

Rota and Pneumococcus Vaccine Success Stories: Pediatric Emergency Practitioners Wonder “Where Have the Kids Gone?”

by MARYN MCKENNA

*Special Contributor to
Annals News & Perspective*

Across US emergency departments (EDs) this past winter, there was the usual range of childhood illnesses: fever, falls, flu. But to the enor-

mous relief of pediatric emergency practitioners, 2 sets of symptom complexes made an appearance much less often: the severe gastroenteritis caused by rotavirus infection, and the pneumonia, bacteremia and meningitis of invasive *S. pneumoniae* disease.

The near disappearance of rotavirus gastroenteritis and invasive pneumococ-

cal disease is a real-world demonstration of the efficacy of vaccine, in this case Prevnar and Rotateq. Neither vaccine is brand-new: Prevnar was released in the United States in 2000, and Rotateq in 2006.

Yet this winter in particular, emergency physicians seemed to find the vaccines' impact particularly striking, noticing the cases they were no longer seeing and reflecting on the changes the vaccines have brought to their working lives.

“Without question, Prevnar and the rotavirus vaccine have remarkably changed our practice,” said Stuart Bradin, DO, assistant professor of pediatrics and emergency medicine at the University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI. “The workups we do now on patients are much less invasive, at least for a well-appearing child.”

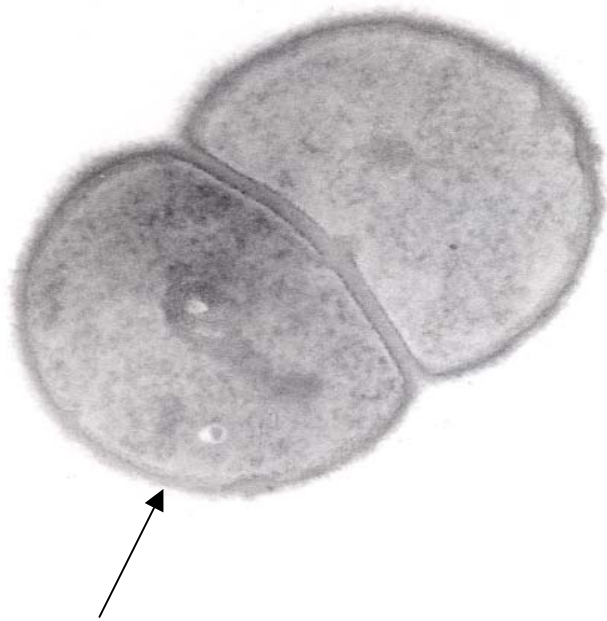
Marianne Gausche-Hill, MD, Director, Emergency Medical Services at Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, CA, who practices in both the pediatric and the adult EDs, added: “We’ve all been asking ourselves, Where have the kids gone?”

The declines in incidence are so noticeable because the impact of those dis-

Vacuna antineumocócica



Neumococo



Polisacárido capsular: principal elemento de virulencia

- existen 46 serogrupos y **más de 90 serotipos** neumococo diferentes

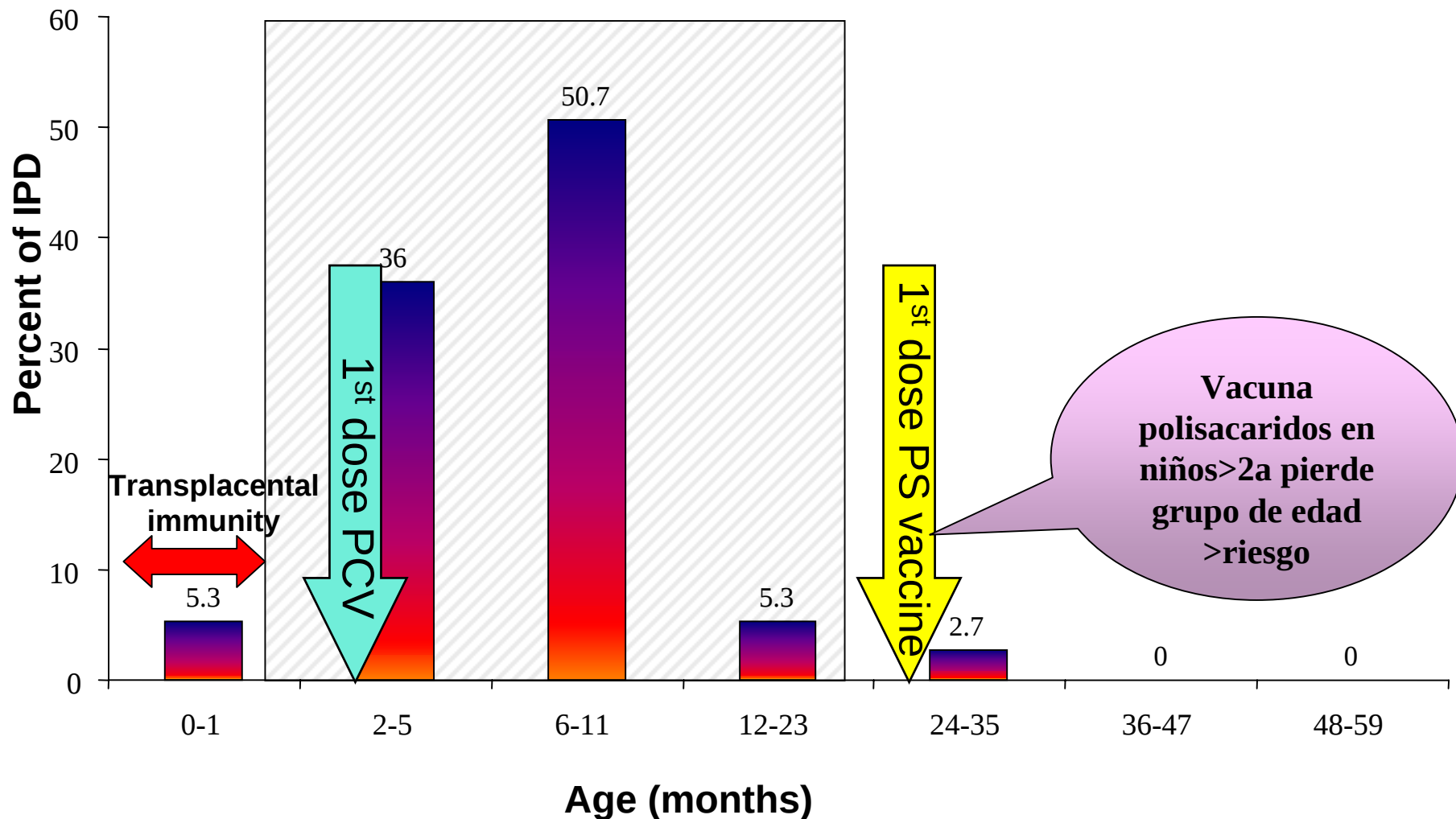
Relevancia biológica serotipos

- ❑ 5-8 serotipos causan 75% de enfermedad invasiva en niños en todo el mundo
- ❑ la prevalencia de los serotipos difiere en:
 - Localización infección
 - Edad huesped
 - Potencial invasivo
 - Región geográfica
 - Variabilidad temporal de circulación

Vacunas conjugadas neumococo

- ❑ combinan polisacáridos serotipo capsular específicos con una proteína transportadora
- ❑ **7-valente** (PCV-7) en uso desde 2000
- ❑ **10-valente** (PCV-10) reciente aprobación en Europa
- ❑ **13-valente** (PCV-13) pendiente aprobación Europa y FDA

PCV protegen <2a con mayor riesgo enfermedad invasiva



Serotipos incluidos en PCV

Formulation	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F
PCV-7													
PCV-9													
PCV-10													
PCV-11													
PCV-13													

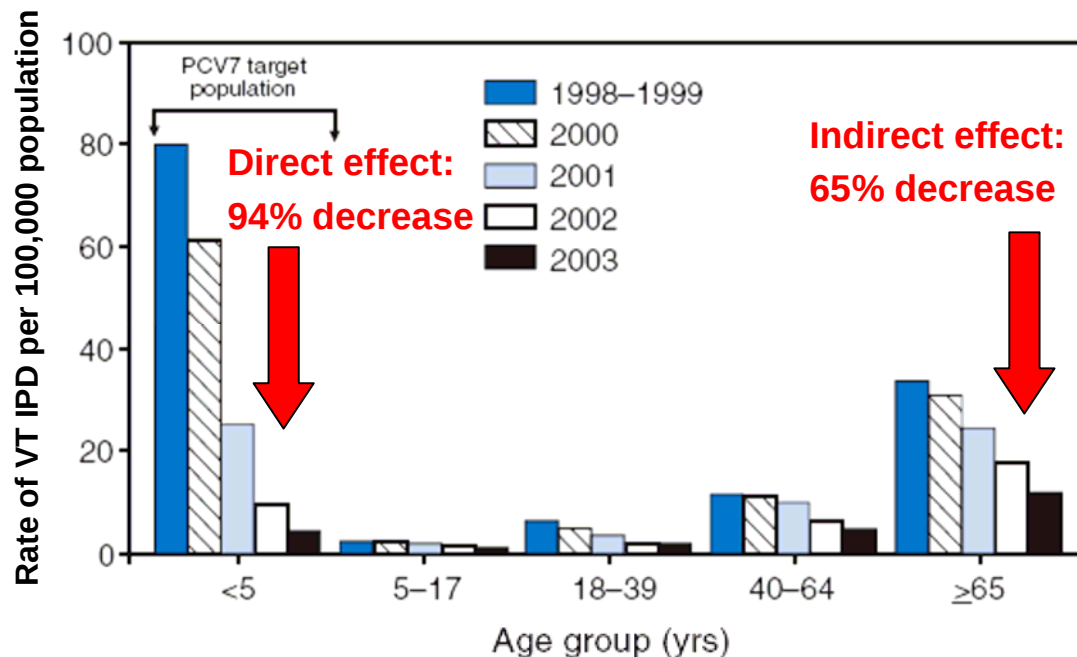
	Serotipo incluido en vacuna
	Serotipo con proteccion cruzada

Vacuna PCV-7

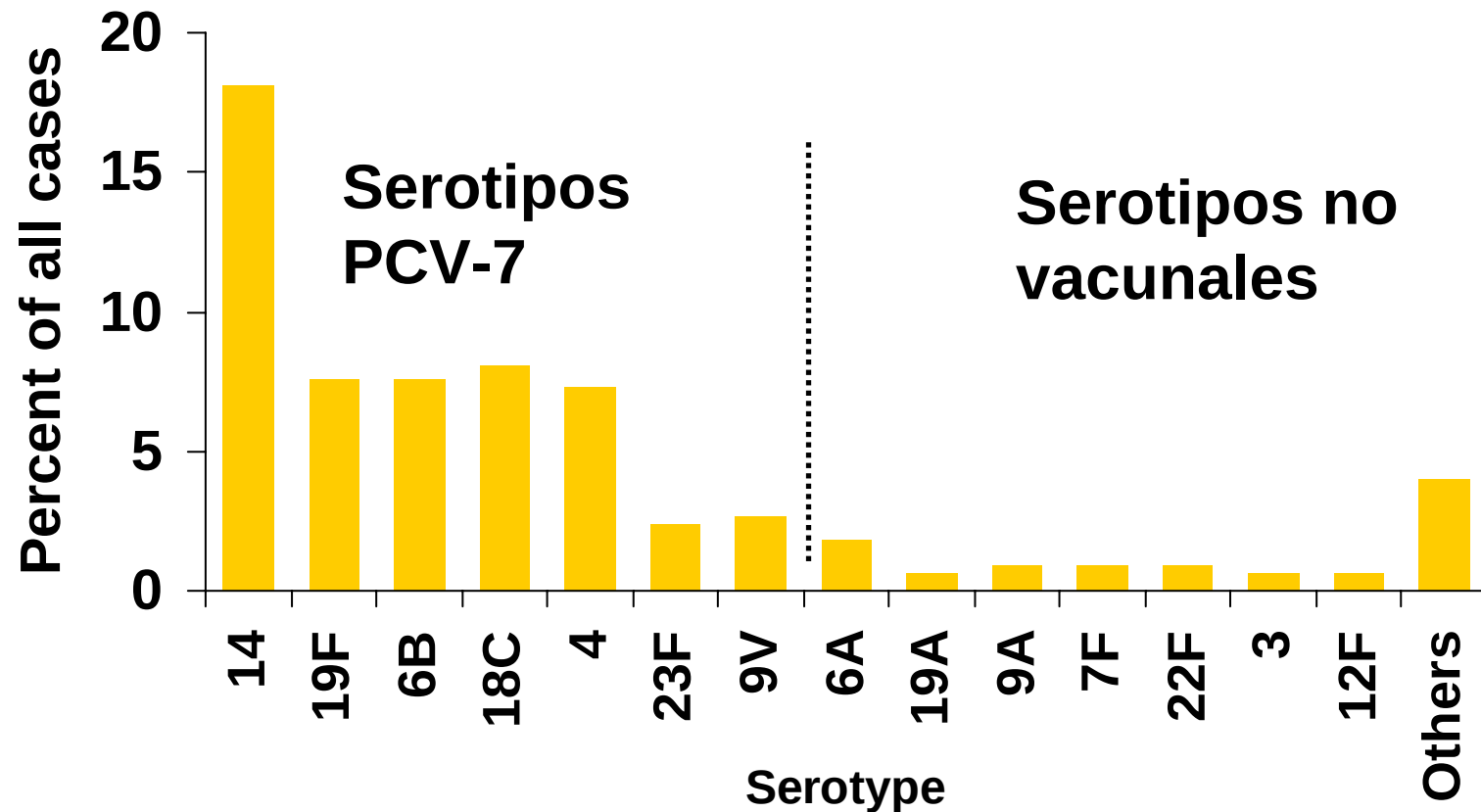
- segura
- inmunógena
 - induce respuesta inmune efectiva en <2a e inmunodeprimidos
 - induce memoria inmunológica
- eficaz
 - enfermedad invasiva
 - neumonía
 - otitis media aguda

Vacuna PCV-7

- ❑ reduce la prevalencia de cepas de neumococo resistentes a los antibióticos
- ❑ confiere inmunidad de grupo

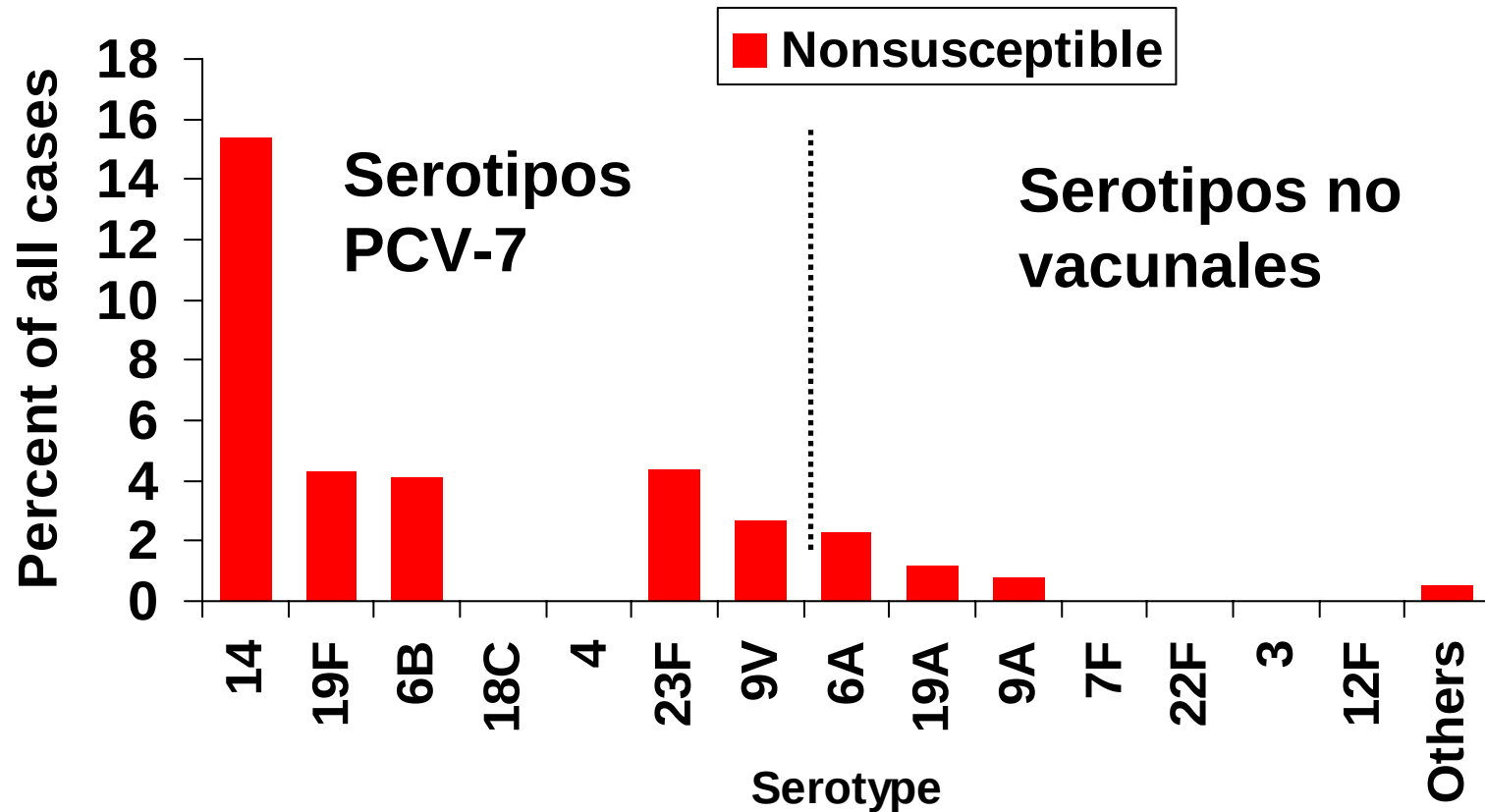


Serotipos PCV-7 causan más enfermedad en niños USA



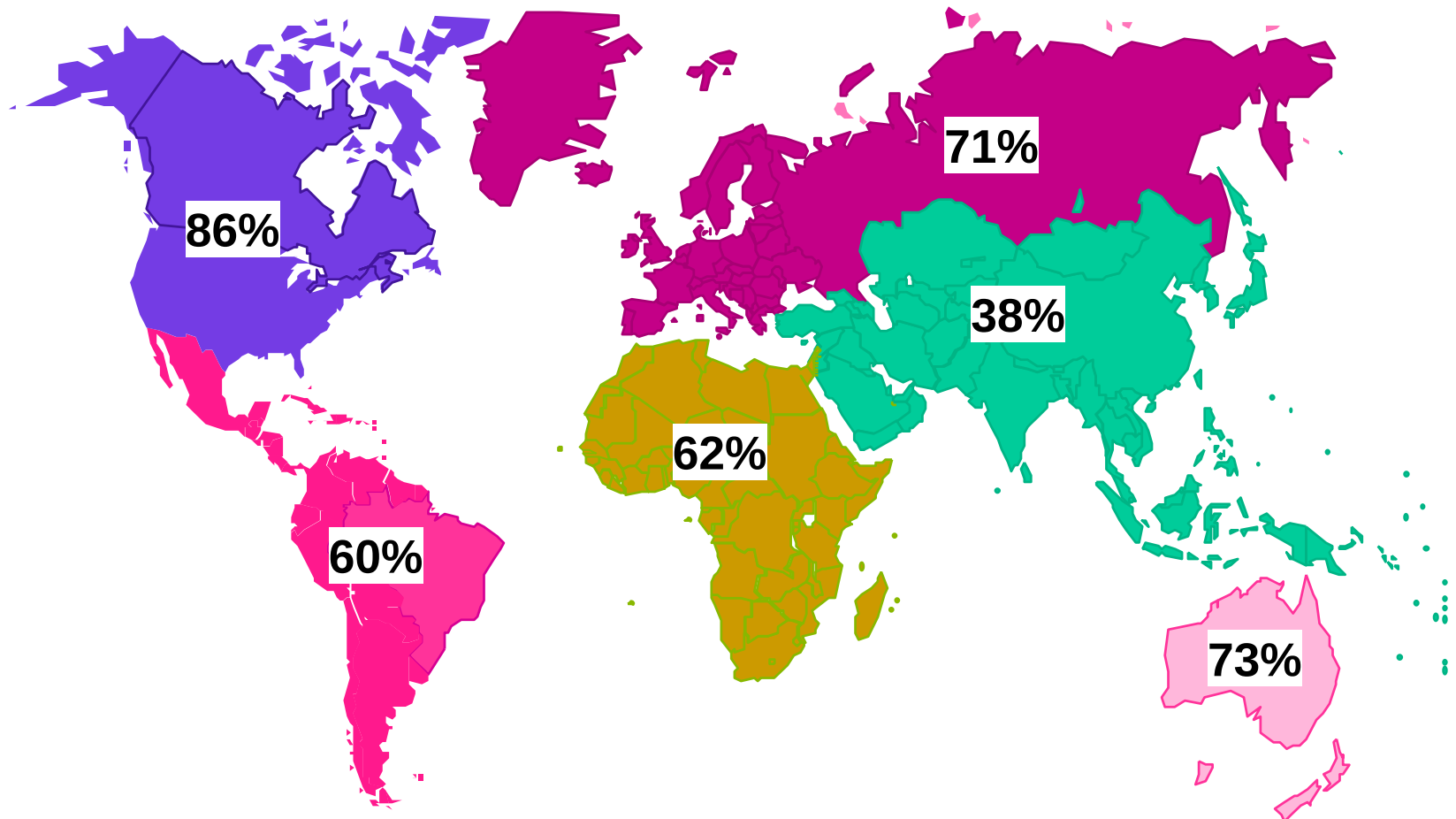
Distribución serotipos neumococo por frecuencia:
Niños <2 años, USA (1999)

Serotipos PCV-7 tienen más resistencia a AB en niños USA



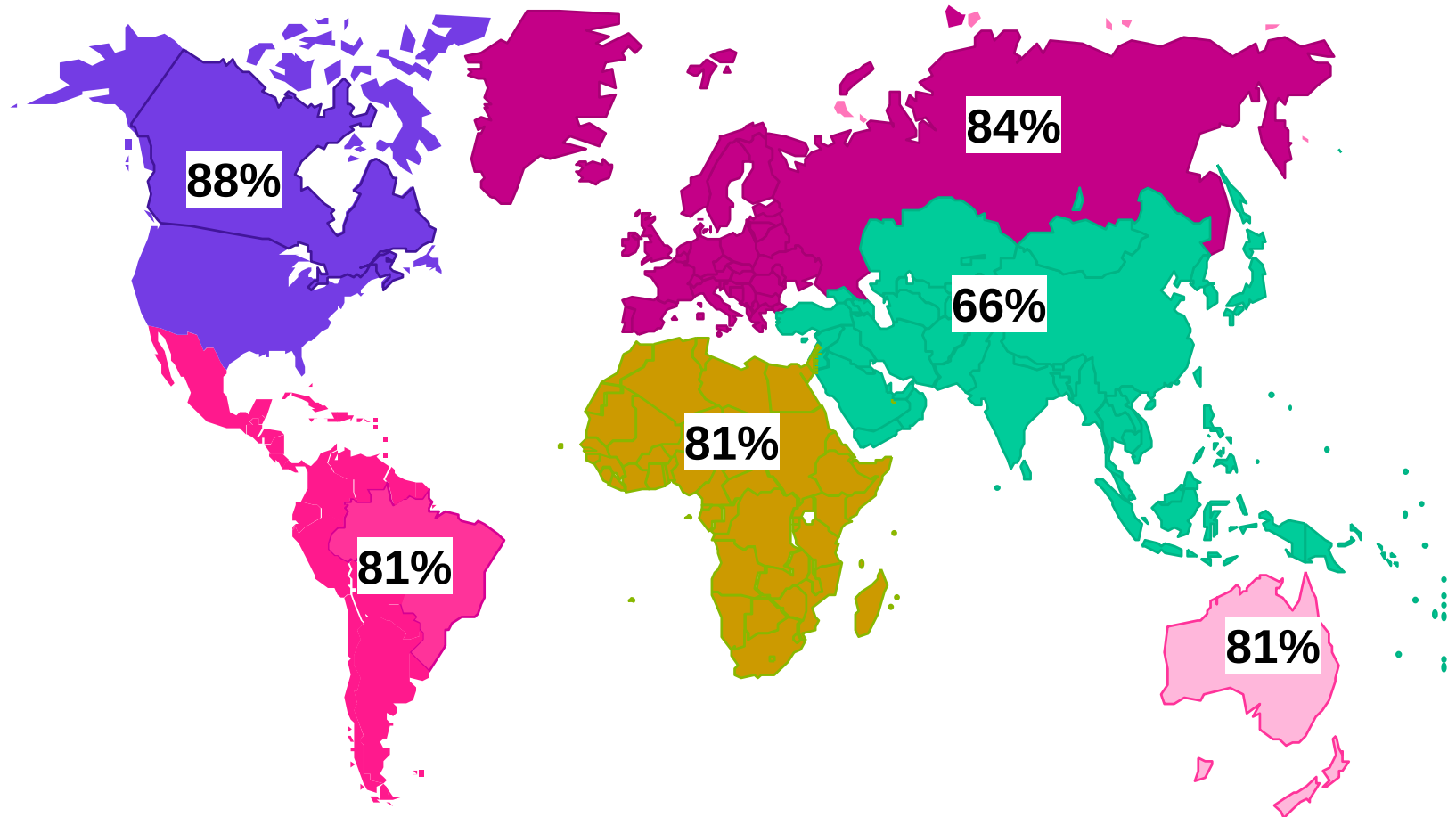
Distribución de serotipos por resistencia a penicilina
Niños <2 años, USA (1999)

Proporción enfermedad neumocócica pediátrica prevenida por PCV-7



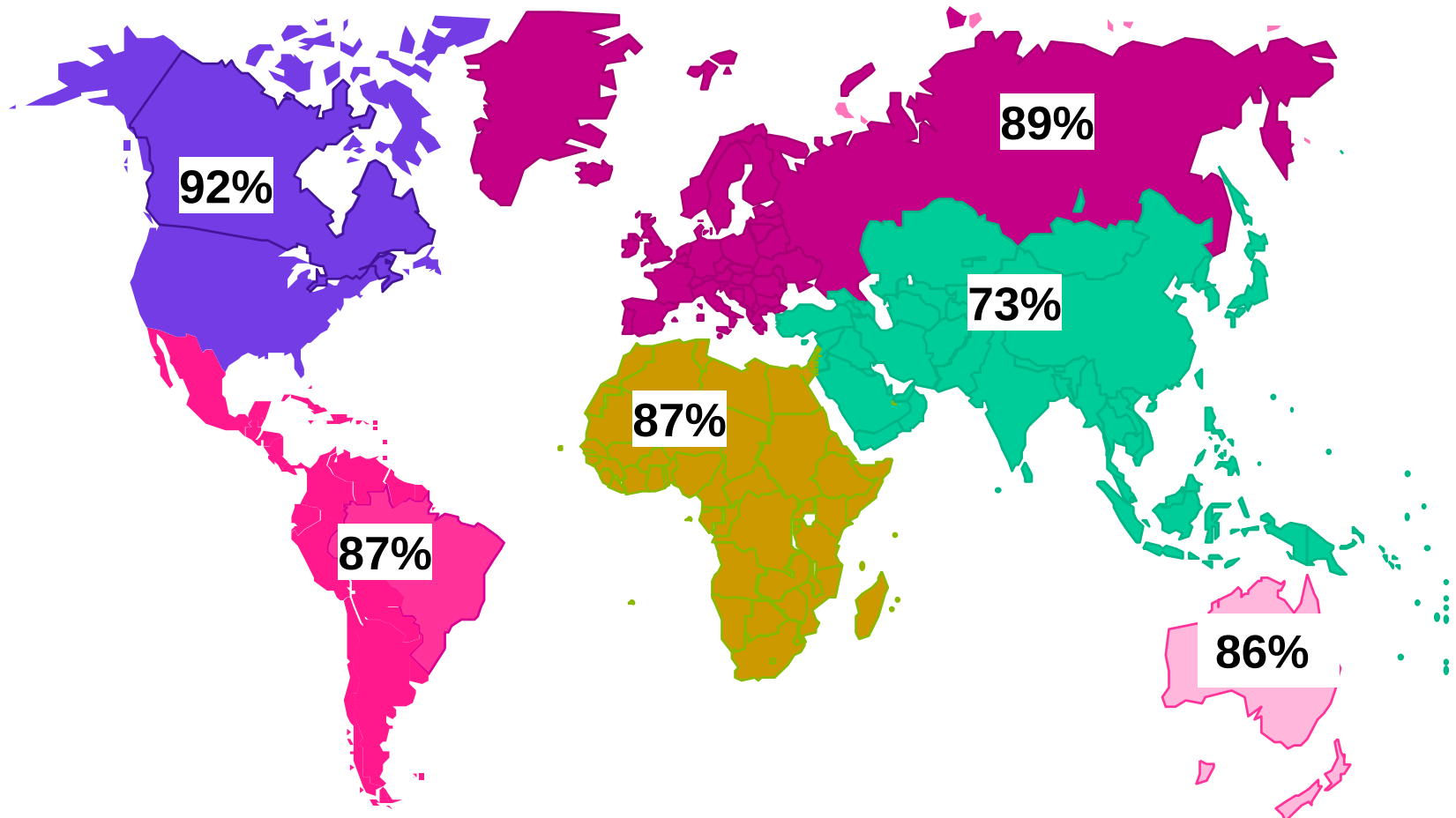
Asume protección cruzada con serogrupo 6

Proporción enfermedad neumocócica pediátrica prevenida por PCV-10



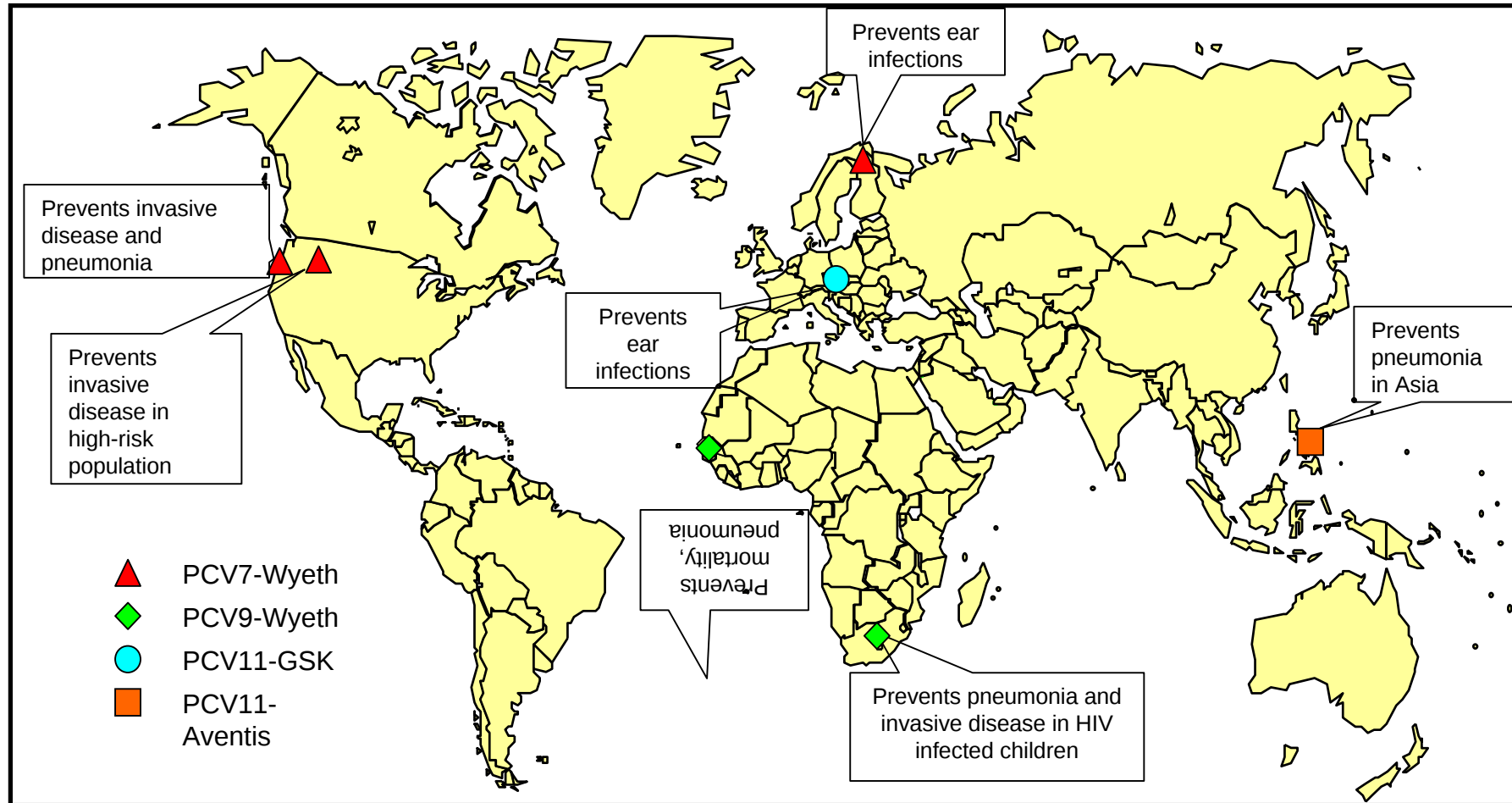
Asume protección cruzada con serogrupo 6

Proporción enfermedad neumocócica pediátrica prevenida por PCV-13

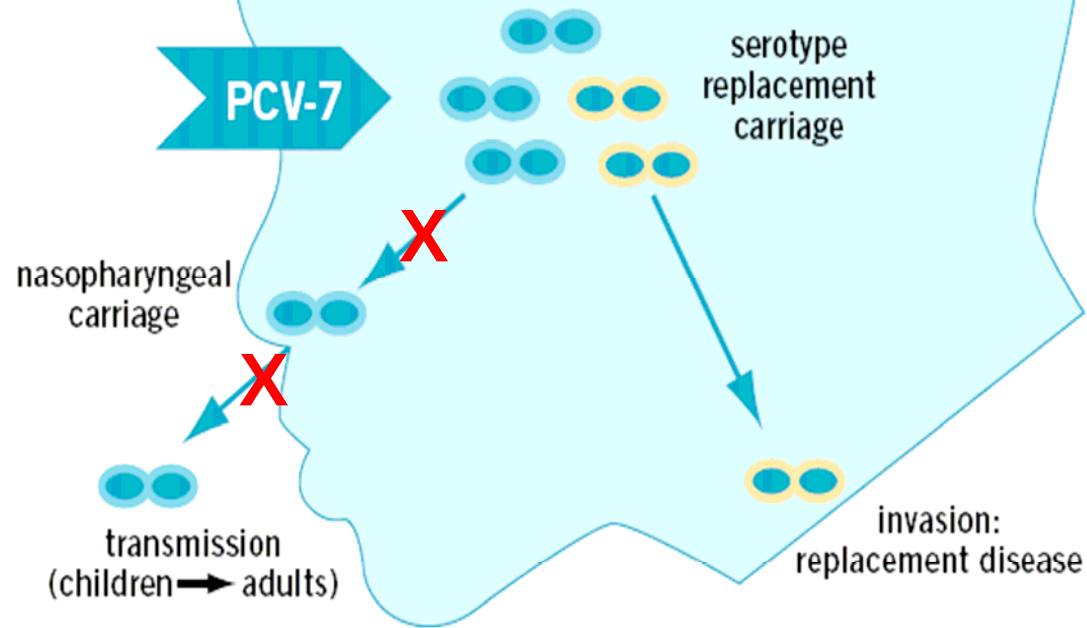


Asume protección cruzada con serogrupo 6

Eficacia global establecida



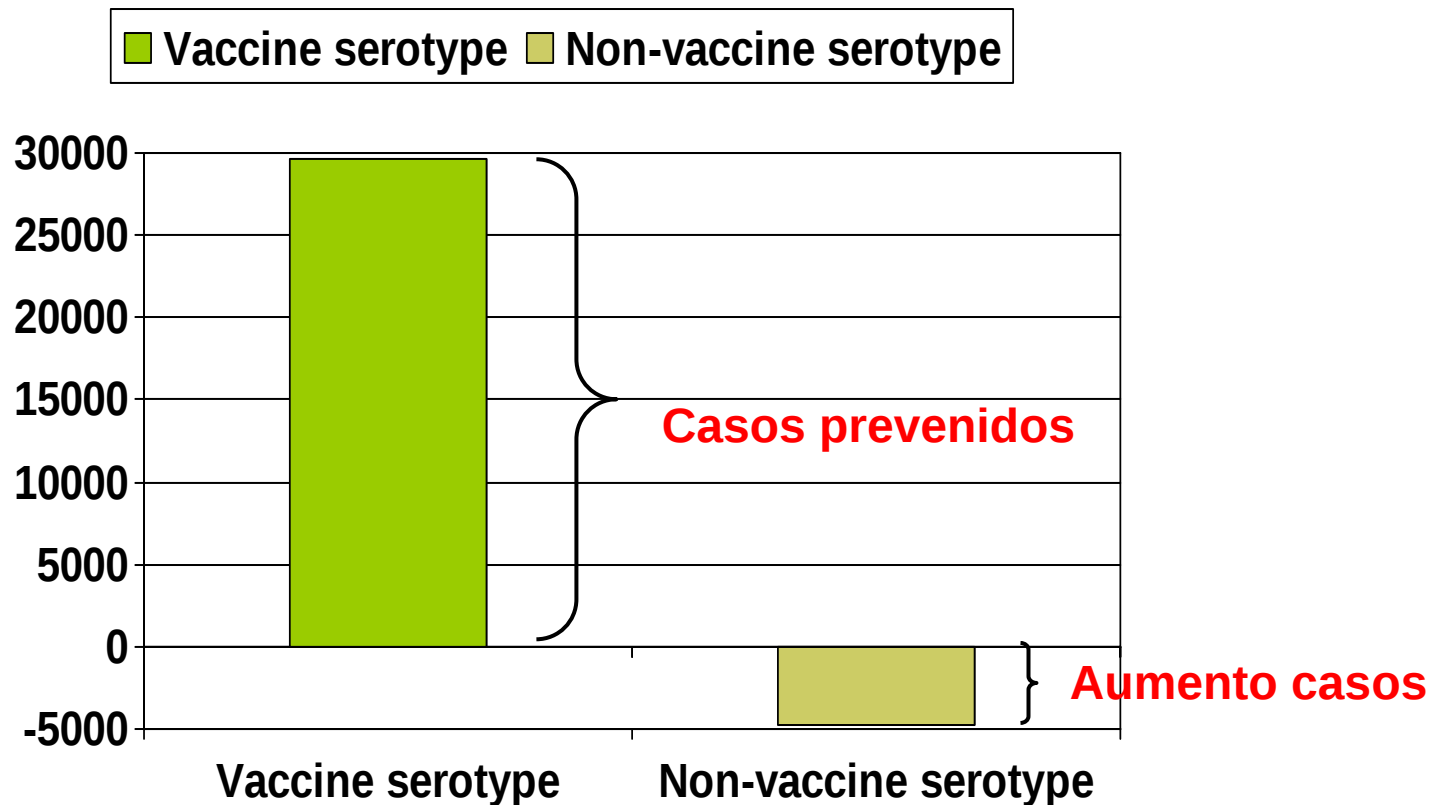
Reemplazo colonización por serotipos no vacunales



¹Dagan R, Givon-Lavi N, et al. PIDJ 2003; 22(6): 532-9

Graphic adapted from A. Scott

Casos enfermedad invasiva US



CDC. MMWR 2005; 54(36): 893-7.

¿Aumenta el empiema paraneumónico?

O. García-Algar y A. Martínez-Roig

Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona. España.

An Pediatr (Barc). 2008;68(2):89-91

EDITORIAL COMMENTARY

Replacement Pneumococcal Disease in Perspective

Stephen I. Pelton

Department of Pediatrics, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Clinical Infectious Diseases 2008;46:1353-5

Impacto en países en desarrollo



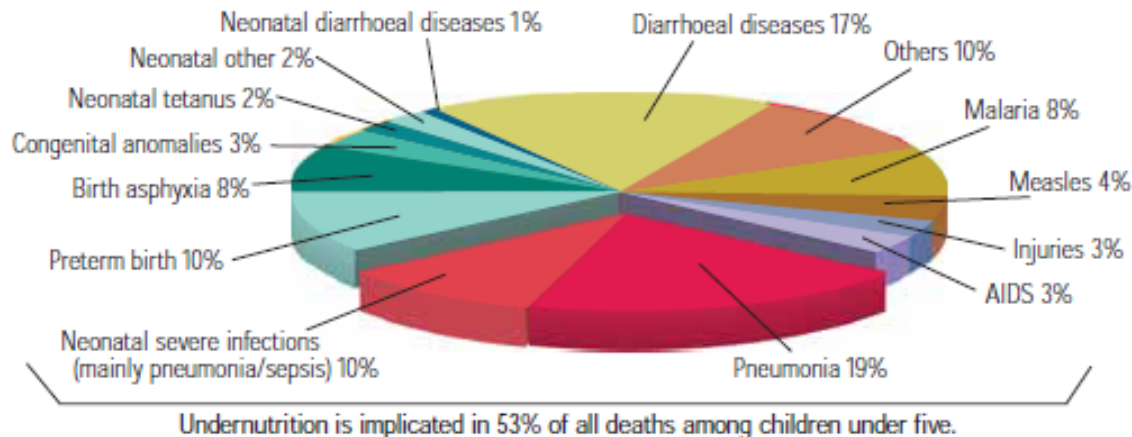
Impacto en países en desarrollo

- potencialmente mayor por tener la mayor incidencia de enfermedad neumocócica
- muy coste-efectiva

FIGURE 1

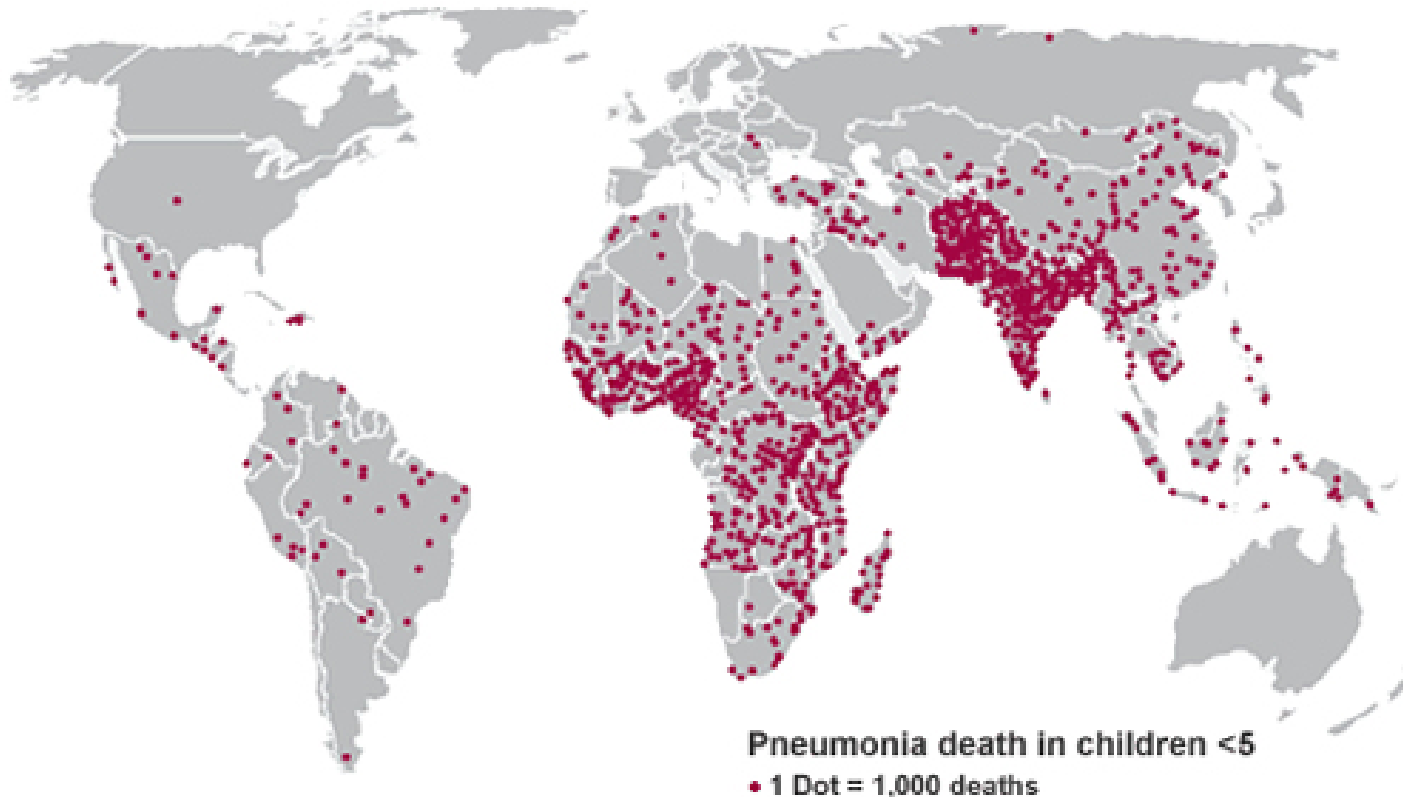
PNEUMONIA IS THE LEADING KILLER OF CHILDREN WORLDWIDE

Global distribution of cause-specific mortality among children under five, 2004

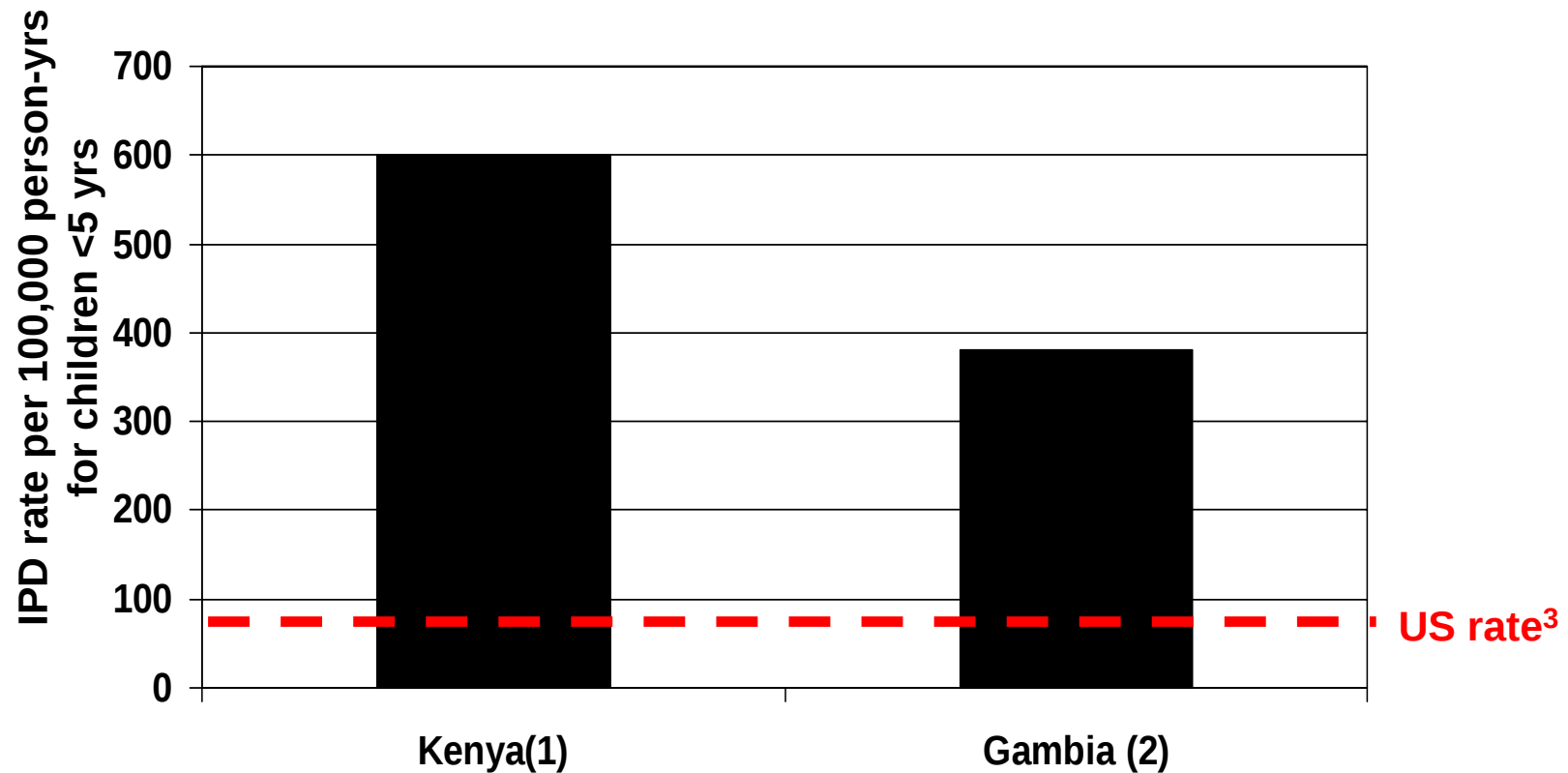


Impacto en países en desarrollo

- ▣ 85% muertes infantiles por neumonía ocurren en Africa y S. Asia



Incidencia enfermedad invasiva



¹Brent AJ, Ahmed I, et al. Lancet 2006; 367: 482-88.

²Cutts FT, Zaman SM, et al. Lancet 2005; 365(9465):1139-46.

³CDC. MMWR 2005; 54(36): 893-7.

OMS

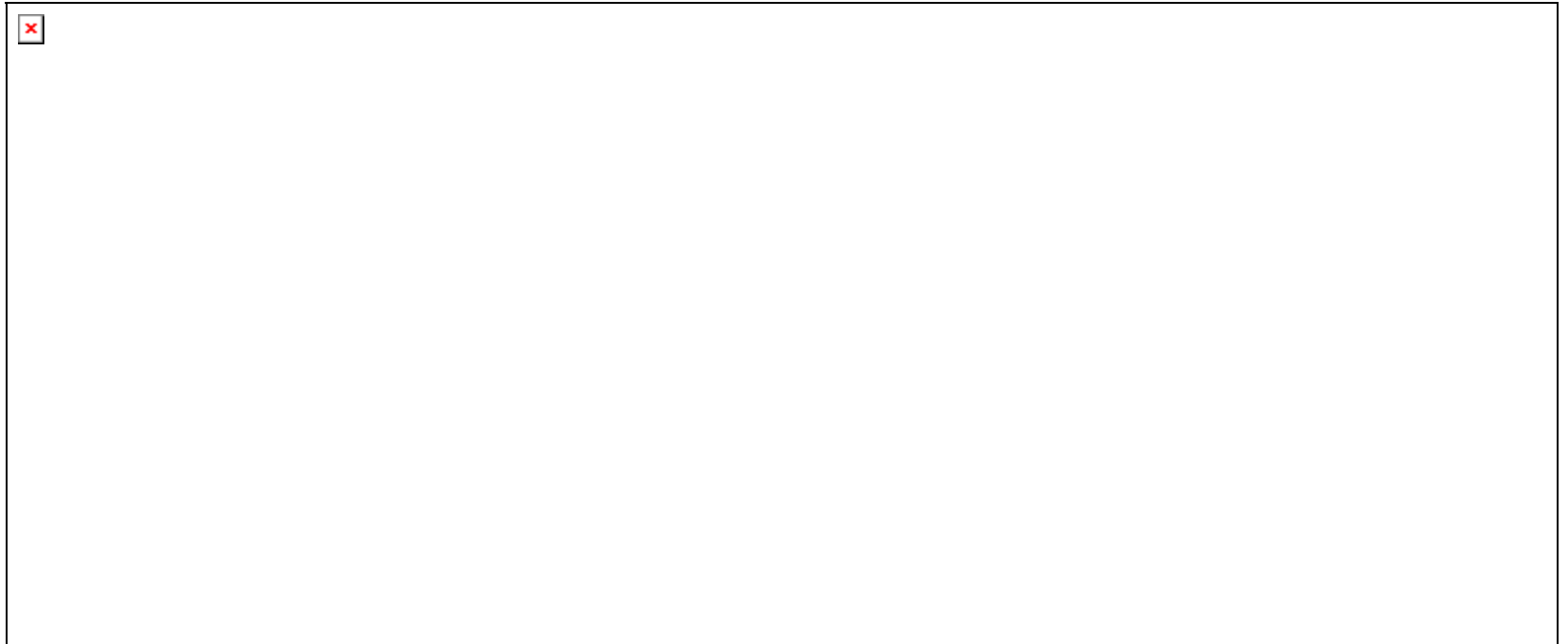
- ▣ recomienda prioritaria la introducción PCV-7 en los programas de inmunización de todos los países
- ▣ ALTA PRIORIDAD  países con alta mortalidad infantil:
 - >50 muertes/1000 en <5a
 - >50,000 muertes niños/año

The GAVI Alliance

iniciada en 2000 para mejorar el acceso a la inmunización en países pobres



Países elegibles por GAVI

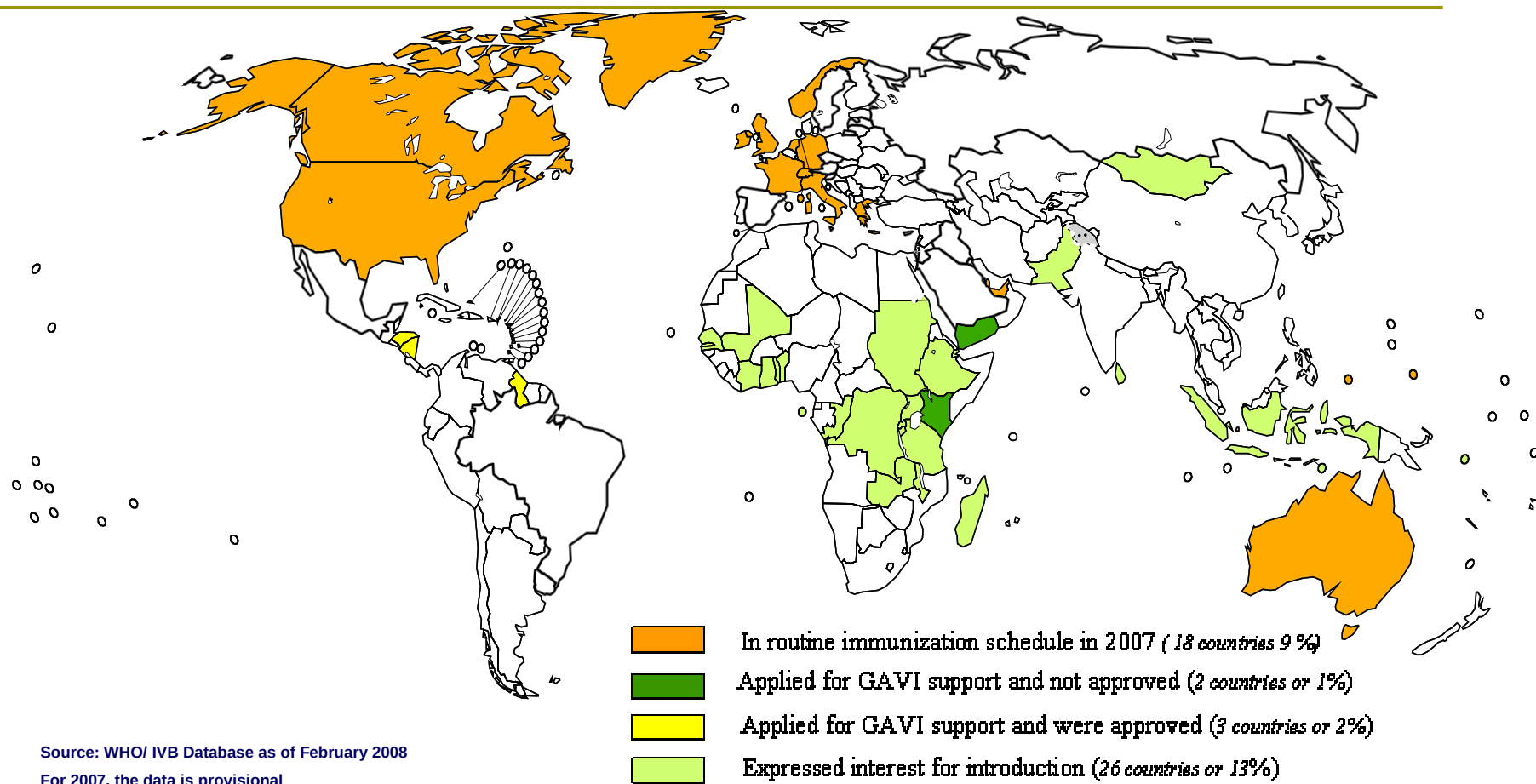


- 72 países elegibles por GAVI en 2007

25 Abril 2009: Ruanda



Introducción vacuna neumococo en calendario vacunal infantil (Feb. 08)



Worldwide progress in introducing pneumococcal conjugate vaccine – Worldwide, 2000-2008.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Oct 24;57(42):1148-51 & Wkly Epidemiol Rec
2008;83(43):388-92.

MSC

- ❑ NO recomienda la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente
 - excepción: niños grupos de riesgo <5a
 - coste-efectiva? 75€/dosis (300€)
 - datos limitados
 - esencial sistema vigilancia epidemiológica: determinar serotipos circulantes y carga específica en enfermedad invasiva y otras formas en nuestro medio

AEP

CALENDARIO VACUNAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2009										
Comité Asesor de Vacunas										
VACUNAS	Edad MESES					Edad AÑOS				
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-4	6	11-12	13-16
Hepatitis B ¹ (madres HBsAg(-))	HB ²	HB ^{2,3}	HB ³	HB ^{2,3}					HB ⁴	
Difteria ⁵ Tétanos Tosferina		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa ⁶
Polio ⁷		VPI	VPI	VPI		VPI				
H. Influenzae b ⁸		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁹		MC	MC			MC ⁸				
Sarampión ¹⁰ Rubeola Parotiditis					TV		TV			
Varicela ¹¹					Var		Var		Varicela	
Neumococo ¹²		Pn7v	Pn7v	Pn7v		Pn7v				
Papilomavirus ¹³									VPH	
Rotavirus ¹⁴			ROTAV							
Gripe ¹⁵					GRIPe			GRIPe		
Hepatitis A ¹⁶					HA	HA		HA		

□ recomienda su introducción desde el 2003 en:

- <2a
- 2-3a guardería
- 2-5a grupos de riesgo

□ Comunidad Madrid 2006

Recomendadas

Recomendadas
G. Riesgo

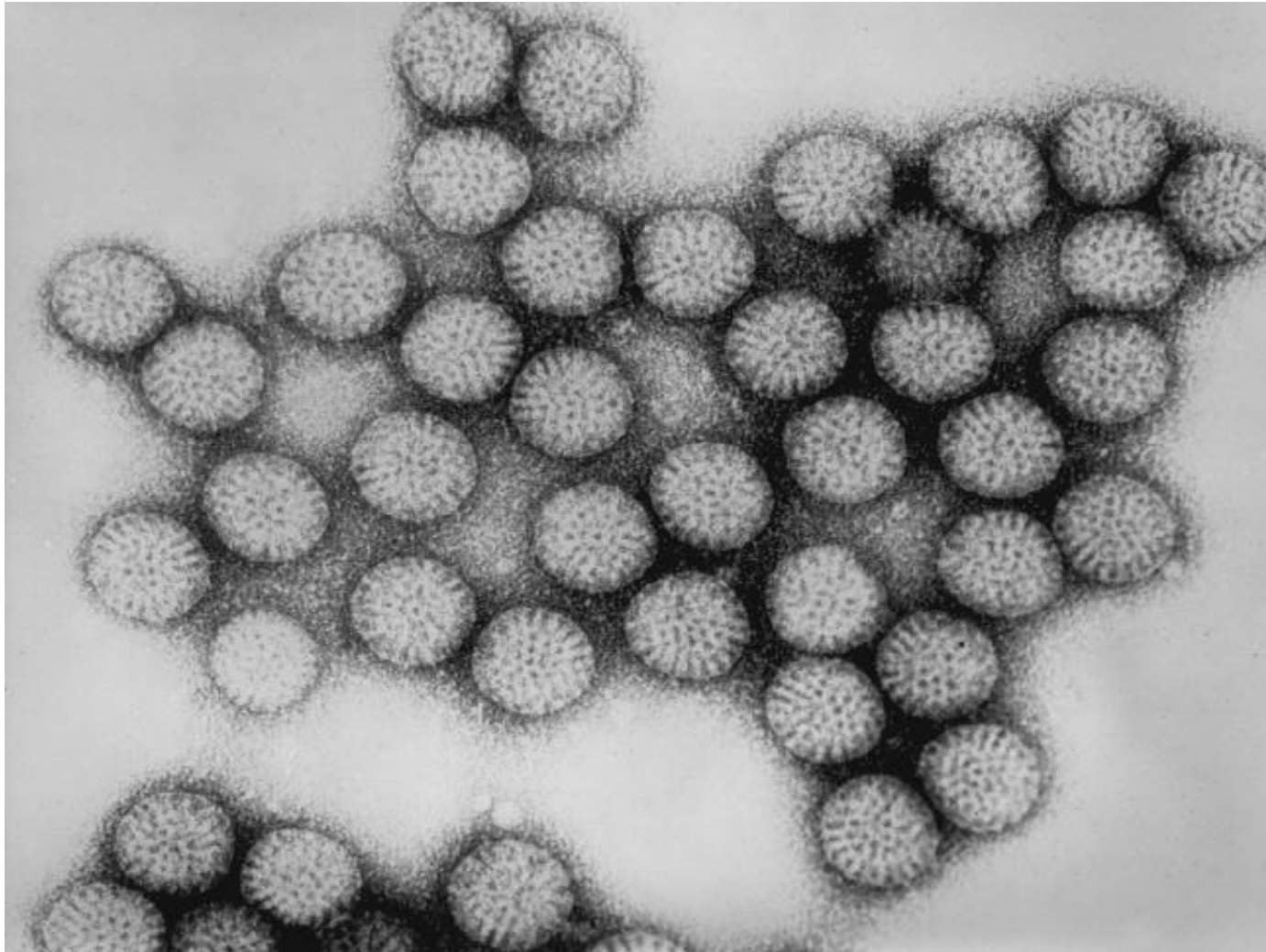
Rango de edad
recomendado

CATH-UP

Vacuna frente a rotavirus

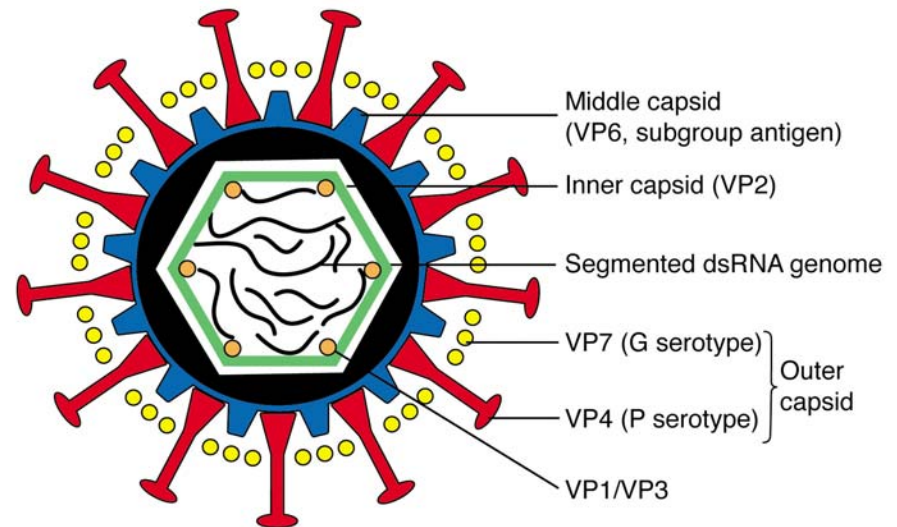


Rotavirus



Rotavirus

- ❑ Reovirus (RNA)
- ❑ Grupo A (90%)
- ❑ Ag VP7 y VP4 serotipo
 - G (1-19)
 - P (1-28)
- ❑ 5 GP (90%)
 - G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8
 - no correlación severidad enfermedad



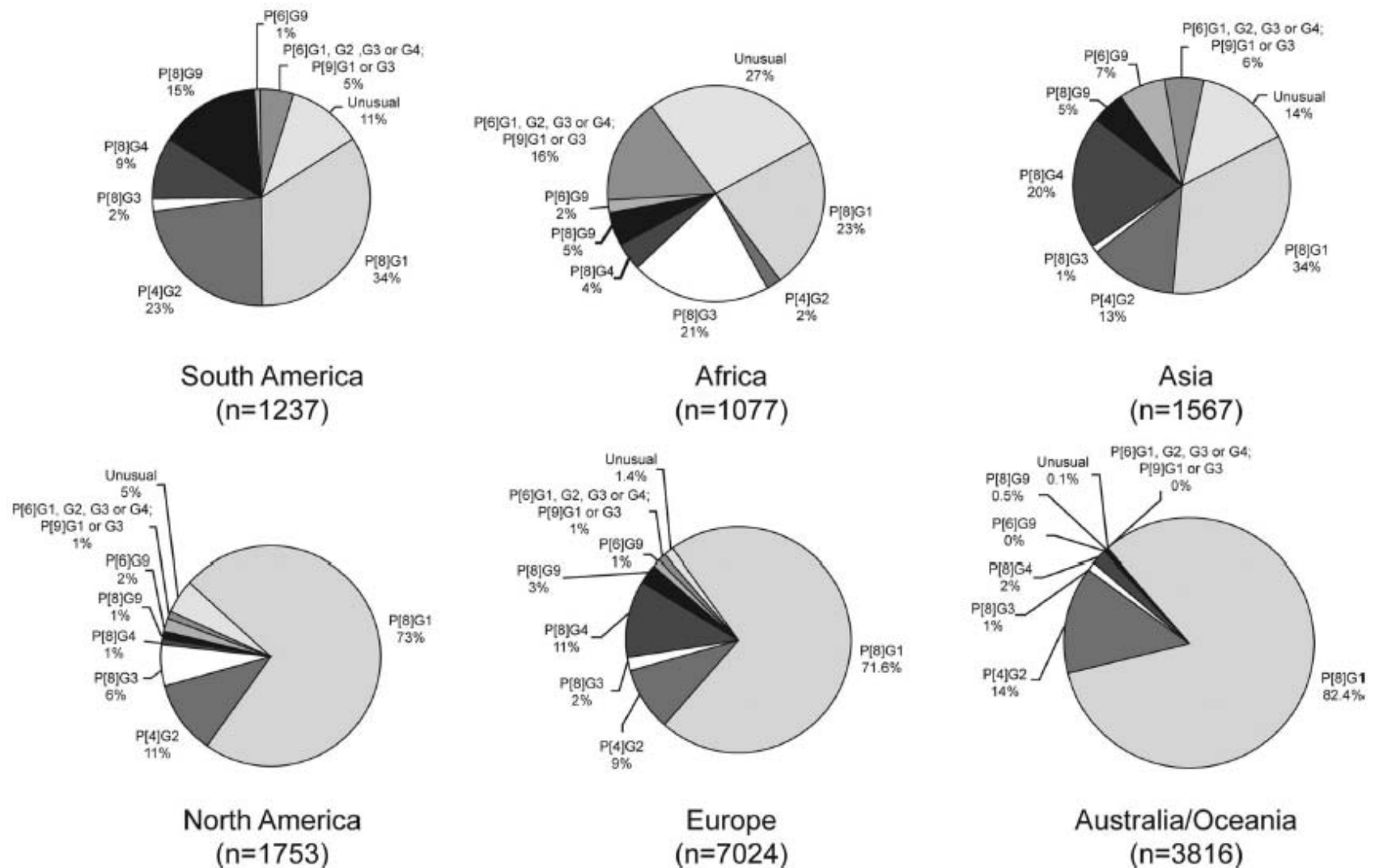
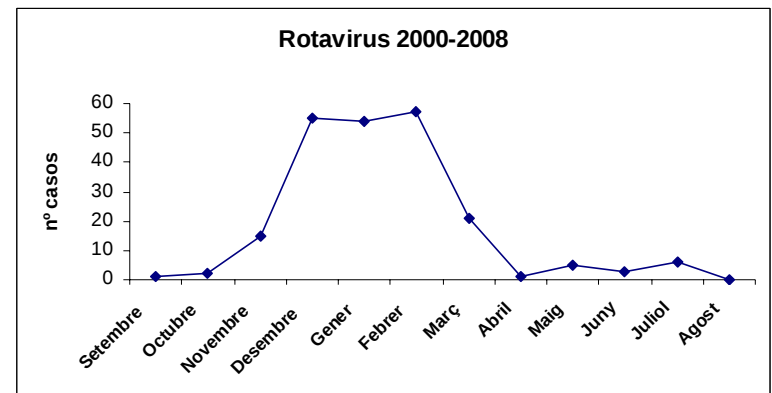


FIGURE 2. Geographical distribution of rotavirus serotypes. Reprinted with permission.⁵

- variabilidad geográfica y estacional
- desarrollo potencial nuevos serotipos

Rotavirus

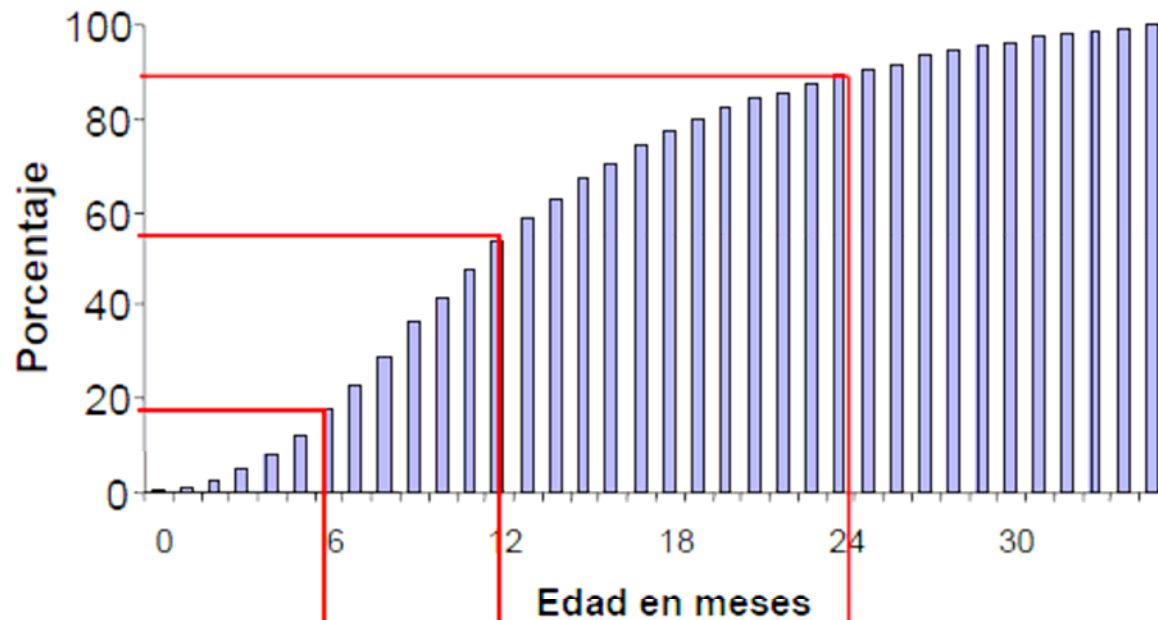
- causa más frecuente diarrea severa <5a
 - en países en desarrollo 80% en <12m
 - formas severas 6-24m
- estacionalidad
 - climas templados: invierno
 - trópico: todo el año



Inmunidad

- ▣ Anticuerpos contra VP7 y VP4 probable importancia protección
- ▣ Primoinfección $\Rightarrow$ inmunidad permanente
 - 85% protección diarrea grave posterior
 - inmunidad homotípica y heterotípica
- ▣ Reinfección a cualquier edad
- ▣ Infecciones subsiguientes menos severas (asintomáticos, cuadros leves)

Distribución global acumulada



6 meses 18% 12 meses 54% 24 meses 90%

Carga global estimada enfermedad

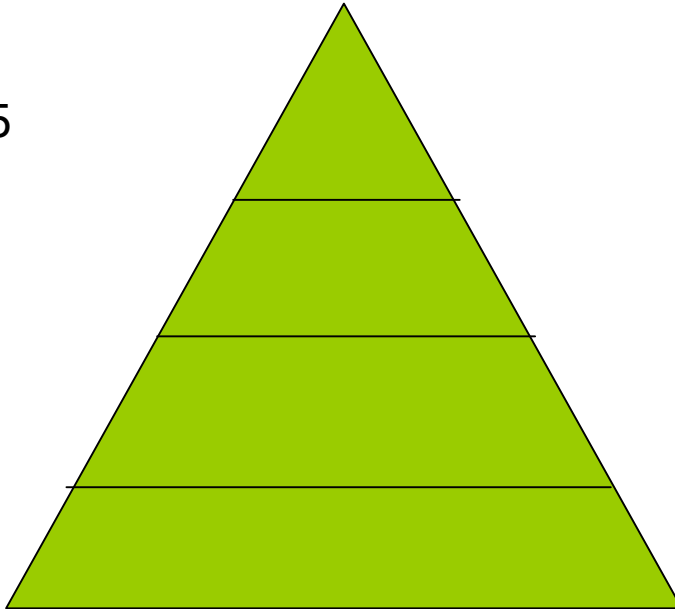
Riesgo

1:205

1:50

1:5

1:1



Eventos

610000 muertes

2,4 millones hospitalizaciones

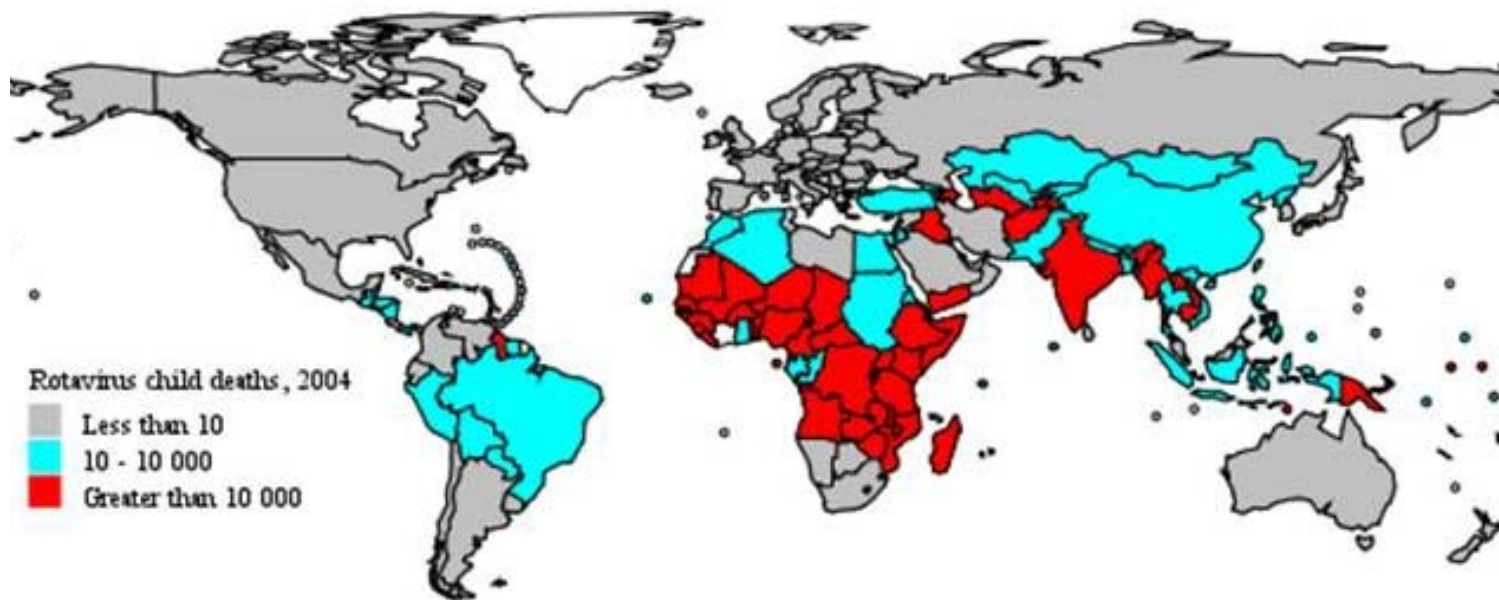
2,4 millones pacientes externos

114 millones episodios en casa

Rotavirus

527 000 global child rotavirus deaths, 2004

rotavirus deaths under five years of age per 100 000 population under five years of age
as of March 2007



Carga enfermedad regiones

	<i>UE</i>	<i>USA</i>	<i>CEE</i>	<i>Latino América</i>	<i>Asia</i>	<i>Africa</i>
<i>Muerte</i>	70	100	3,000	13,000	180,000	250,000
<i>Hospitalización</i>	90,000	80,000	60,000	215,000	400,000	1 Mi
<i>Ambulatorio</i>	700,000	650,000	600,000	2 Mi	5 Mi	15 Mi
<i>En domicilio</i>	2.8 Mi	3 Mi	2.5 Mi	10 Mi	23 Mi	65 Mi

Carga enfermedad regiones

	UE	USA	CEE	Latino América	Asia	Africa
Muerte	1:60,000	1:40,000	1:1,000	1:750	1:300	1:150
Hospitalización	1:80	1:50	1:70	1:60	1:75	1:65
Visita médica	1:6	1:6	1:6	1:5	1:5	1:5
Episodio	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1	1:1

Vacunas rotavirus

- ▣ 1998-99 vacuna **RotaShield**® : retirada mercado por asociación invaginación intestinal (1/10000)
- ▣ 2006 2 vacunas vivas atenuadas orales
 - **Rotarix**® : monovalente
 - **RotaTeq**® : pentavalente

Vacuna Rotarix[®]

- ❑ virus humano atenuado una cepa G1P[8]
- ❑ 2 dosis orales (intervalo 4s)
- ❑ edad mínima 6s (**NO >12s 1ª dosis**)
- ❑ edad máxima 24s
- ❑ liofilizada
- ❑ 1 mL



Vacuna RotaTeq[®]

- ❑ virus humanos y bovinos recombinante
- 5 cepas G1, G2, G3, G4 y P[8]
- ❑ 3 dosis orales (intervalo 4s)
- ❑ edad mínima 6s (**NO > 12s 1ª dosis**)
- ❑ edad máxima 26s
- ❑ solución
- ❑ 2 mL

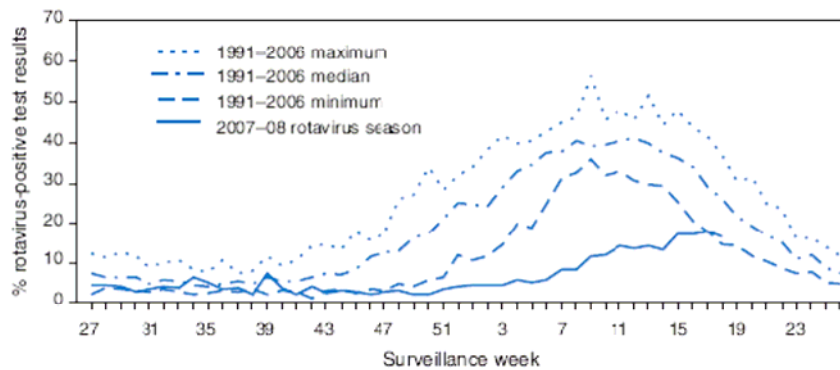


Nuevas vacunas rotavirus

- ▣ buena eficacia y seguridad en USA, Europa y Latinoamérica
 - introducción para uso rutinario
 - 90-100% protección enfermedad severa
 - 74-85% protección diarrea todos grados
 - aún por confirmar en Africa y Asia
- Africa: Malawi (50%), SA (77%) 61%
- Asia: Hong Kong, Taiwan, Singapur 96%

RotaTeq US

FIGURE 1. Percentage of rotavirus tests with positive results from participating laboratories, by week of year — National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System, United States, 1991–2006 rotavirus seasons and 2007–08 rotavirus season*



* 2008 data current through week ending 3 May 2008. Data from July 2006–June 2007 were excluded from the (1991–2006) prevaccine baseline data because some persons tested likely received vaccine during that period.

- Cobertura 56%
- ↓78% detección lab
- ↓90% GEA severa
- En <2a y tb 3-18a

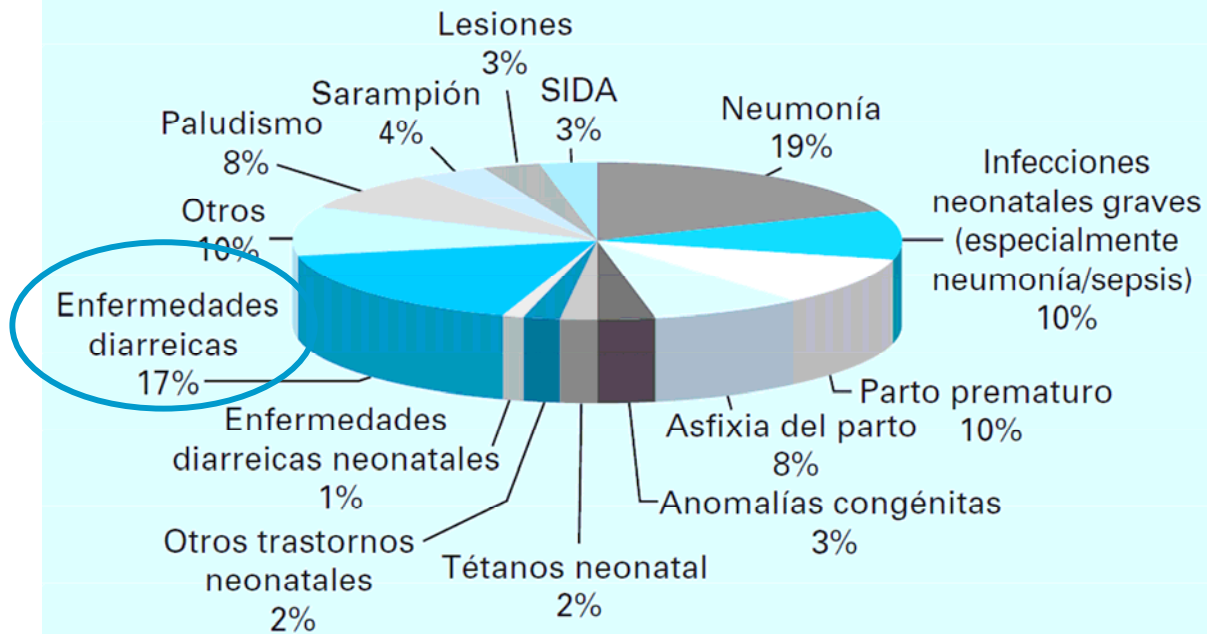
Impacto en países en desarrollo



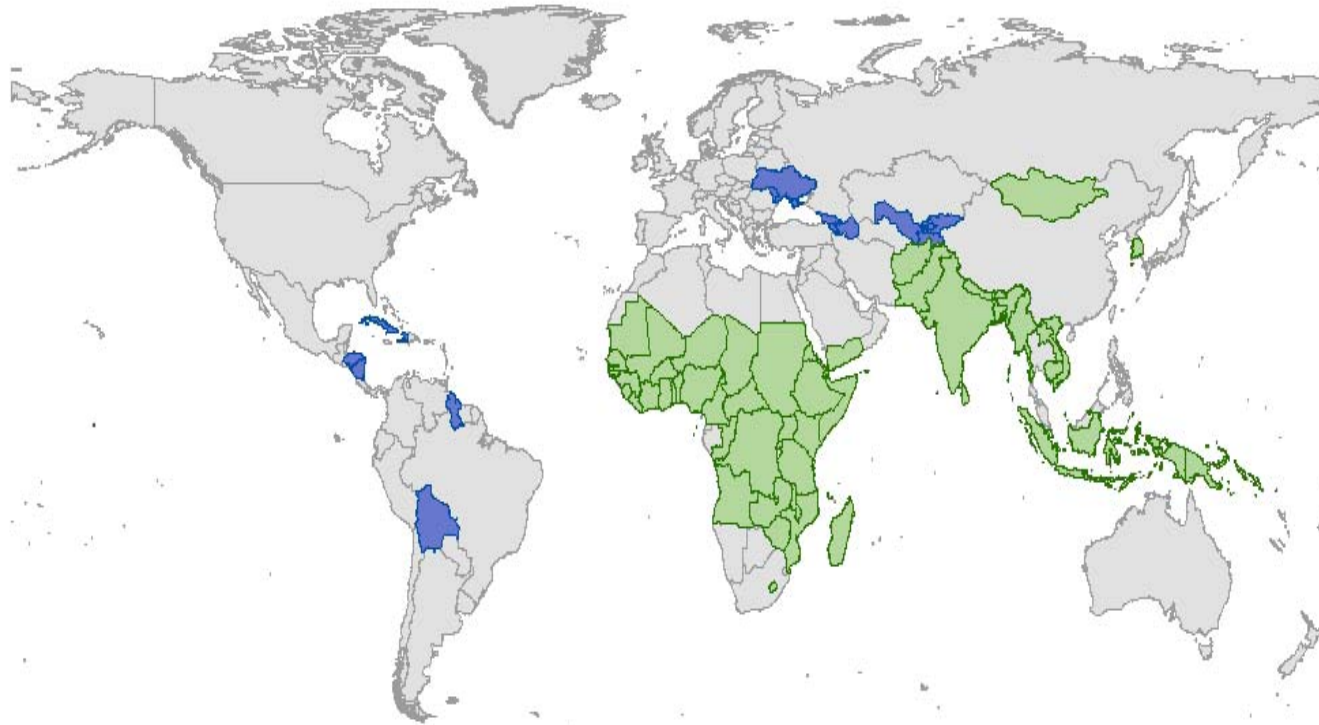
Impacto en países en desarrollo

▣ muy coste-efectiva

La desnutrición se relaciona hasta con el 50% de todas las muertes de niños menores de cinco años.



Impacto en países en desarrollo



■ No recomendada OMS
o apoyo GAVI, países
elevada mortalidad

■ Recomendada OMS
y apoyo GAVI

\$5 /dosis

OMS

- ▣ introducción programas inmunización en regiones donde:
 - eficacia vacunal sugiere impacto salud pública significativo
 - infraestructura y mecanismos de financiación disponibles

Recomendación global pendiente de estudios Asia y Africa
Informe preliminar: priorizar introducción en países con mortalidad por GEA $\geq 10\%$

ESPID y EPSGHAN

- ▣ introducción en todos los calendarios vacunales europeos

España

- ▣ 310000 episodios diarrea
 - ▣ 60000 visitas médicas
 - ▣ 7500 hospitalizaciones <5a (media 4 dias)
 - ▣ coste social
-
- ▣ coste global estimado hospitalizados: 8,5 millones € anuales

CALENDARIO VACUNAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2009										
Comité Asesor de Vacunas										
VACUNAS	Edad MESES					Edad AÑOS				
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-4	6	11-12	13-16
Hepatitis B ¹ (madres HBsAg(-))	HB ²	HB ^{2,3}	HB ³	HB ^{2,3}					HB ⁴	
Difteria ⁵ Tétanos Tosferina		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa ⁶
Polio ⁷		VPI	VPI	VPI		VPI				
H. Influenzae b ⁸		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁹		MC	MC			MC ⁸				
Sarampión ¹⁰ Rubeola Parotiditis					TV		TV			
Varicela ¹¹					Var		Var		Varicela	
Neumococo ¹²		Pn7v	Pn7v	Pn7v		Pn7v				
Papilomavirus ¹³									VPV	
Rotavirus ¹⁴			ROTAV							
Gripe ¹⁵					GRIPPE			GRIPPE		
Hepatitis A ¹⁶					HA	HA		HA		

□ recomienda su introducción desde el 2008

Recomendadas

Recomendadas
G. Riesgo

Rango de edad
recomendado

CATCH-UP

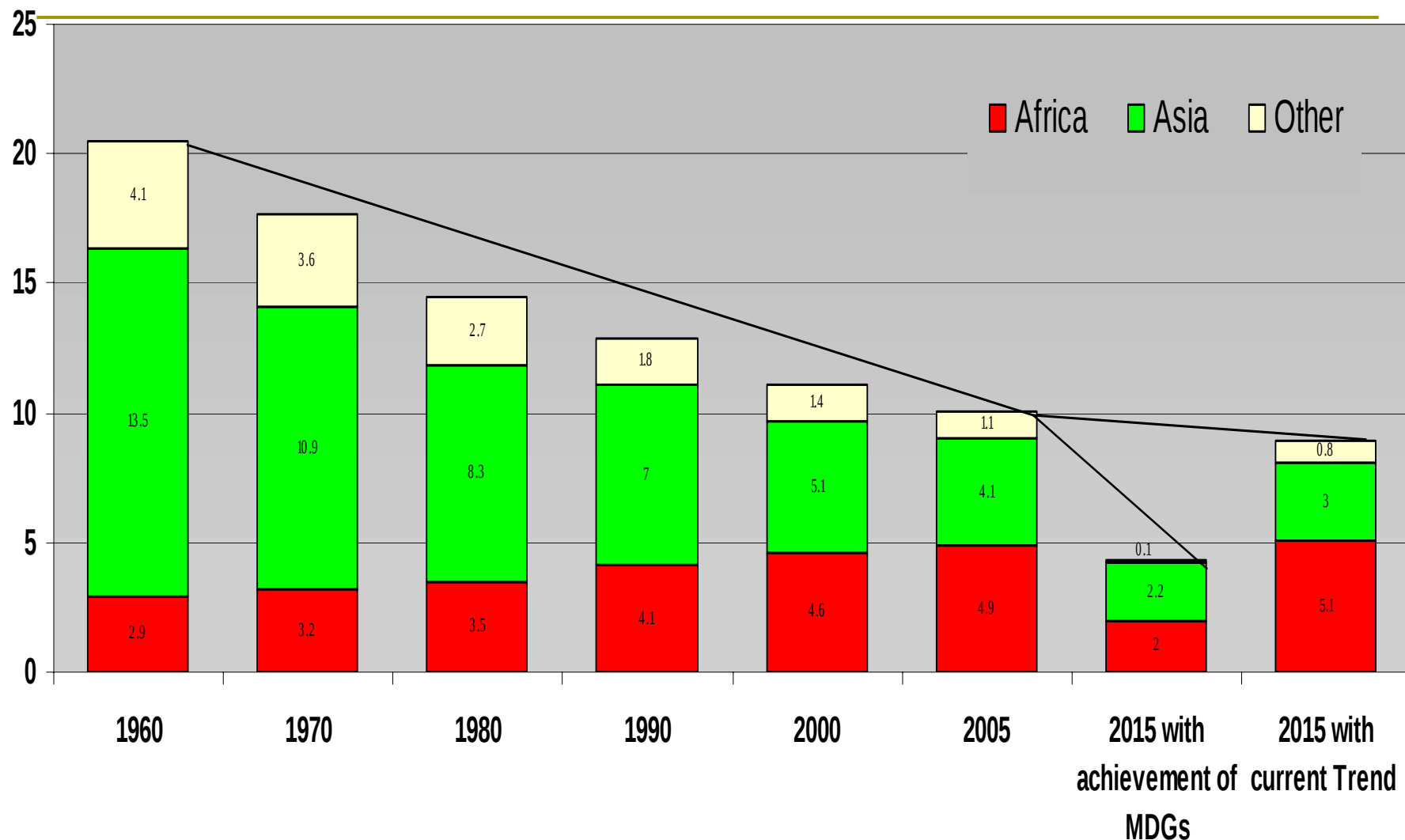
MSC

- ▣ NO incluir en calendario vacunal
 - coste-efectividad?
Rotarix 94€/dosis (188€)
RotaTeq 69 €/dosis (207€)
 - datos limitados
 - esencial sistema vigilancia epidemiológica
determinar serotipos circulantes y carga
específica enfermedad

Objetivos de Desarrollo del Milenio

1. Erradicar la pobreza extrema y el hambre
2. Lograr la enseñanza primaria universal
3. Promover la igualdad de género y autonomía de la mujer
4. Reducir la mortalidad infantil
5. Mejorar la salud materna
6. Combatir el VIH/SIDA, malaria y otras enfermedades
7. Garantizar la sostenibilidad medio ambiente
8. Fomentar una alianza mundial para el desarrollo

Mortalidad infantil



Al ritmo actual el progreso del ODM4 se alcanzará en el 2045!



La vacunación contra neumococo y rotavirus podría prevenir >11 millones muertes en niños para el 2030