en
 - ▶ ENI: en todos los grupos de edad, adultos y niños muy pequeños para recibir la vacuna.
 - ▶ Neumonia: en adultos se observó en 1 de 2 estudios
- Estos beneficios se han visto también cuando PCV 7 se ha usado en esquemas de dosis acortados, 2+1.

Tenemos una vacuna muy exitosa, sin embargo la enfermedad neumococica es todavía un desafío debido a la enfermedad causada por serotipos no vacunales



MUCHAS GRACIAS

