

Año 2015

AGOSTO



# Boletín Informativo

Comisión de Vacunas

Sociedad Argentina de Infectología



## Vacunación contra neumococo en adultos

### Introducción y fundamentos

El impacto de la enfermedad neumocócica en adultos, tanto la de mucosas, en particular la neumonía de la comunidad (NAC), como las formas invasivas (bacteriemia, meningitis, etc.) provocan anualmente una importante carga en este grupo etario, en particular en adultos mayores y en aquéllos con ciertas comorbilidades.

La vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos (VPN23) que contiene los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F de *Streptococcus pneumoniae* ha demostrado que en adultos brinda protección contra las formas invasivas (ENI) de esta enfermedad (74% en adultos inmunocompetentes). Sin embargo, su rol en la protección frente a la NAC es controvertido. Para esta última, algunos estudios sugieren que VPN23 protege contra el desarrollo de la NAC y otros que modera el impacto reduciendo la mortalidad, la incidencia de fallo respiratorio y la duración de la hospitalización.

El desarrollo de las vacunas de polisacáridos (Ps) conjugadas con proteínas transportadoras ha determinado que la respuesta inmunogénica de estas vacunas se transforme de una respuesta independiente de células T a una respuesta T dependiente. Ello permite que, en los niños menores de 2 años se pueda observar protección a través de este mecanismo en vacunas de polisacáridos (PS). En adultos, se evaluó si la conjugación de 13 polisacáridos capsulares del neumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F) con la proteína diftérica atóxica CRM<sub>197</sub>, presentes en la vacuna disponible desde hace años para los niños (VCN13) produce mayor respuesta que los mismos PS administrados con la VPN23. Estos estudios demostraron una mayor respuesta inmunogénica para la mayoría de los serotipos compartidos por ambas vacunas. Además de estos estudios de inmunogenicidad, se dispone desde hace algunos años de los resultados de estudios con vacuna conjugada 7 valente (VCN7) que contiene los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F de *Streptococcus pneumoniae* que había permitido demostrar reducción en la tasa de ENI comparada con VPN23 en la población que vive con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En base a los estudios de inmunogenicidad de VCN13, de eficacia de VCN7 en pacientes viviendo con VIH/SIDA y considerando que el efecto rebaño de VCN7 no disminuyó la ENI en la población de adultos inmunocomprometidos y, teniendo en cuenta la alta carga de morbimortalidad en los

grupos de mayor riesgo de ENI, como así también la seguridad de VCN13, diferentes instituciones u organizaciones como ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, CDC – Comité de Recomendaciones sobre Inmunizaciones de los Estados Unidos [EEUU]) en el año 2012, recomendaron la vacunación secuencial con VCN13 y VPN23 en poblaciones especiales [huéspedes inmunocomprometidos HIC, pacientes con fístulas de líquido cefalorraquídeo, asplénicos, personas con implantes cocleares]).

El objetivo de este esquema secuencial de ambas vacunas es proveer mayor inmunogenicidad y protección con VCN13 y al mismo tiempo mayor espectro de protección de serotipos con VPN23. De acuerdo a los estudios de inmunogenicidad antes mencionados, la mejor respuesta del esquema secuencial se obtiene administrando la VCN13 inicialmente y, después de al menos 8 semanas, la VPN23. En los casos que lo requieran (asplénicos, HIC) se debe indicar una segunda dosis de VPN23 a los 5 años de la inicial. En aquellos adultos de los grupos antes mencionados (HIC, con fístulas de líquido céfalorraquídeo, asplénicos o con implantes cocleares) que ya hubiesen recibido la VPN23 previamente, se recomienda iniciar el esquema secuencial dejando un intervalo mayor a 12 meses desde la aplicación de VPN23.

Si bien la VCN13 provee mayor respuesta inmunogénica para la mayoría de los serotipos compartidos con la VPN23, hasta el año 2014 no se disponían de datos de eficacia contra los serotipos vacunales. Con este último objetivo se desarrolló un estudio en Holanda denominado CAPITA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults - Estudio de Vacunación en Adultos para la prevención de la NAC) dirigido a evaluar la eficacia de VCN13 frente a la NAC en la población de adultos de 65 años o mayores de esa edad que no hubiesen sido vacunados previamente contra neumococo y que fueron incluidos entre los años 2008 y 2010. No fueron incluidos HIC ni residentes de instituciones geriátricas pero sí se incluyeron personas que presentaban las co-morbilidades más frecuentes para este grupo de edad. El diseño del estudio CAPITA fue doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. Se utilizó placebo ya que en Holanda, en oportunidad del desarrollo del Estudio CAPITA, no existían recomendaciones de vacunación antineumocócica de rutina en los adultos mayores. El objetivo primario de este estudio fue demostrar la eficacia de VCN13 en el primer episodio de NAC (definido por criterio clínico, radiológico y aislamiento de neumococo o detección de antígeno urinario) por serotipo vacunal. Los objetivos secundarios fueron evaluar la eficacia de VCN13 para prevenir el primer episodio de NAC no bacteriémica o no invasiva y para la prevención de la ENI, producidas por los

serotipos incluidos en la vacuna. La población del estudio CAPITA fue seguida durante una media de tiempo de 3,97 años y la eficacia para el objetivo primario fue de 45,6% (Intervalo de confianza 95,2%, 21,8 – 62,5;  $P < 0,001$ ). La eficacia para los objetivos secundarios fue del 45,0% (IC 95,2%, 14,2 – 65,3;  $P = 0,007$ ) para la prevención de NAC no bacteriémica o no invasiva y del 75,0% (IC 95%, 41,4 – 90,8;  $P < 0,001$ ) para la prevención de la ENI. Debe tenerse en cuenta que en la población incluida en el estudio CAPITA no se pudo evaluar el impacto del efecto rebaño ya que la vacuna utilizada en la población infantil en Holanda fue originalmente VCN7 y posteriormente VCN10 sin conocerse los datos de cobertura.

Un aspecto a considerar para determinar las estrategias de vacunación contra neumococo en adultos, es la circulación de serotipos de este microorganismo en esa población en Argentina a fin de optimizar el uso de las diferentes vacunas. En este sentido los datos presentados por Fossatti y col. en el 8º Simposio Internacional de Neumococo y Enfermedad Neumocócica realizado en la ciudad de Foz do Iguazú en el año 2012 mostraron que el 81,2% de los serotipos causales de las formas de ENI en adultos están incluidos en la VPN23 mientras que el 58,3% lo están en la VCN13. También debe considerarse en el futuro la posible reducción de la enfermedad neumocócica en adultos a través del efecto rebaño producido por la inclusión en el Calendario Nacional de Vacunación de la VCN13 en niños en nuestro país a partir del año 2012, desde la cohorte de nacidos en el año 2010. En nuestro medio, se ha observado recientemente, en algunas unidades centinelas de vigilancia de neumonía de la comunidad (ej: Tandil), una reducción de la incidencia en general, pero no se cuenta con información sobre los serotipos involucrados. En Argentina hasta el año 2014, aún seguían circulando en la enfermedad neumocócica en adultos los serotipos contenidos en la VCN13. Por todo ello, es fundamental mantener la vigilancia de los serotipos productores de NAC y de ENI en adultos en Argentina, ya que la misma será clave para tomar decisiones sobre eventuales modificaciones de los esquemas vacunales en esta población.

### **Objetivos de la vacunación**

El objetivo de la vacunación antineumocócica en los adultos es disminuir la incidencia y la morbilidad de las infecciones producidas por *S. pneumoniae*, especialmente en su forma más frecuente, la NAC y en su forma más grave, la ENI.

### Recomendaciones

Más allá de las recomendaciones aquí expuestas, debe destacarse la importancia de la promoción de la vacunación del adulto por cuanto los datos disponibles muestran un bajo cumplimiento de las recomendaciones vigentes.

En base la experiencia con la VPN23, los estudios en población viviendo con VIH con vacunas conjugadas y polisacáridas, los datos de inmunogenicidad de la VCN13, y los resultados de eficacia del estudio CAPITA en población de 65 años o mayores, la SADI plantea los siguientes esquemas para los distintos escenarios:

#### 1. Personas $\geq$ 65 años

- **Una dosis de VCN13 al cumplir 65 años, seguida de una dosis de VPN23 con un intervalo mínimo de 2 meses.** COMENTARIO: esta recomendación se basa en el incremento de la incidencia de NAC que se observa a partir de esta edad en adultos en Argentina, los datos de serotipos circulantes en nuestro país y los resultados de eficacia del estudio CAPITA. Es importante mencionar que la administración de una sola de las dos vacunas, VPN23 o VCN13, a partir de la presente recomendación, se considerará un esquema incompleto.

#### 2. Personas entre 18 y 64 años con enfermedades crónicas no inmunosupresoras <sup>1</sup>

- **Personas con una comorbilidad: Una dosis de VPN23**
- **Personas con dos o más comorbilidades: Una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 a los 2 meses. Administrar otra dosis de VPN23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).** COMENTARIO: esta recomendación se basa en los datos que muestran un riesgo incrementado de ENI, neumonía neumocócica y neumonía de todas las causas en pacientes con dos o más comorbilidades que son similares a la de los HIC que se mencionan en el punto 3.

#### 3. Huéspedes inmunocomprometidos (adultos de cualquier edad) <sup>2</sup> (excepto receptores de trasplantes de células hematopoyéticas), personas con fístulas de líquido céfalo raquídeo o implante coclear a partir de los 18 años sin límites de edad

- **Una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 a los 2 meses. Administrar otra dosis de VPN23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa)**

#### 4. Receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) (adultos de cualquier edad)

- **Tres dosis de VCN13 separadas por al menos un mes cada una, comenzando 3 a 6 meses post trasplante. Una cuarta dosis de VCN13 a los 6 meses de la tercera dosis de VCN13, y una dosis de VPN23 a los dos meses de la última dosis de VCN13.**

COMENTARIO: Esta recomendación está basada en evidencia publicada por Cordonnier C y col. que muestra que un régimen de 4 dosis de VCN13 produce un título de anticuerpos en TCH comparable al obtenido con una sola dosis de VCN13 en adultos inmunocompetentes. La dosis de VPN23 permitiría aumentar el espectro de cobertura de serotipos. En este estudio la VPN23 no fue de gran beneficio posiblemente porque se administró al mes de la dosis de VCN13. Los estudios previos en población viviendo con VIH muestran que la oportunidad ideal de suministrar la VPN23 es dos meses post administración de VCN13. Por este motivo se sugiere que la dosis de VPN23 sea administrada a los dos meses de la última dosis de VCN13.

**5. Pacientes que tengan antecedentes de haber padecido alguna forma de Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) (respiratoria o no respiratoria) sin haberse detectado un factor de riesgo evidente (adultos de cualquier edad)**

- **Una dosis de VCN13 seguida de una dosis de VPN23 a los 2 meses. Continuar con otra dosis de VPN23 a los 5 años de la anterior y una última a los 65 años (si pasaron más de 5 años de la dosis previa).** COMENTARIO: esta recomendación no está basada en evidencia científica sino en la opinión de expertos.

<sup>1</sup> Enfermedad cardíaca crónica excepto hipertensión), enfermedad pulmonar crónica (incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], asma y enfisema) enfermedad hepática crónica (incluyendo cirrosis), alcoholismo, diabetes mellitus, tabaquismo y cirrosis

<sup>2</sup> Inmunodeficiencia congénita o adquirida, deficiencia de complemento, enfermedad granulomatosa crónica, Infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasias, trasplante de órganos sólido, inmunosupresión medicamentosa incluyendo tratamiento esteroideo (más de 20 mg/día de prednisona o más de 2 mg/kg/día por más de 15 días), asplenia funcional o anatómica, enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico

**Otras consideraciones**

- a. En los pacientes que tengan recomendación de recibir la VCN13 y ya hubiesen recibido la VPN23 con anterioridad, deberá transcurrir un intervalo de al menos 12 meses para administrar la VCN13.
- b. La vacuna antigripal trivalente inactivada puede administrarse en forma concomitante o no con ambas vacunas, VPN23 y VCN13 ya que no afecta la respuesta inmune de ninguna de las vacunas.
- c. Impacto de la protección de rebaño: En los países en los que se introdujo la vacunación conjugada en los niños se observó una reducción de las infecciones por serotipos contenidos

en la vacuna en la población adulta, fundamentalmente en la ENI. Por ello es necesario llevar a cabo una vigilancia estrecha de los serotipos de neumococo que provocan enfermedad en adultos y obliga a considerar en forma dinámica las indicaciones de vacuna antineumocócica en este grupo de edad, por lo cual estas recomendaciones podrían variar en los próximos años.

- d. Estas recomendaciones serán actualizadas en base a la disponibilidad de nuevos datos de inmunogenicidad, eficacia o carga de enfermedad.
- e. Las indicaciones de vacunación antineumocócica en adultos desde el punto de vista de salud pública no solo consideran los datos que se han tenido en cuenta para la elaboración de estas recomendaciones sino también otros factores específicamente referidos a las políticas de salud. Por este motivo pueden observarse diferencias entre ambos enfoques.

#### Referencias bibliográficas

- Kyaw MH, Rose CE, Jr., Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377-86.
- Jackson LA, Gurtman A, van Cleef M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013;31:3594-3602.
- Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013;31:3585-3593.
- Tino F, Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged >65 years. *Vaccine*. 2013;31:291-4.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged  $\geq$  65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2014;63:822-825.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201:32-41
- Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, et al. U.S. Hospitalizations for Pneumonia after a Decade of Pneumococcal Vaccination. *N Engl J Med* 2013;369:155-63.
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014 May 27;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024. eCollection 2014.
- Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:81-91
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114-25.

- Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:535-43.
- [Ljungman P](#), [Juergens C](#), et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged 2 Years and Older: An Open-Label Study. *Clin Infect Dis* 2015; 61:313-23.
- Shiramoto M, Irie S, Juerens C, Yamaji M, Tamai S, Aizawa M, Belanger T, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine when administered to healthy Japanese adults aged  $\geq 50$  years. An open-label trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1850-8.
- Jiang Y, Gauthier A, Keeping S, Carroll S. Cost-effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:913-27.
- Mirsaiedi M, Schraufnagel DE. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:980-5.
- Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, Larsen S, Gilroy N. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014; 16:751-9.
- Musher DM, Rodriguez-Barradas MC. The CAPITA study of protein-conjugate pneumococcal vaccine and its implications for use in adults in developed countries. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1331-3.
- Fedson DS. Preventing non bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults: historical background and considerations for choosing between PCV13 and PPV23. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(5):1322-30.
- Isturiz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPITA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:1825-7.
- Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist CA, Laffitte E, Gabay C, Seebach JD, Ribi C. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases - a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:151.
- Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:818-25.
- Burdet CE. Prévention efficace des infections à pneumocoques chez les adultes de 65 ans et plus. *Rev Med Suisse* 2015;11:889.
- Fletcher MA, Balmer P, Bonnet E, Dartois N. PCVs in individuals at increased risk of pneumococcal disease: a literature review. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:975-1030.