

Streptococcus pneumoniae

Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Dos nuevas vacunas conjugadas frente a enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*
¿Podría la vigilancia ayudar a la prevención de la enfermedad?



17 de febrero 2022

Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación
Centro Nacional de Epidemiología
Rosa Cano, Jose Yuste y Marta Soler



¡Mucho camino por recorrer!

Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

2015



Visión de la evaluación vacunas
Trabajo Programas de Vacunación
Vigilancia (R,P,N y SIVIES)




 Centro Nacional de
Epidemiología

Dos nuevas vacunas frente a ENI han sido autorizadas

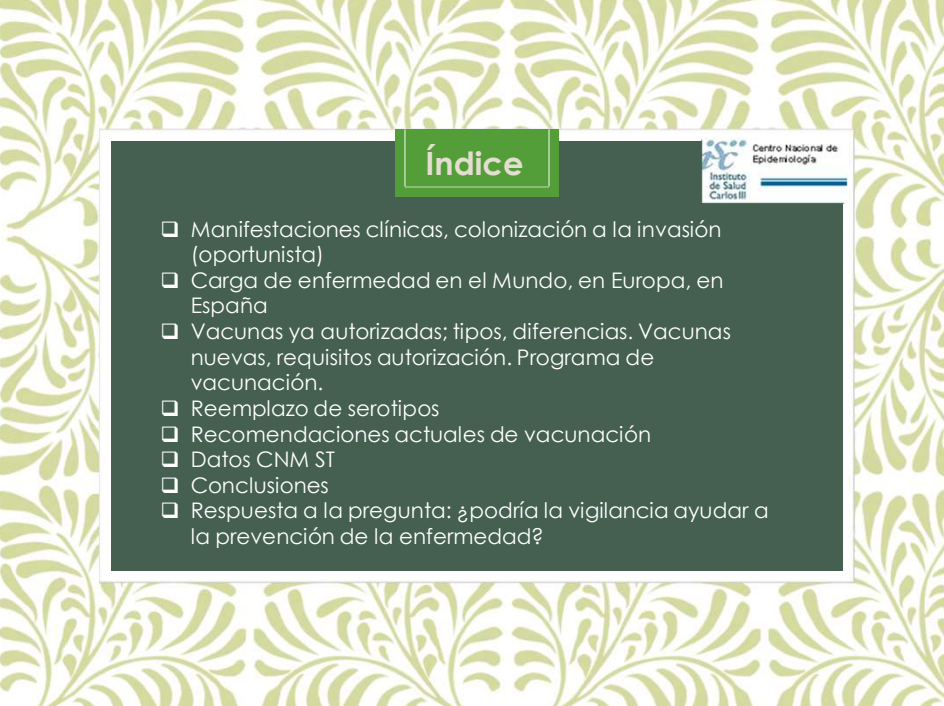


PCV15
MSD
Vaxneuvance




PCV20
Pfizer
Apexxnar
(PCV13)

Avance en prevención y mejora de salud pública
COMPETENCIA

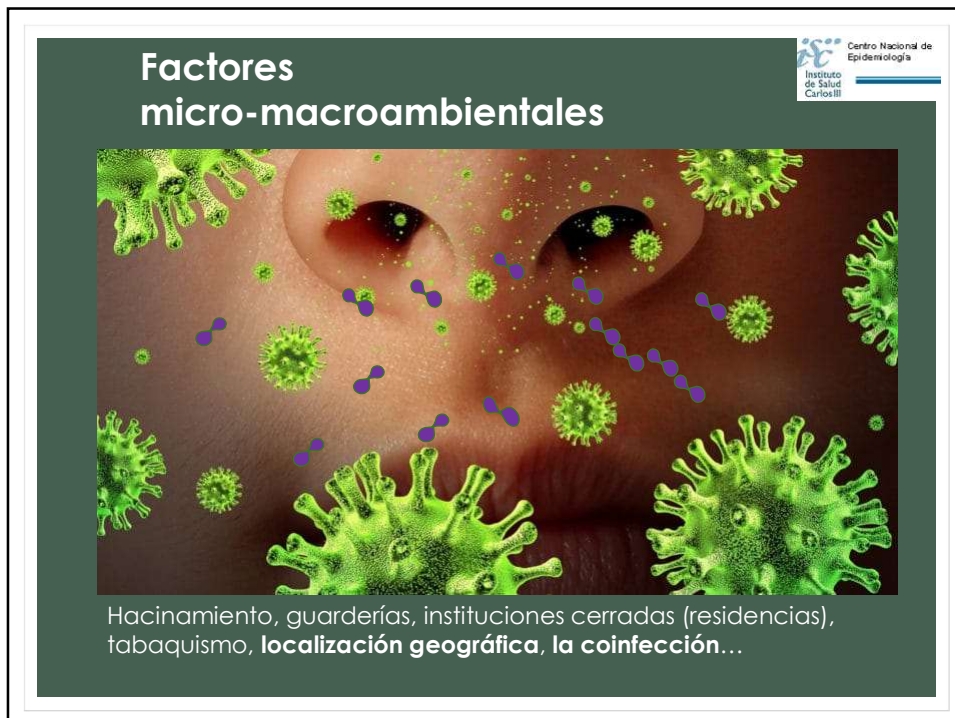
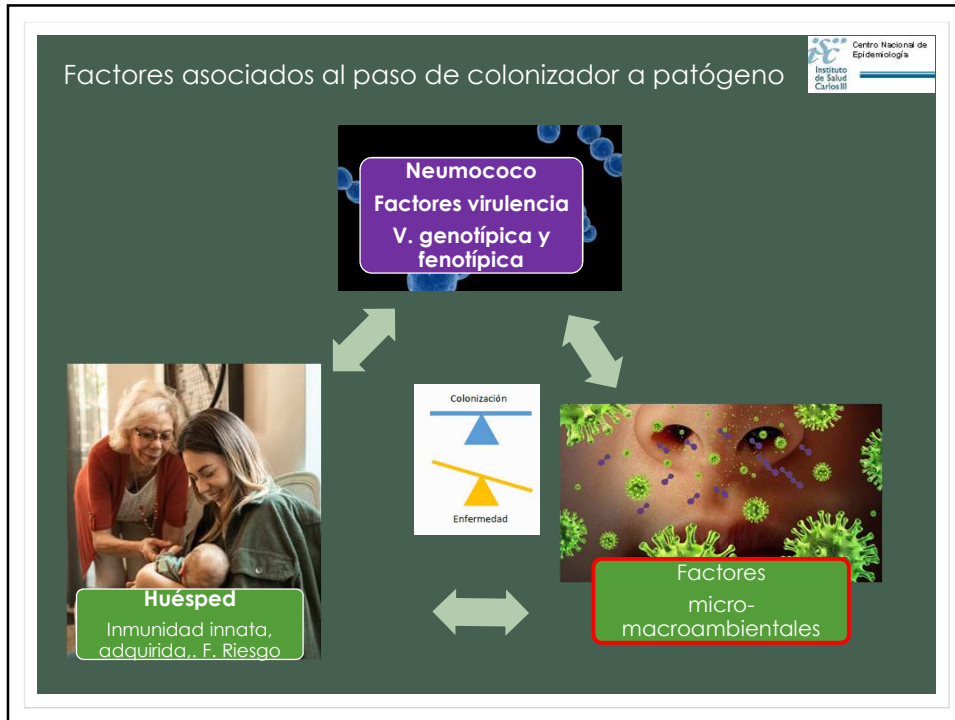


Índice


 Centro Nacional de
Epidemiología

- Manifestaciones clínicas, colonización a la invasión (oportunist)
- Carga de enfermedad en el Mundo, en Europa, en España
- Vacunas ya autorizadas; tipos, diferencias. Vacunas nuevas, requisitos autorización. Programa de vacunación.
- Reemplazo de serotipos
- Recomendaciones actuales de vacunación
- Datos CNM ST
- Conclusiones
- Respuesta a la pregunta: ¿podría la vigilancia ayudar a la prevención de la enfermedad?



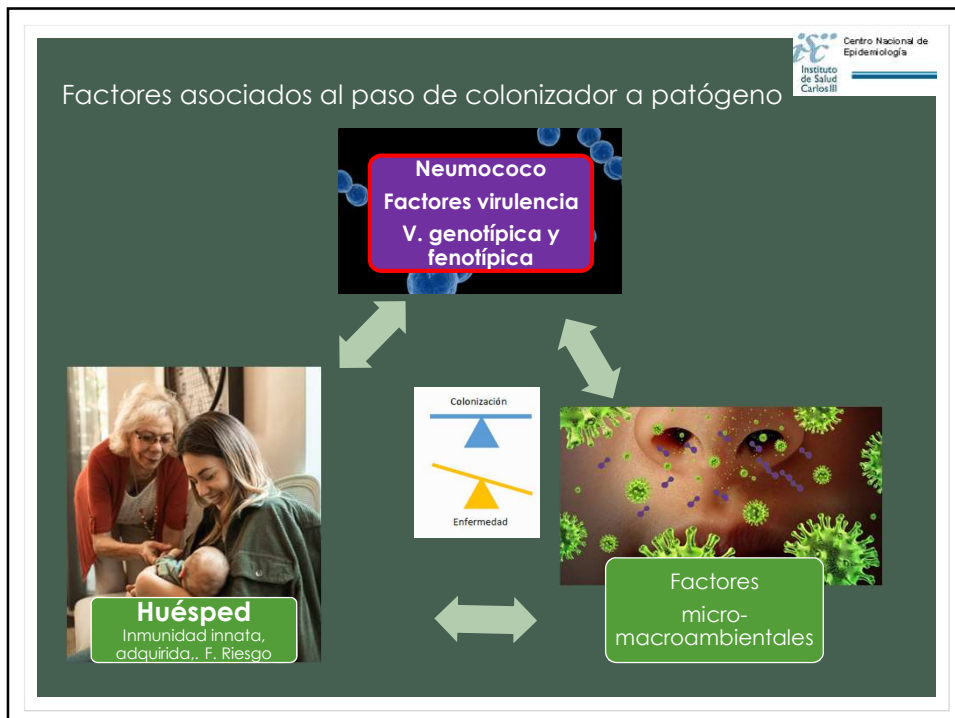





IMPACTO DEL SARS-COV-2 EN LA ENI EN ESPAÑA

Trabajo conjunto CNM-CNE

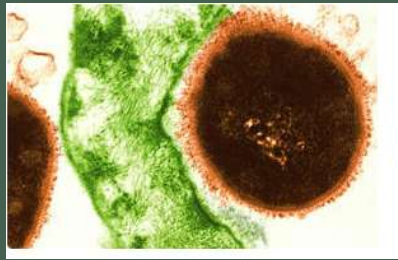
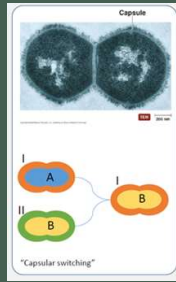
Factores del propio neumococo 






Factores asociados al patógeno:

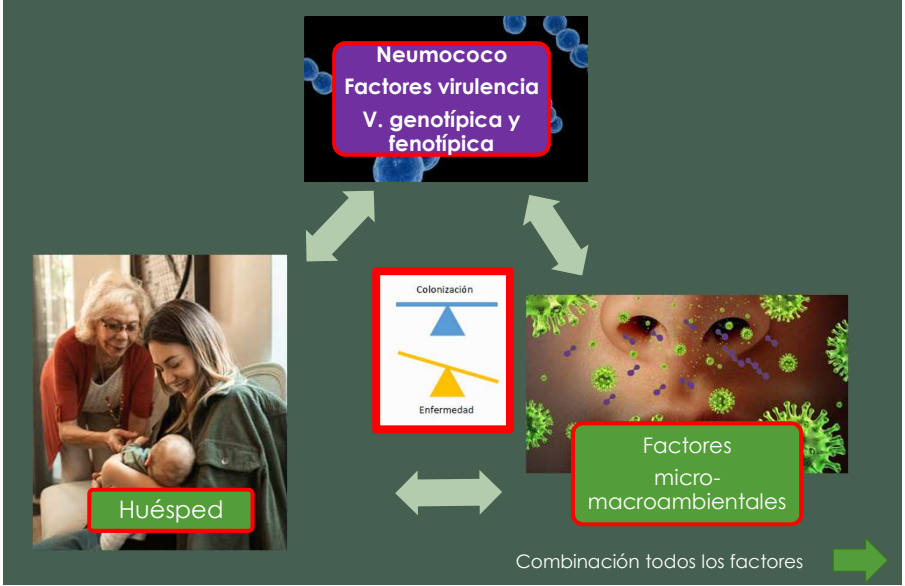
Variabilidad antigénica del polisacárido capsular

- ❑ **CÁPSULA** es el principal medio de protección frente a las células fagocíticas
 Transferencia horizontal entre misma especie y relacionadas (*S. mitis*, *S. oralis*)
 Capacidad de intercambiar la cápsula (**Capsular Switching**).
- ❑ **GRAN VARIABILIDAD GENÉTICA (>95 ST, NO TODOS INVASORES)**
- ❑ **Cápsula es la diana DE LA VACUNACIÓN**



Factores asociados a paso de colonizador a patógeno





Sensibilidad antibiótica

Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Aumento de serotipos con sensibilidad antibiótica reducida (SAR) fundamentalmente en adultos >60 años (betalactámicos y macrólidos_ primera línea).


22 de febrero 2022; Tesis Abelardo Fernandez Chávez (Adjunto Hospital Ramón y Cajal):
"Evolución de la incidencia de la ENI por ST con SAR a penicilina y eritromicina tras la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada" (C. MADRID)

Reducción de la incidencia de los ST vacunales en el adulto >59 años como consecuencia del impacto de la vacunación infantil y **reducción de los ST vacunales con SAR.**

Consumo comunitario e individual antibióticos (pob adulta a partir de los 60 años) sobre el aumento de ENI SAR.


Universidad de Alcalá
Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD
Evolución de la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora por serotipos con sensibilidad reducida a penicilina y eritromicina tras la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada
Tesis Doctoral
Abelardo Fernandez Chavez
Tutor
Luis Martinez Argüelles
Directores
Luis Garcia Gomez
Jesús María Aranzán Andrés
Septiembre 2021
Universidad de Alcalá

Imane Jroundi
Artículo Vaccine



Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

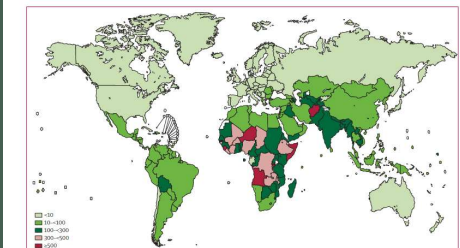
Carga enfermedad
 En el mundo, en Europa ,
en España



Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

¿Qué carga de enfermedad produce?

• “La incidencia ENI en Europa oscila entre **0,4 casos por 100 000 habitantes y 20 casos por 100.000 habitantes** (estrategias de vigilancia heterogéneas, reflejan tanto las diferencias reales como las diferencias en las prácticas de diagnóstico y vigilancia)”.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts>




Aprox. 1.000.000 año ENI

- 90% en Países en desarrollo:
 - 500.000-600.000 <5 años
- Países en desarrollo **la mortalidad en <5 años.**
- Países desarrollados **la mortalidad en adultos (se incrementa conforme aumenta la edad).**

Figure 2. Pneumococcal mortality rate. Pneumococcal deaths in children aged 0-59 months per 100,000 children younger than 5 years (NIV negative pneumococcal deaths only). The boundaries shown on the map do not imply the expression of any opinion by WHO concerning the legal status of any country, territory, city, or area, or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

O'Brien K L. Lancet

España respecto a Europa 

2018

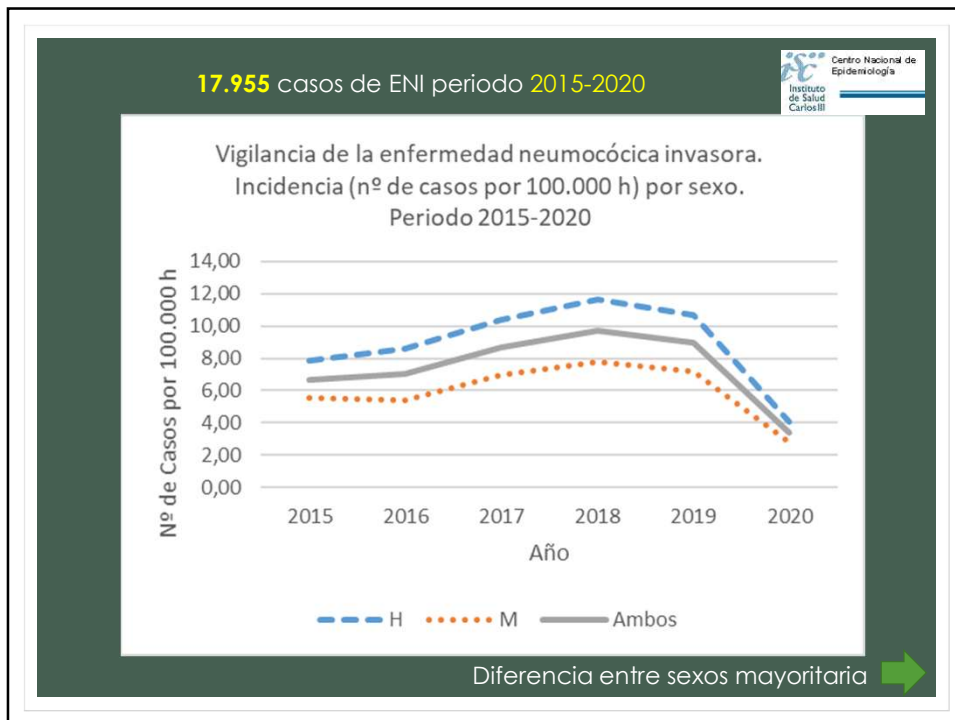
Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

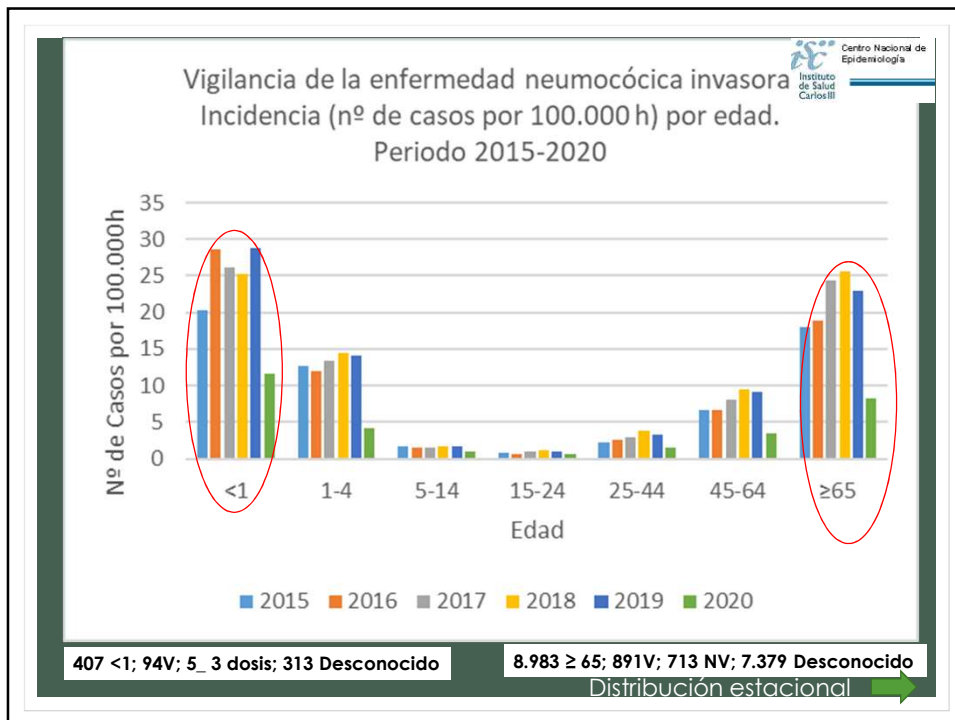
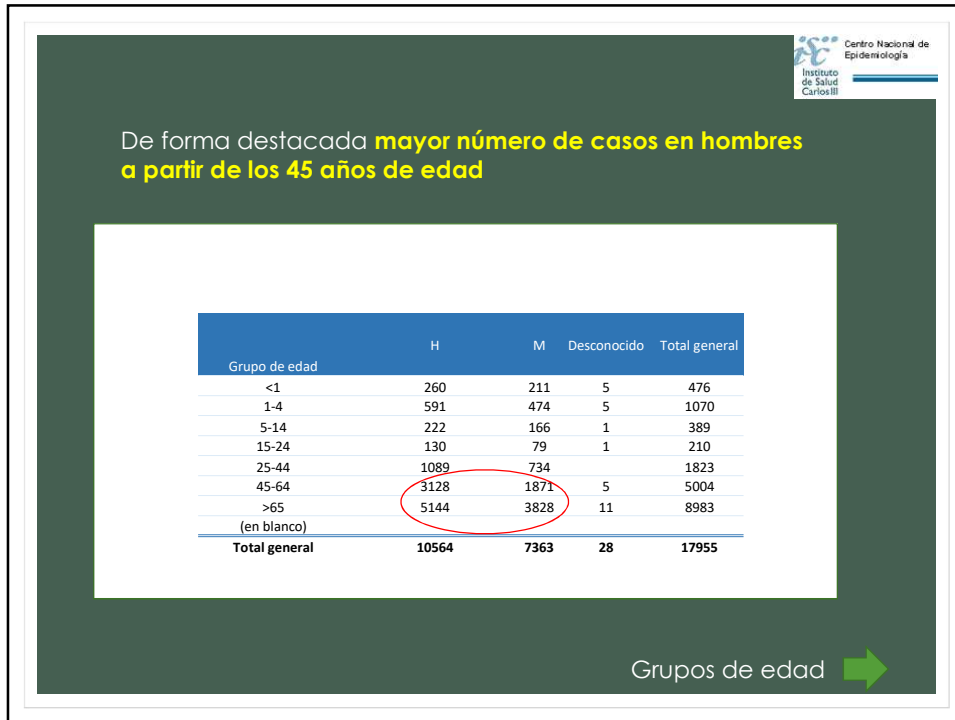
Surveillance Atlas of Infectious Diseases

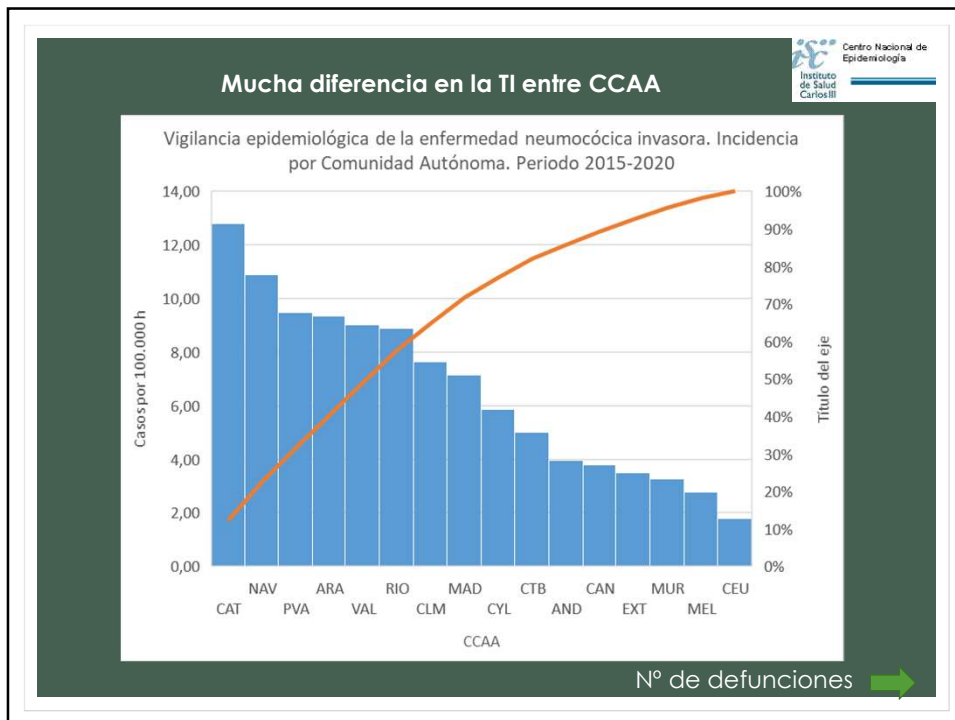
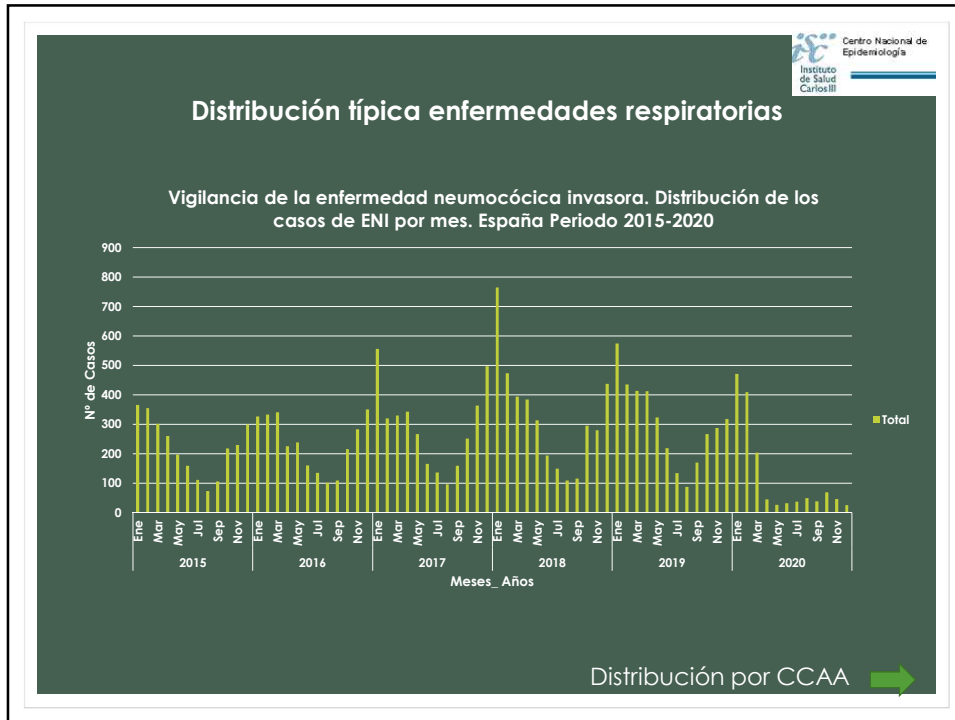
Invasive pneumococcal disease | Confirmed cases | Reported cases | 2018

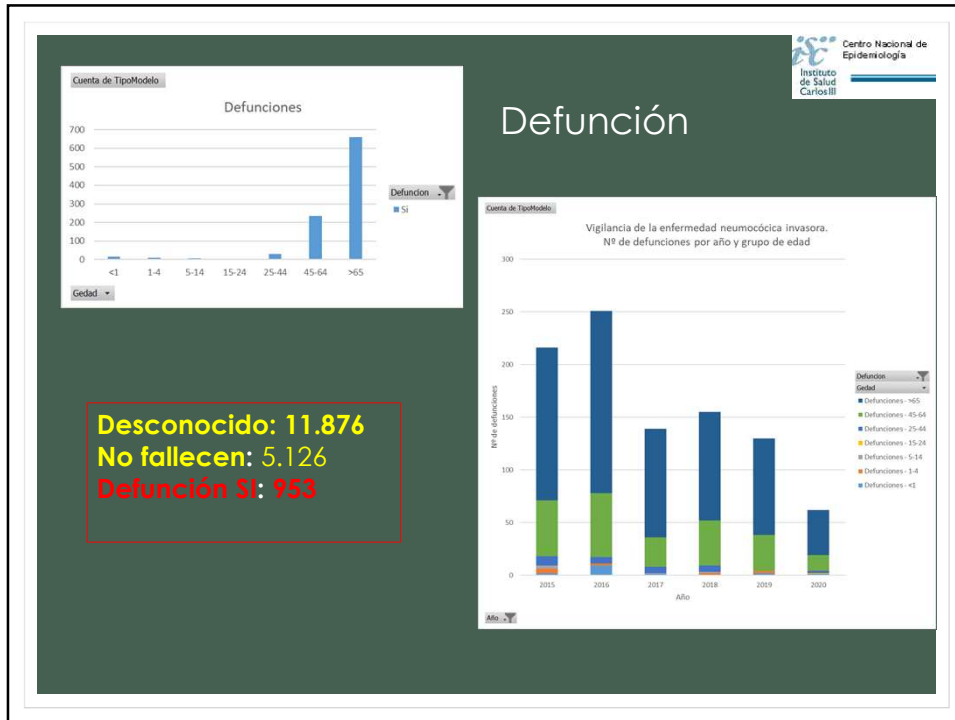
Region	Reported cases (N)	Notification rate (N/100000)	Age standardised rate (N/100000)	Number of deaths (N)	Case fatality (%)
EU/EEA	24663	6.39	6.23	1609	15.3
Belgium	1553	-	-	-	-
Bulgaria	24	0.34	0.33	-	-
Croatia	21	0.51	-	-	-
Cyprus	17	1.97	2.00	1	14.3
Czechia	535	5.04	4.70	93	21.6
Denmark	799	13.82	12.67	-	-
Estonia	43	3.25	3.07	9	20.9
Finland	761	13.80	12.52	-	-
France	3862	7.72	7.17	-	-
Greece	42	0.39	0.39	3	7.1
Hungary	331	3.39	3.14	76	25.6
Iceland	30	8.61	9.67	5	16.7
Ireland	514	10.64	11.85	47	11.6
Italy	1555	2.57	2.18	212	15.7
Latvia	76	3.93	3.49	14	18.4
Lithuania	65	2.31	2.12	7	13.7
Luxembourg	1	0.17	0.16	0	0.0
Malta	31	6.52	6.23	-	-
Netherlands	688	18.00	14.79	1	-
Norway	581	10.97	10.98	30	9.1
Poland	1350	3.55	-	-	-
Portugal	397	3.86	3.49	44	11.5
Romania	74	0.38	0.36	17	23.0
Slovakia	98	1.80	1.83	10	10.6
Slovenia	276	13.25	12.20	27	9.9
Spain	2365	6.34	5.89	-	-
Sweden	1408	13.91	12.85	-	-
United Kingdom	6555	9.89	9.49	945	15.8

Periodo 2015-2020 España










¿Qué serotipos se han notificado a la RENAVE 2015-2020?
(con nuestras limitaciones)

Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Periodo 2015-2020
5.303 ST conocido
12.652 ST descon.

10 serotipos más frecuentes Europa y España

(8 más frecuentes coinciden)



CNE
2015-2020

ST8, ST3 son
los más
frecuentes

ECDC
2014-2018
21 países

Source: Country reports from Austria, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Norway, Portugal, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

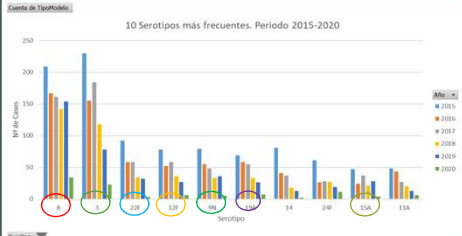
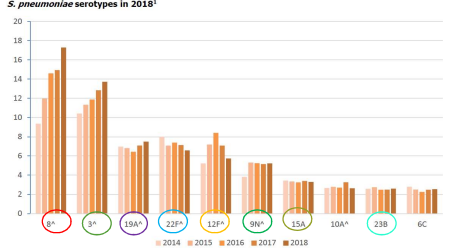



Figure 5. Distribution of confirmed serotyped cases of invasive pneumococcal disease: most common *S. pneumoniae* serotypes in 2018*



Nuevas Vacunas Autorizadas Procedimiento



Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Dos nuevas vacunas frente a ENI han sido autorizadas


PCV15
MSD
Vaxneuvance

PCV20
Pfizer
Apexxar
(PCV13)

Avance en prevención y mejora de salud pública
COMPETENCIA


Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Reconocimiento




Trabajo
Capital
Esfuerzo
Compañías
(no ONG)

Riesgo-Beneficio



Si son autorizadas
¡Riesgo-beneficio más que superado!
Proceso de Autorización muy exigentes.


Revuelo



Presión (depende)
Precio
Evaluación del programa
Estudio de coste-efectividad
Recomendación
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf

¿Qué pasará? →

Como al mundo le hemos puesto una mascarilla...y un virus ha monopolizado TODO
La dinámica puede ser diferente...



Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III

Lancet Digit Health 2021; 3: e360-70

Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data


Summary
Background *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*, which are typically transmitted via respiratory droplets, are leading causes of invasive disease, including bacteraemia, meningitis, and of secondary infections subsequent to post-viral respiratory disease. The aim of this study was to investigate the incidence of invasive disease due to these pathogens during the early months of the COVID-19 pandemic.

Methods In this prospective analysis of surveillance data, laboratories in 26 countries and territories across six continents submitted data on cases of invasive disease due to *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis* from Jan 1, 2018, to May 31, 2020, as part of the Invasive Respiratory Infection Surveillance (IRIS) Initiative. Incidence of weekly cases in 2020 were compared with corresponding data for 2018 and 2019. Data for invasive disease due to *S pneumoniae* included 8, 20, and 19 respiratory pathogens, with detailed data from 2018 and 2019 for comparison. The stringency of COVID-19 containment measures was quantified using the Oxford COVID-19 Government Response Tracker. Change in population movement was assessed using Google COVID-19 Community Mobility Reports. Integrated time-series modelling quantified changes in the incidence of invasive disease due to *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis* in 2020 relative to when containment measures were imposed.

Findings 26 laboratories from 26 countries and territories submitted data to the IRIS Initiative for 2 pneumoniae (11337 total cases), 18 *Haemophilus influenzae* from 24 countries (5794 total cases), and 11 *Neisseria meningitidis* from 21 countries (2077 total cases). All countries and territories had experienced a significant and sustained reduction in invasive disease due to 2 pneumoniae, 11 *Haemophilus influenzae*, and 10 *Neisseria meningitidis* in early 2020 (Jan 1 to May 31, 2020), coinciding with the introduction of COVID-19 containment measures in each country. By contrast, no significant changes in the incidence of respiratory infections with alternative invasive disease-causing agents were observed. The incidence of invasive pneumoniae due to *S pneumoniae* and *H influenzae* in COVID-19 cases was 1.2 (95% CI 0.8-2.0) and 0.7 (95% CI 0.4-1.2) per 100,000 population per week, respectively, compared with 1.0 (95% CI 0.8-1.2) and 0.6 (95% CI 0.4-0.9) per 100,000 population per week in non-COVID-19 cases. The incidence of invasive disease due to *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis* in 2020 relative to when containment measures were imposed.

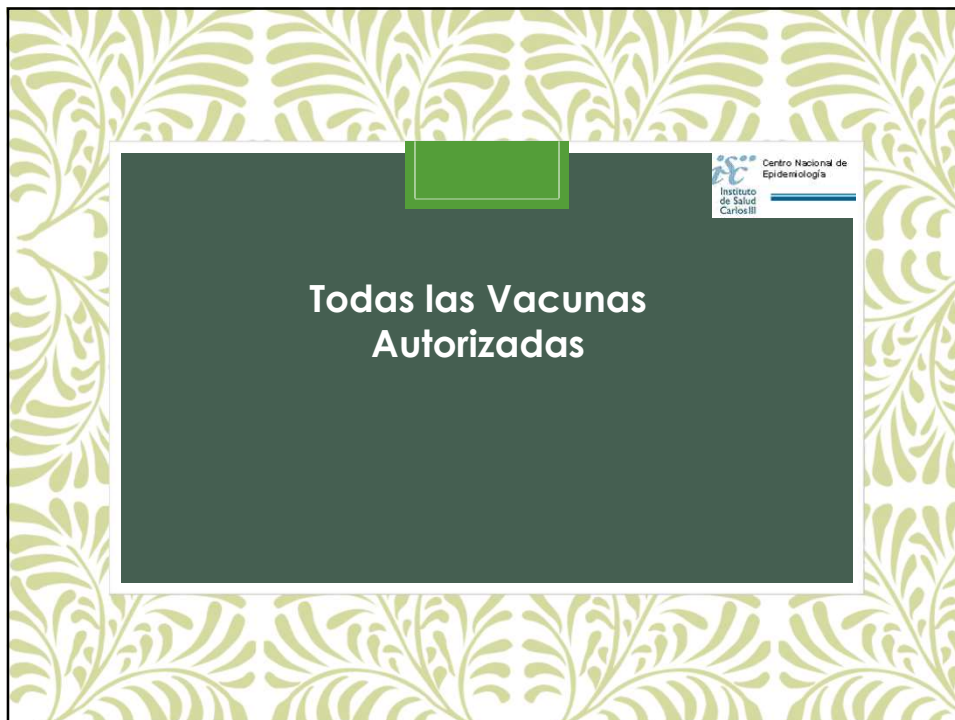
Interpretation The introduction of COVID-19 containment policies and public information campaigns likely reduced transmission of pneumoniae, *H influenzae*, and *N meningitidis*, leading to a significant reduction in life-threatening invasive disease in many countries worldwide.

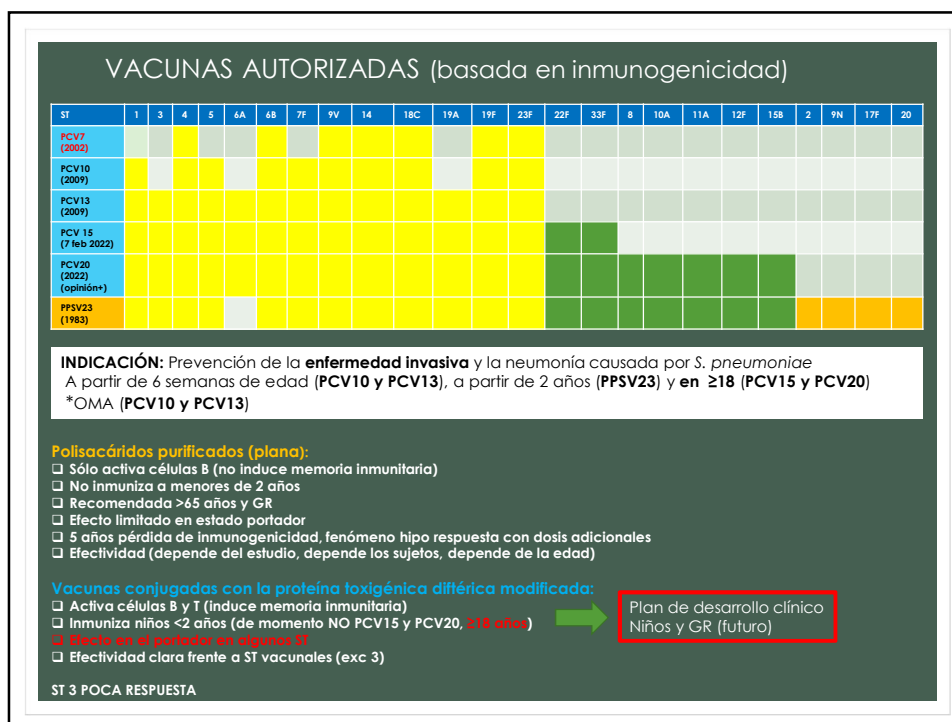
www.thelancet.com/digit/health 2021 June 24, 2021



Todas las Vacunas Autorizadas

Centro Nacional de Epidemiología
Instituto de Salud Carlos III





¿En base a qué se autorizan las nuevas vacunas?

- SEGURIDAD;** Riesgo beneficio claro.
- En base a estudios de inmunogenicidad.** No hay un parámetro subrogado de protección; título respuesta inmunes de IgG y OPA (anticuerpos funcionales opsonofagocíticos) frente los serotipos vacunales. (Aceptado)
 - Las nuevas vacunas deben **suponer una mejora**
 - Demostrar la no inferioridad** (ST ya incluido en otras vacunas) y la **superioridad ST nuevos.**
 - Al final Regalo grande o pequeño hay que **demostrarlo andando (Ej.ST3)**. Estudios efectividad, países que han incorporado la vacunación con anterioridad, la vigilancia...

¿Por qué hacen falta
fabricar nuevas vacunas?

Reemplazo de serotipos

¿Por qué hacen falta
fabricar nuevas vacunas?

Reemplazo de serotipos

Figure 5: Corrected trends in IPD incidence in England and Wales for all ages and by age group
 The epidemiological year runs from July to June. The vertical lines labelled PCV7 and PCV13 denote introduction of the seven-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) into the national childhood immunisation programme. PCV7-invasive pneumococcal disease (IPD) due to the serotypes included in the seven-valent PCV, PCV13 only-IPD due to the additional six serotypes included in the 13-valent PCV. Non-PCV13-serotypes responsible for IPD that are not included in the 13-valent PCV.

Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study

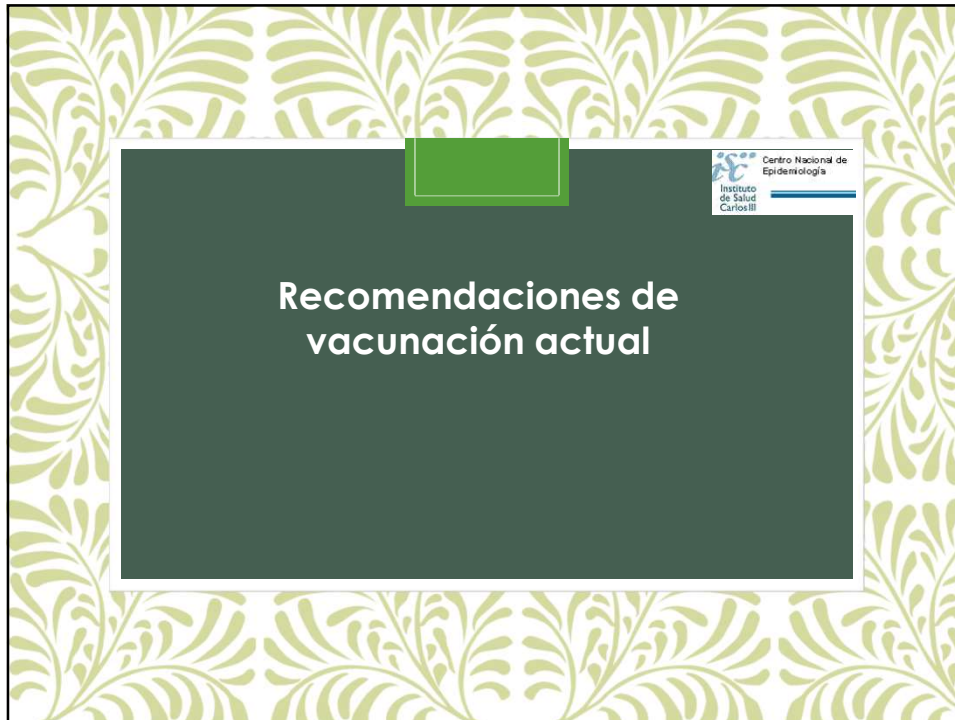
A pesar del reemplazo, la incidencia ha bajado

Inglaterra/Gales (2000/01 – 2016/17)

Incidencia 2016/17

- -37% (pre 7-Valente)
- -7% (pre 13-valente)

- Aumento importante SNV (8, 12F, 9N)
- Estable en niños
- Reemplazo en adultos




 Centro Nacional de Epidemiología
 Instituto de Salud Carlos III

Recomendaciones de vacunación: Calendario de Vacunación a lo largo de toda la vida

Vacunación lactantes con doble objetivo



CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA
Calendario recomendado año 2021

EDAD

VACUNACIÓN

Entre 2015-2016 las CCAA incorporan la vacuna VCN calendario infantil (anterior consumo privado, PV7, CCAA incorporaron vacuna con anterioridad)

Mayoría de las CCAA (PPV23) Coberturas de vacunación ????

Entre 2015-2016 las CCAA incorporan la vacuna VCN calendario infantil (anterior consumo privado, PV7, CCAA incorporaron vacuna con anterioridad)

Mayoría de las CCAA (PPV23) Coberturas de vacunación ????

Mayoría de las CCAA (PCV13) Coberturas de vacunación muy buenas 2020

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/pravPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/docs/Tabla8.pdf>

¿Por qué se escogió este programa? →

Programa de vacunación en niños que tiene impacto en los adultos (fundamentalmente mayor edad)




En adultos, la colonización (5-10%) es más frecuente si conviven con niños.




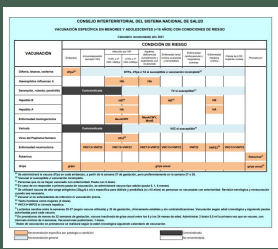


¿Programa de vacunación GR? 



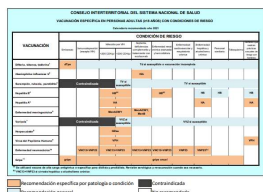
Recomendaciones de vacunación Grupos con Condiciones de riesgo





Grupos de riesgo


- Asplenia (anatómica o funcional)
- Drepanicitosis
- Fístulas de LCR
- Implantes cocleares
- Inmunodeficiencias
- Neoplasias hematológicas
- HIV
- Tratamiento inmunosupresor
- Enfermedad respiratoria crónica
- Enfermedad hepática crónica
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad cardiovascular crónica
- Diabetes mellitus




VACUNACIÓN SECUENCIAL: Vacuna PVC + PPSV23 (separación 12 meses, al menos 4 semanas)

Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018

https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf

Recomendación CDC sobre vacunas conjugadas 



Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 71 / No. 4 January 28, 2022

Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022

Miwako Kobayashi, MD¹; Jennifer L. Farrar, MPH¹; Ryan Gierke, MPH¹; Amadea Britton, MD^{1,2}; Lana Chikls, MPH³; Andrew J. Leidner, PhD¹; Doug Campos-Outcalt, MD⁴; Rebecca L. Morgan, PhD⁵; Sarah S. Long, MD⁶; H. Keipp Talbot, MD⁷; Katherine A. Poshling, MD⁸; Tamara Pilsavili, PhD¹

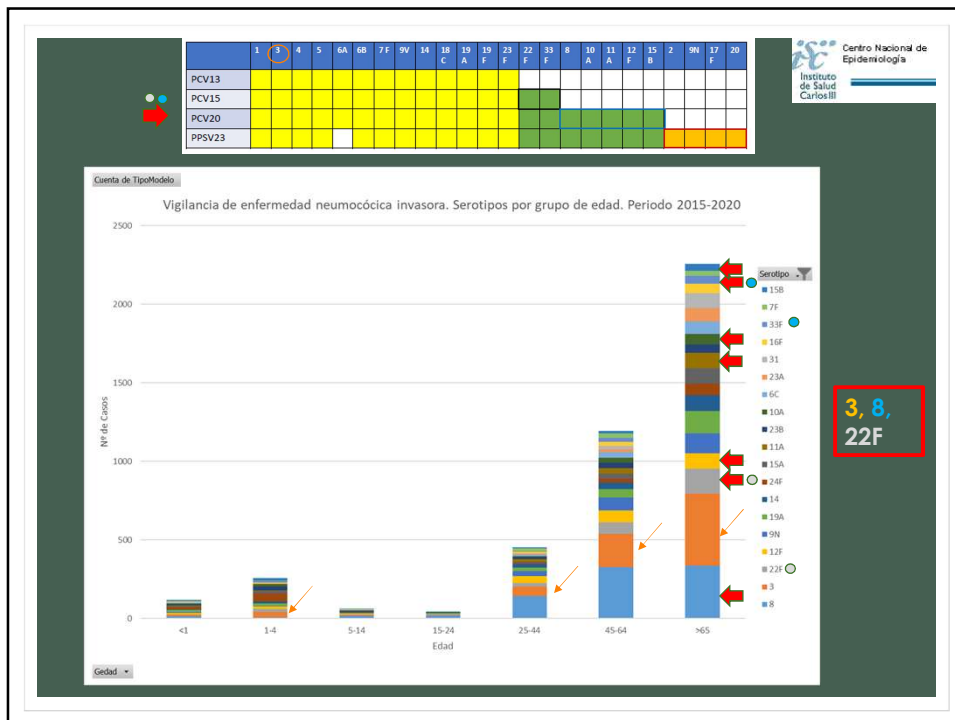
Summary

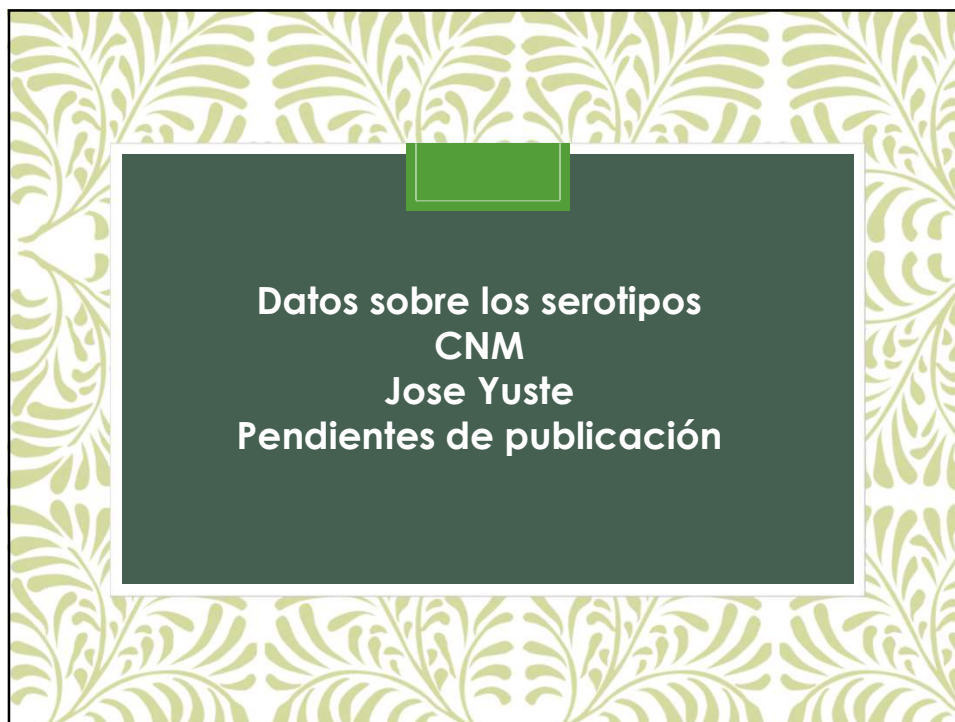
What is already known about this topic?
 Currently, the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) (PCV13) and the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) are recommended for U.S. adults. Recommendations vary by age and risk groups.

What is added by this report?
 On October 20, 2021, the Advisory Committee on Immunization Practices recommended 15-valent PCV (PCV15) or 20-valent PCV (PCV20) for PCV-naïve adults who are either aged ≥65 years or aged 19–64 years with certain underlying conditions. When PCV15 is used, it should be followed by a dose of PPSV23, typically ≥1 year later.


What are the implications for public health practice?
Pneumococcal vaccination recommendations were simplified across age and risk group. Eligible adults may receive either PCV15 in series with PPSV23 or PCV20 alone.

¿Beneficiarían a España nuevas vacunas?







Conclusiones




- ❑ ***S. pneumoniae*** es un patógeno **oportunista**
- ❑ **La invasión y diseminación es un proceso multifactorial:** patógeno, huésped y micro y macro ambiental
- ❑ Capacidad **invasiva variable según serotipo**
- ❑ **Las vacunas (especialmente conjugada)** ha reducido de forma efectiva la incidencia.
- ❑ **Emergencia de serotipos no vacunales** (conjugada)
- ❑ **Nuevas vacunas PC15 y PC20** nueva oportunidad para reducir carga de los mayores. De momento sólo autorizada a partir de los 18.
- ❑ **Importancia de la vigilancia epidemiológica**



- Durante el **periodo 2015-2020** se han producido **17.955 casos**
- La tasa de incidencia del periodo es **7,36 por 100.000h**. Se observa una **tendencia creciente de la incidencia con un descenso notable durante el año 2020** (coincidiendo medidas pandémicas más estrictas). En todos los grupos de edad las TI son mayores en los hombres que en las mujeres.
- Se observa un **descenso de la mortalidad** (acusado >65 años). Datos limitados.
- Las tasas más altas del periodo analizado por grupos de edad corresponden al grupo de edad de menores de 1 año (TI 24,12) y el grupo de 65 años y más (TI 20,22).
- Los 2 serotipos más comunes fueron; **8 y el 3**

No he respondido a la pregunta 




Dos nuevas vacunas conjugadas frente a enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae* ¿podría la vigilancia ayudar a la prevención de la enfermedad?

POR SUPUESTO QUE SI PUEDE pero necesitamos:

- Que las CCAA notifiquen mejor sus casos, serotipos (tipificación), enfermedad, sensibilidad antibiótica, defunción, vacunación...
- Mejorar la definición de enfermedad invasora
- Colaboración con CNM es fundamental para avanzar

UNA BUENA VIGILANCIA permite ayudar en la prevención de la enfermedad **dando VISIBILIDAD A LOS PROGRAMAS DE VACUNACIONES:**

- Ofreciendo datos para su modificación o su continuidad
- Valorando la necesidad de incorporar nuevas vacunas al programa

El mundo tiene necesidades diferentes 

¡MUCHAS GRACIAS!

- Centro Nacional de Microbiología (Equipo de José Yuste)
- Las personas evaluadoras de la AEMPS de vacunas
- Personas encargadas de la vigilancia
- Microbiólogos, Preventivistas que luchan notificación de calidad
- Las personas responsables de los programas de Vacunación
- Trabajo mejora notificación casos

