

Prevención de la meningitis mediante vacunación



Magda Campins Martí
Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología

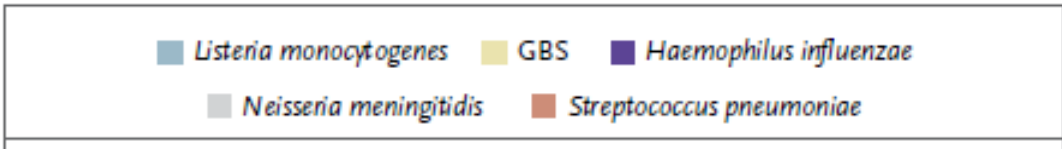
*31º Congreso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
Zaragoza, 10 Junio 2011*

ORIGINAL ARTICLE

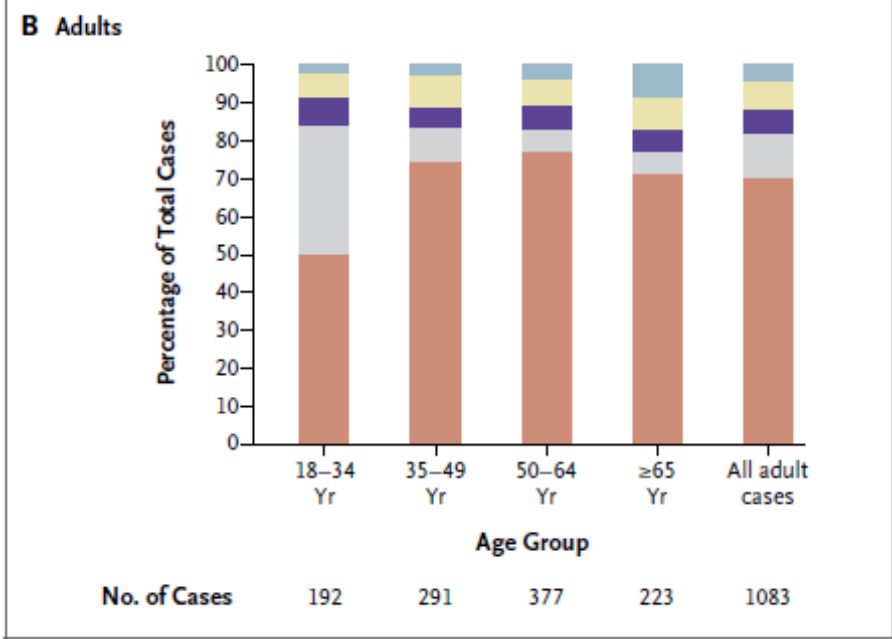
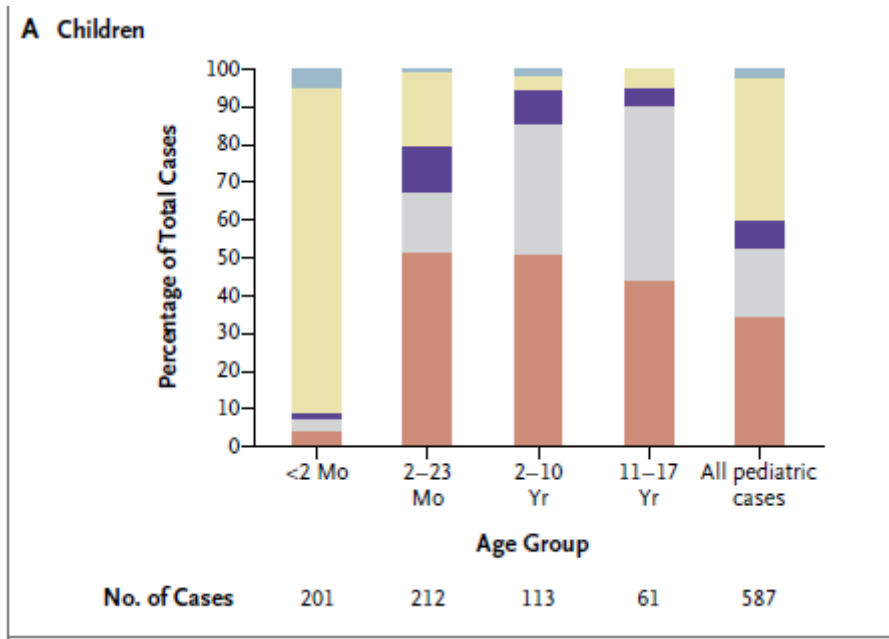
Bacterial Meningitis in the United States, 1998–2007

N Engl J Med 2011;364:2016-25.

Michael C. Thigpen, M.D., Cynthia G. Whitney, M.D., M.P.H.,



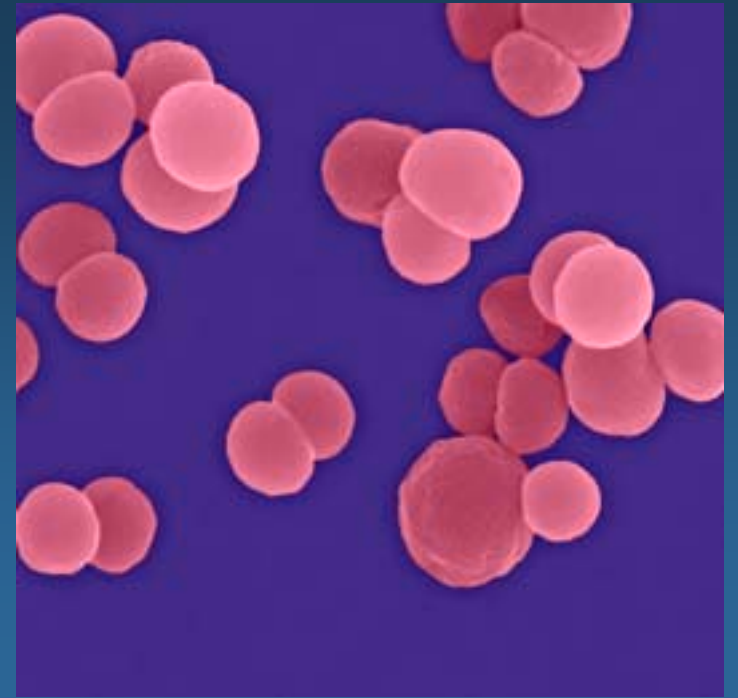
- *S. pneumoniae* (58% casos)
- *N. meningitidis* (14%)
- *H. influenzae* (6,7%)



- Epidemiología de la enfermedad meningocócica invasora
- Cambios epidemiológicos en los últimos años
- Impacto de la vacunación sistemática infantil
- Nuevas vacunas antimeningocócicas:
 - tetravalentes ACYW135 conjugadas
 - monovalente A
 - monovalente B

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASORA

- 1,2 millones de casos anuales y 500.000 muertes^{1,2}
- 5 serogrupos (A, B, C, W-135, Y) causan la mayoría de casos³
- Distribución mundial, con variaciones según serogrupos^{3,4}
- Letalidad elevada a pesar del diagnóstico y tratamiento precoz. Impacto significativo prevención mediante vacunación.



(Scanning electron microscope image of *N. meningitidis*.
Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.)



Distribución mundial de serogrupos causantes de enfermedad meningocócica invasora



Cinturón Africano de la meningitis

- 0,25 – 4,4 casos x 100.000 en Europa y EE.UU.

100 - 1000 x 100.000 en Cinturón africano de la meningitis

- En el Cinturón africano se producen ciclos epidémicos de 2-4 años de duración cada 8-12 años (desde 1980 ciclos + cortos)

2003-2009: 250.000 casos y 25.000 muertes

- *Neisseria meningitidis* ocasiona el 80-95% de las meningitis bacterianas epidémicas y el 10-40% de las meningitis bacterianas endémicas a nivel mundial.

II. SYNTHÈSE DE LA SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE 2010 (SEMAINES NOTIFIÉES 01 – 52)
 SYNTHESIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION 2010 (REPORTED WEEKS 01 □ 52)

Tableau/ Table 2: Synthèse de la situation épidémiologique (semaines notifiées)/
 Synthesis of the epidemiological situation (reported weeks)

Pays	Cas	Décès	Létalité (%)	District en Alerte	District en Epidémie	Semaines notifiées	En districts (%)	En semaines(%)
Country	Case	Death	Letality (%)	District in Alert	District in Epidemic	Reported weeks	In districts (%)	In weeks
Bénin	323	54	16.7	3	0	01 - 52	100.0	99.9
Burkina Faso	6 732	949	14.1	20	12	01 - 52	100.0	100.0
Cameroun	835	71	8.5	6	3	01 - 52	-	64.2
Centrafrique	477	106	22.2	2	1	01 - 48	95.8	77.4
Côte d'Ivoire	146	28	19.2	0	0	01 - 48	100.0	81.9
Ethiopia	5	0	0.0	0	0	01- 19	-	-
Ghana	1 164	128	11.0	7	3	01 - 52	97.1	78.7
Guinée	84	11	13.1	0	0	01- 25	-	-
Mali	482	34	7.1	2	0	01 - 52	100.0	100.0
Niger	2 908	251	8.6	6	4	01 - 52	100.0	100.0
Nigeria	4 983	337	6.8	35	5	01 - 52	100.0	100.0
RD Congo**	8 276	926	11.2	30	7	01 - 52	26.1	74.3
Tchad	3 228	248	7.7	6	11	01 - 52	100.0	96.4
Togo	460	94	20.4	3	0	01 - 52	100.0	99.7
Total	30 103	3 237	10.8	120	46	01 - 52	92.6	91.4

** Définition des seuils d'alerte/épidémique non applicable à ce pays situé en dehors de la ceinture de la méningite
 Definition of Alert/epidemic thresholds not applicable to this country outside the meningitis belt

**Tableau/Table 3: Pathogènes identifiés par PCR, Latex, Culture (semaines notifiées 2010)/
Pathogens identified by PCR, Latex, Culture (reported weeks 2010)**

Pays	Nombre LCR	LCR contam	LCR negativ	NmA	NmB	NmC	NmX	NmY	Nm W135	Autres Nm ind.	S.Pneum	Hib	Autres Pathogènes
Country	Number LCR	LCR contam	LCR negativ	NmA	NmB	NmC	NmX	NmY	Nm W135	Other Nm ind.	S.Pneum	Hib	Other Pathogens
Benin	73	0	25	0	0	0	0	0	0	0	48	0	0
Burkina Faso	469	0	204	66	0	3	53	0	8	0	126	7	2
Cameroun	79	5	50	9	0	0	0	0	8	0	7	0	0
Centrafrique	18	0	8	0	0	0	0	0	0	1	8	1	0
Cote d'Ivoire	439	19	384	0	0	0	0	0	1	0	19	9	7
Ethiopia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ghana	69	0	27	6	0	0	0	0	22	4	10	0	0
Mali	471	24	403	36	0	0	0	0	0	0	6	1	1
Niger	2 026	0	1 058	231	0	0	2	0	614	9	79	17	16
Nigeria	-	-	-	43	-	-	-	-	58	-	-	-	-
RD Congo	78	11	65	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Tchad	241	0	165	48	0	0	0	0	14	0	12	2	0
Togo	169	0	118	0	0	0	0	0	1	0	40	10	0
Total	4 132	59	2 507	439	0	4	55	0	726	14	356	47	26

Pathogènes Identifier par /Pathogens identified by: PCR, LATEX, CULTURE

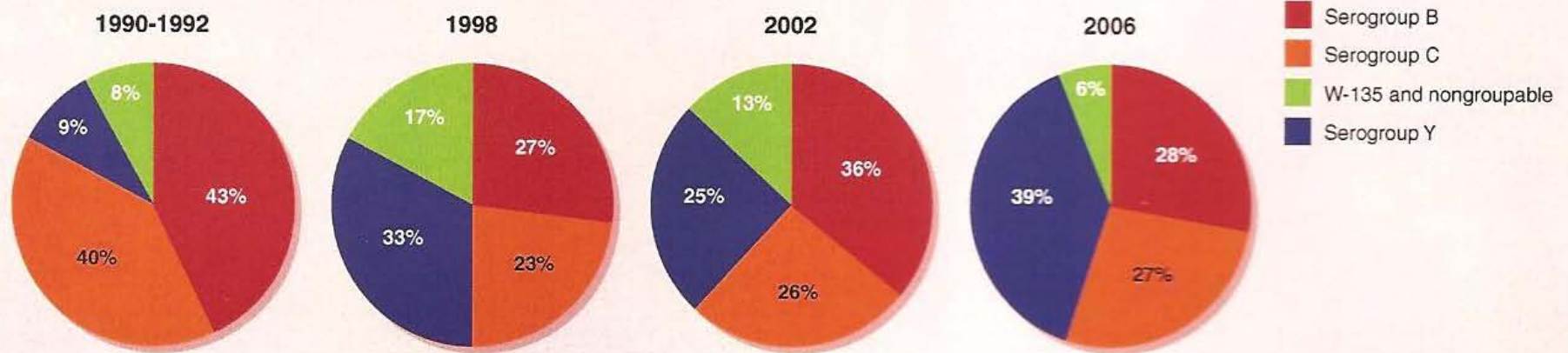
Serogrupo W-135

- ✓ Principal causa de EMI endémica en Sudáfrica
- ✓ Causa de epidemias importantes en Burkina Faso y Arabia Saudí
- ✓ Diseminación desde África a otros continentes (viajeros):
 - 4% casos esporádicos en USA
 - tercero en frecuencia, después del B y C, en Reino Unido y Francia
 - *switching* capsular con clon virulento de *N. meningitidis* ser. C

- von GA. *Clin Infect Dis* 2008;46:377-386
- Harrison LH. *Vaccine* 2009;27 (Suppl 2):B51-B63.

Evolución de serogrupos en EE.UU. (1990-2006)

Figure 8. Changing Serogroup Distribution in the United States, 1990–2006^{25,33,35,36}



Neisseria meningitidis vaccines: historical perspective

Development of the first meningococcal experimental vaccine

First successful polysaccharide vaccines against groups A and C developed 40 years ago in response to epidemics of meningitis among US military recruits¹

Plain polysaccharide quadrivalent (ACWY) vaccine

A plain quadrivalent (A, C, W-135, Y) polysaccharide vaccine available since 1981 in the US
– Protection is for a limited time and is not effective in young children²
– No long-term memory and lower immune response to 2nd dose as compared to 1st dose³

Meningococcal C conjugate vaccines available since 1999

Capsular polysaccharide from *N. meningitidis* (serogroup C) conjugated to a carrier protein (CRM₁₉₇ or tetanus toxoid) increased immunogenicity, especially in young children⁴

Quadrivalent (ACWY) conjugate vaccines (CRM₁₉₇ or diphtheria toxoid) available

1. Jódar L, et al. *Lancet*. 2002;27;359(9316):1499-508.

2. Jackson LA, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:86-91.

3. Jackson LA, et al. *CID*. 2009;49:e1-10.

4. Collins CL, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:966-968.

Vacunas de polisacáridos capsulares

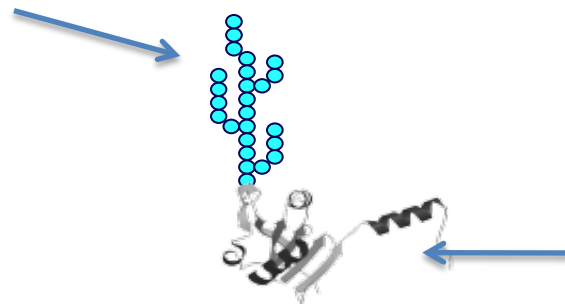
Vacunas de polisacáridos planos

- Activación células B, sin respuesta inmune mediada por células T.
- No inducción memoria inmune
- Limitado impacto sobre colonización nasofaringea

Vacunas polisacáridos conjugados

- Genera respuesta inmune T-dependiente e induce memoria inmunológica
- Induce una potente y prolongada respuesta inmune secundaria en lactantes
- Reduce estado de portador nasofaríngeo

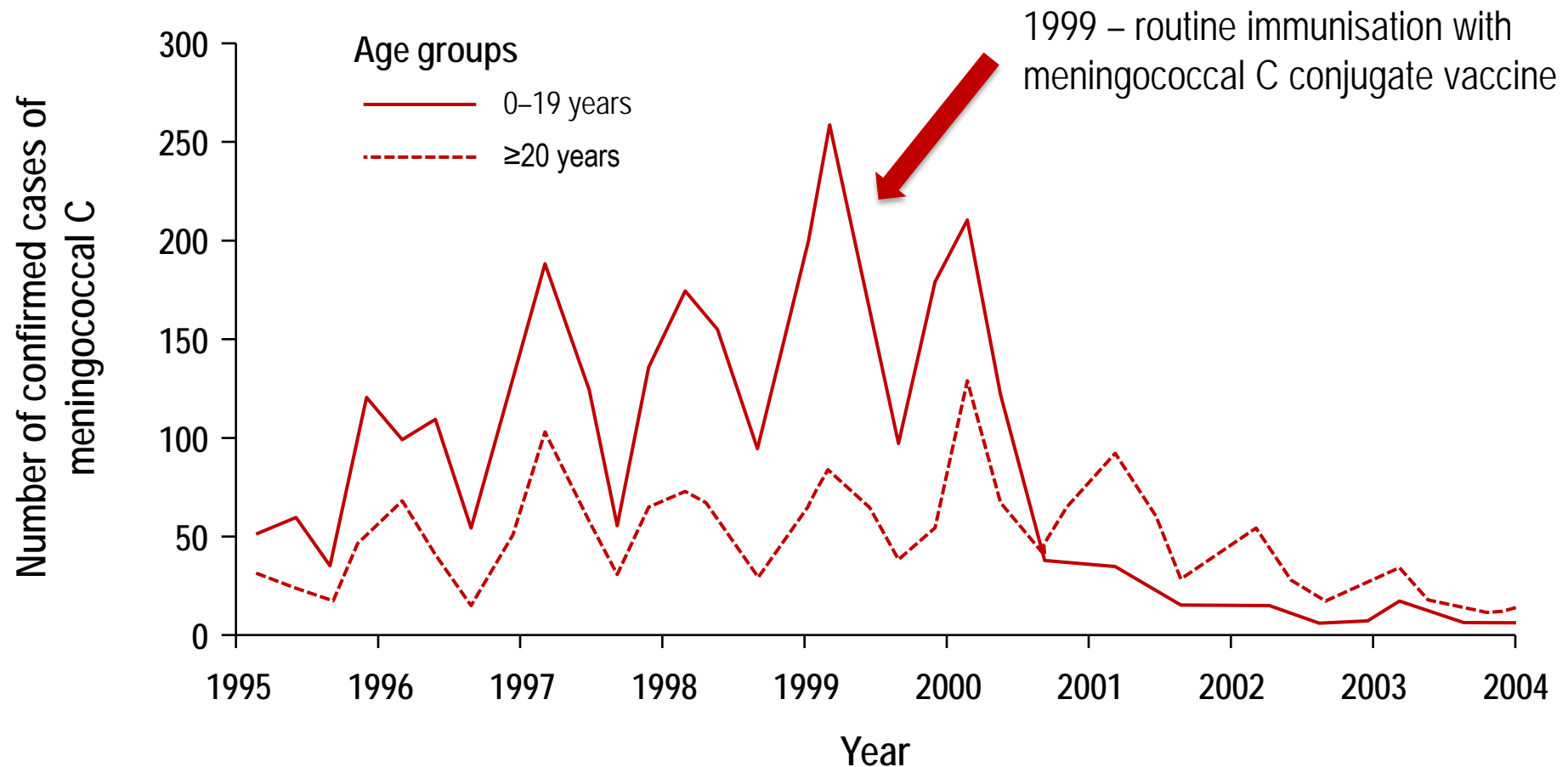
Polisacárido



Proteína transportadora
“carrier”

- Toxoide tetánico
- Toxoide diftérico
- CRM197
- Proteínas membrana externa:
 - Meningococo
 - HiNT: proteína D

Impacto de la vacunación antimeningocócica C conjugada en Reino Unido

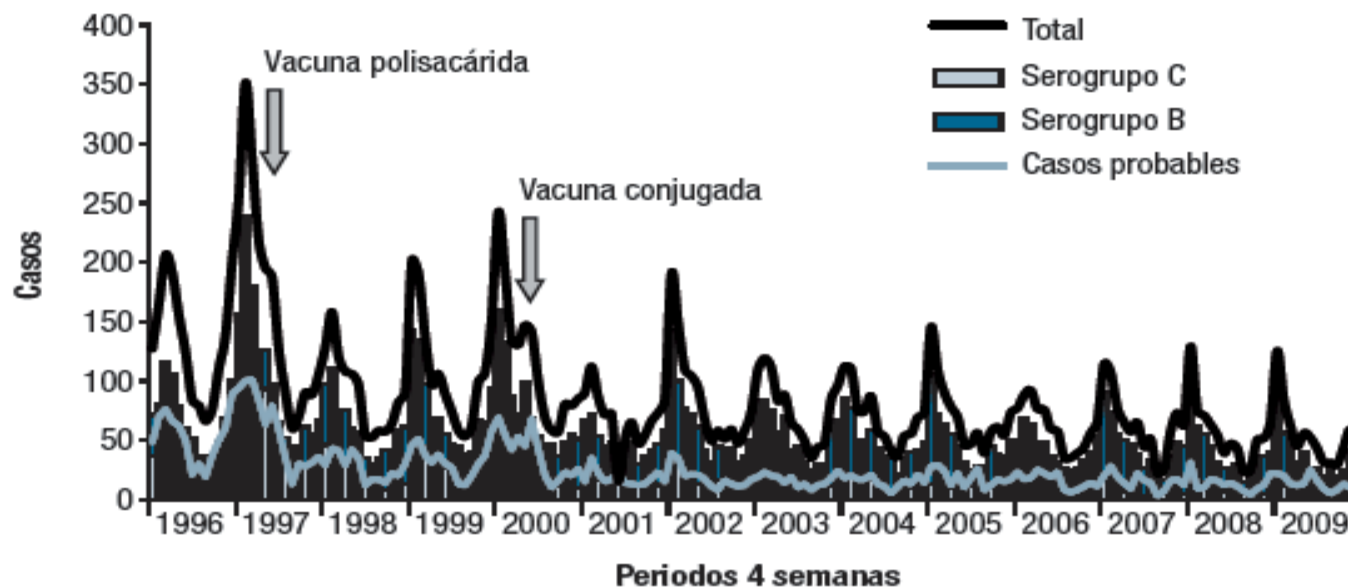


*UK routine immunisation (2, 3 and 4 months) began in November 1999 and the campaign to protect all other children aged <18 was phased in from November 1999 to end 2000

Impacto de la vacunación en España

Figura 4

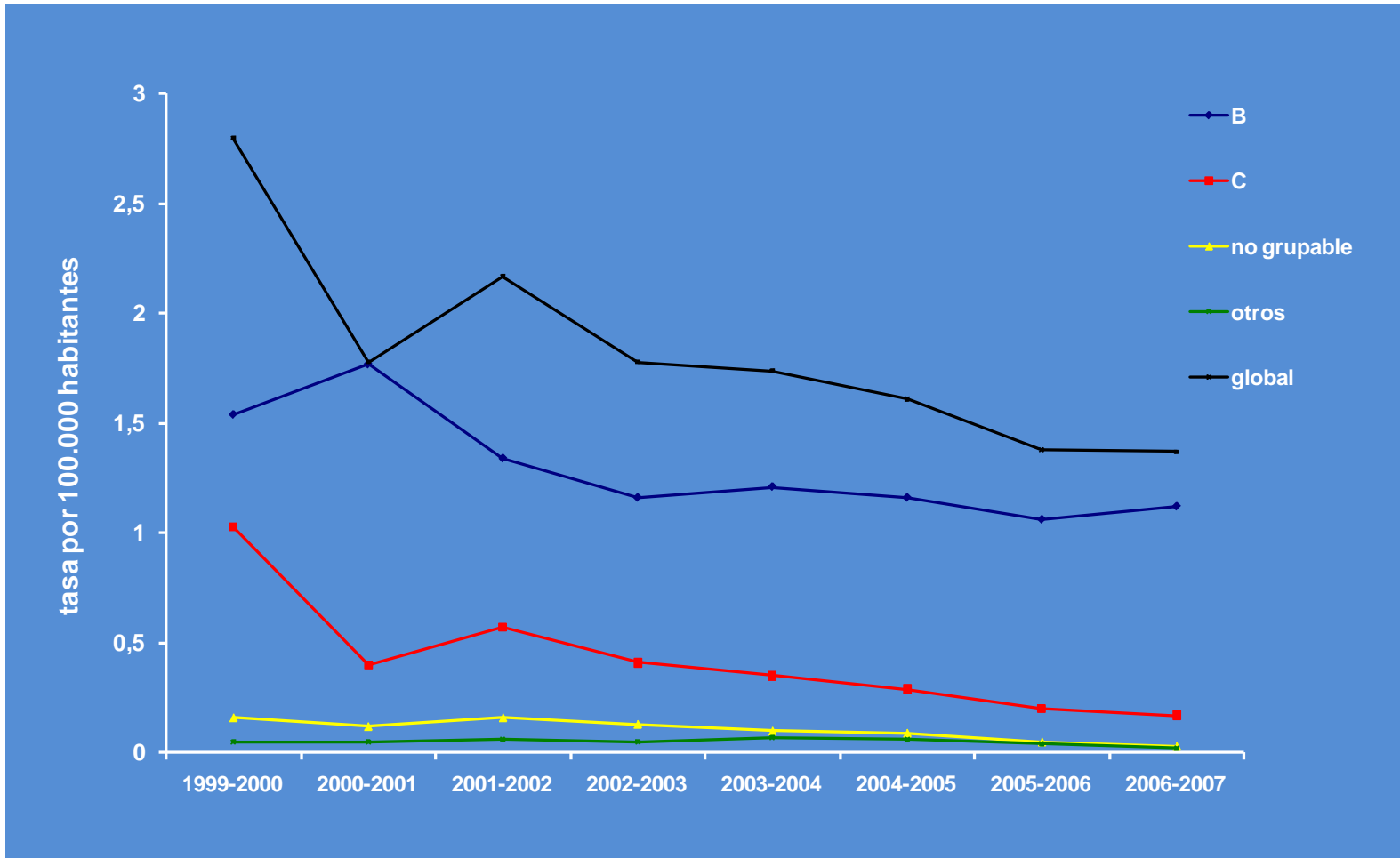
Enfermedad meningocócica. Casos totales y principales serogrupos.
Temporadas 1996-1997 a 2008-2009



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
Elaboración: Centro Nacional de Epidemiología.

- 87% serogrupo C
- 54,7% global

Evolución de los serogrupos causantes de enfermedad meningocócica invasora en España (1999-2007)



Adaptado de: Cano R et al⁶.

- Epidemiología de la enfermedad meningocócica invasora
- Cambios epidemiológicos en los últimos años
- Impacto de la vacunación sistemática infantil
- **Nuevas vacunas antimeningocócicas:**
 - *tetravalentes ACYW135 conjugadas*
 - *monovalente B*
 - *monovalente A*

Características de las vacunas MenACWY-D (Menactra®) y MenACWY-CRM₁₉₇ (Menveo™)

Característica	MenACWY-D	MenACWY-CRM ₁₉₇
Lugar de autorización	EE.UU. y Canadá	Europa y EE.UU.
Fecha de autorización	2005 y 2006	2010
Proteína transportadora	Toxoide de difteria	Toxoide de difteria mutado
Vía de administración	IM	IM
Pauta vacunal (dosis)	Una	Una
Indicaciones	EE.UU: 11-18 años 2-55 años en riesgo Canadá: 2-55 años en riesgo	EE.UU: 11-18 años 2-55 años en riesgo Europa: Adolescentes a partir de 11 años y adultos
Uso en niños < 2años	No autorizado	No autorizado

¡Sólo uso hospitalario!

20 ensayos clínicos (> 18.000 vacunados)

Porcentaje de sujetos con respuesta inmune protectora a los 30 días de la vacunación

Adolescentes 11-17 a.



*Jackson LA. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:86-91

Indicaciones en España de vacunación antimeningocócica conjugada tetravalente

		Nivel de evidencia
Indicación	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peregrinos a Arabia Saudí 2. Viajeros a países del cinturón africano de la meningitis, especialmente durante la estación seca 3. Viajeros a países africanos fuera del cinturón donde se han presentado epidemias recientes* 4. Viajeros a países (incluye países industrializados) donde se hayan producido brotes esporádicos en los últimos 6 meses 5. Jóvenes que se desplazan a países con recomendación de vacunación sistemática en adolescentes con vacuna conjugada tetravalente, que vayan a vivir en residencias universitarias o en colectivos cerrados 	<p>All</p> <p>All</p> <p>All</p> <p>CIII</p> <p>---</p>
Circunstancia que incrementa el riesgo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Viajes largos y con contacto estrecho con la población 2. Personal sanitario que atienda a pacientes sin protección o personal de laboratorio que manipule muestras de meningococo 3. Edad menor de 1 año 4. Comorbilidad: <ul style="list-style-type: none"> - Asplenia funcional o anatómica - Deficiencia del complemento - Inmunosupresión 	

*República Democrática del Congo (2007), Burundí (2002), Rwanda(2002), Somalia (2002), Tanzania (2002)

Vacunas antimeningocócicas B

- La tecnología usada para la fabricación de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W135, basada en polisacáridos capsulares, no es adecuada para las cepas de serogrupo B.
- El antígeno “B” induce una respuesta inmune pobre (similitud polisacáridos capsulares B con tejido neuronal humano).
- La enfermedad endémica por serogrupo B no suele asociarse a un solo clon.



NECESIDAD DE IDENTIFICAR ESTRUCTURAS DE SUPERFICIE NO CAPSULARES

Vacunas de futuro

1. Vacunas recombinantes de proteínas de membrana externa (OMV)

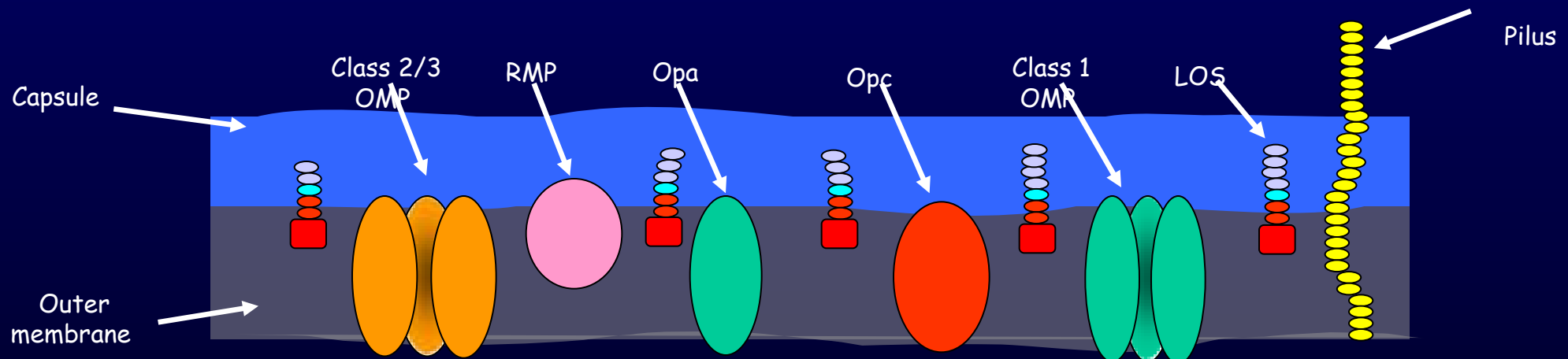
National Institute of Public Health (Holanda), Hexamen-Nonamen™ (fase 1)

2. Vacunas recombinantes de lipoproteínas de superficie externa

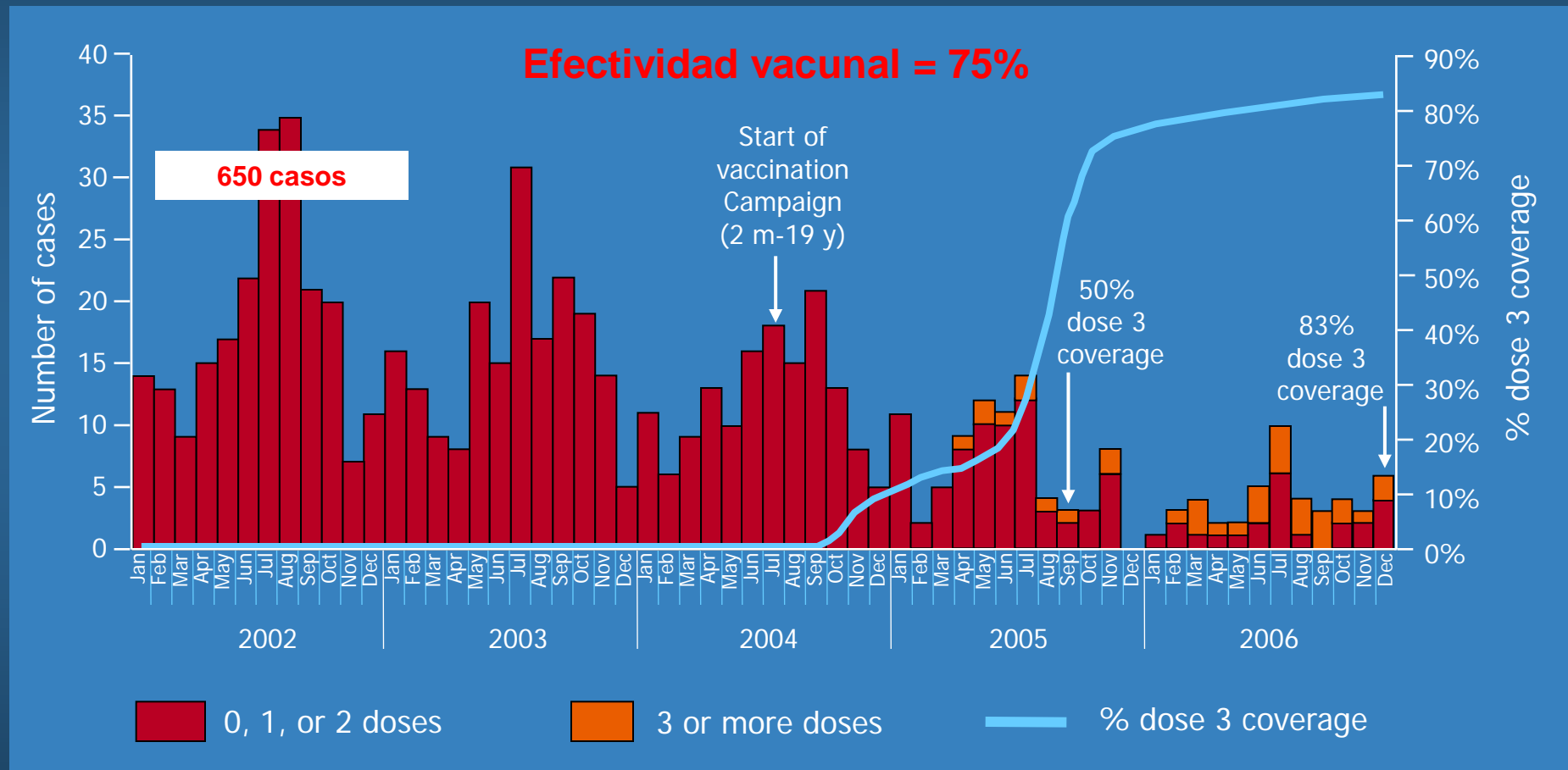
Vacuna rLP 2086, fHBP (Pfizer) (fase 2)

3. Vacunas de lipo-proteínas obtenidas por vacunología inversa

Bexsero® (Novartis) (presentada autorización EMA diciembre 2010)



Impacto del programa de vacunación con la vacuna OMV-PorA de meningococo B (MeNZB) (Chiron Vaccines & Norwegian Public Health Institute) en Nueva Zelanda (cepa B4:P1.7b,4)

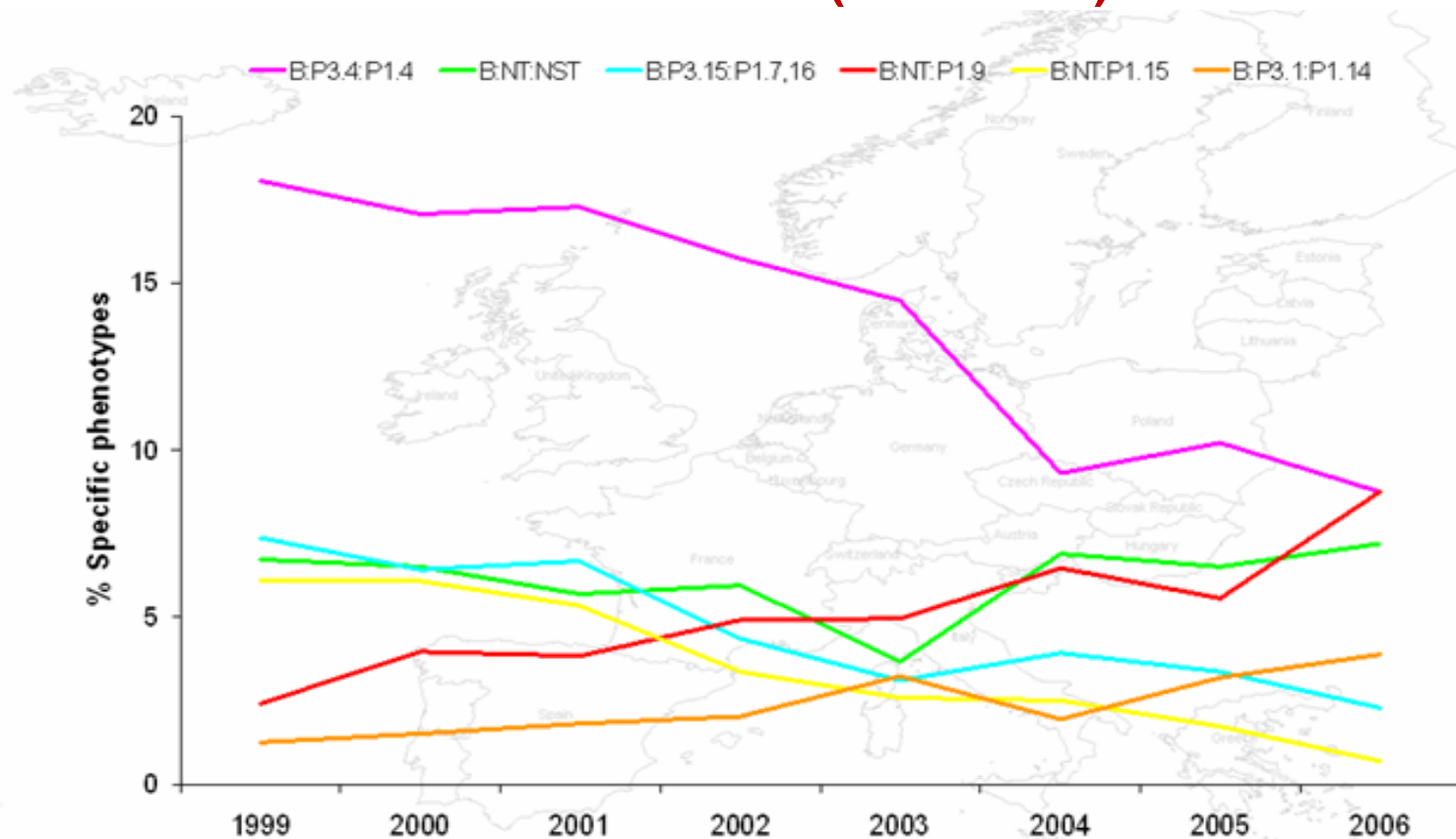


Martin D, et al. The Epidemiology of Meningococcal Disease in New Zealand in 2006. Report prepared for the Ministry of Health by the Institute of Environmental Science and Research Limited (ESR). Wellington: Ministry of Health. [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/6647/\\$File/epidemiology-of-meningococcal-disease-2006.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/6647/$File/epidemiology-of-meningococcal-disease-2006.pdf).

¿Experiencia aplicable a Europa?

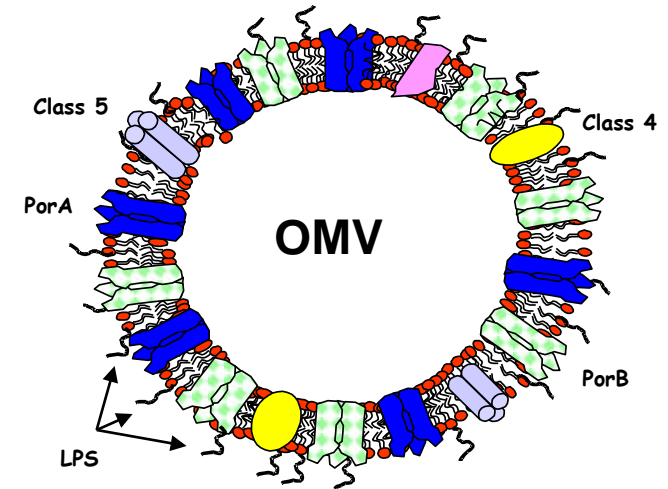
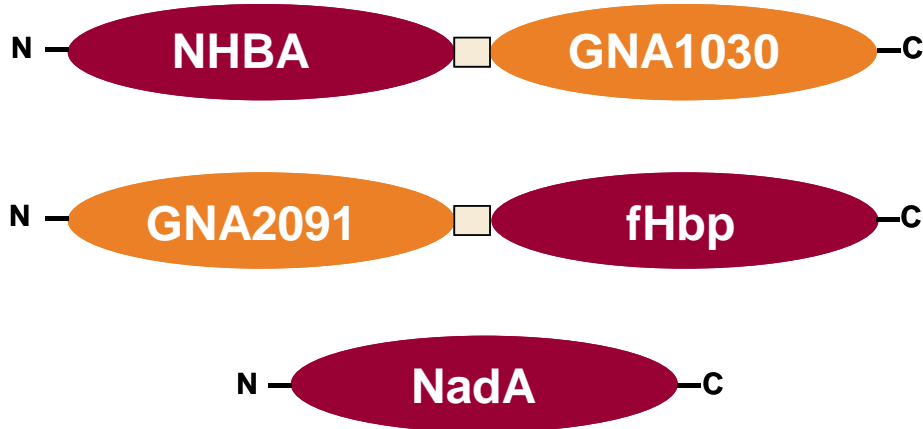


Serotipos de *N. meningitidis* B en Europa (1999/2006)



4CMenB Composición de la Vacuna (Bexsero)

- Three protein antigens (two fusion proteins and one single polypeptide)
- Outer Membrane Vesicle (OMV) component (NZ **PorA** is P1.4)



- La selección de antígenos se ha realizado en base a su baja variabilidad, expresión en la superficie bacteriana e inducción de anticuerpos bactericidas.

Dose		OMV	Al ³⁺	NHBA-953	936-fHbp	NadA
1	0.5ml	25 µg	0.5 mg	50 µg	50 µg	50 µg

Resumen Ensayos Clínicos 4CMenB (Bexsero)

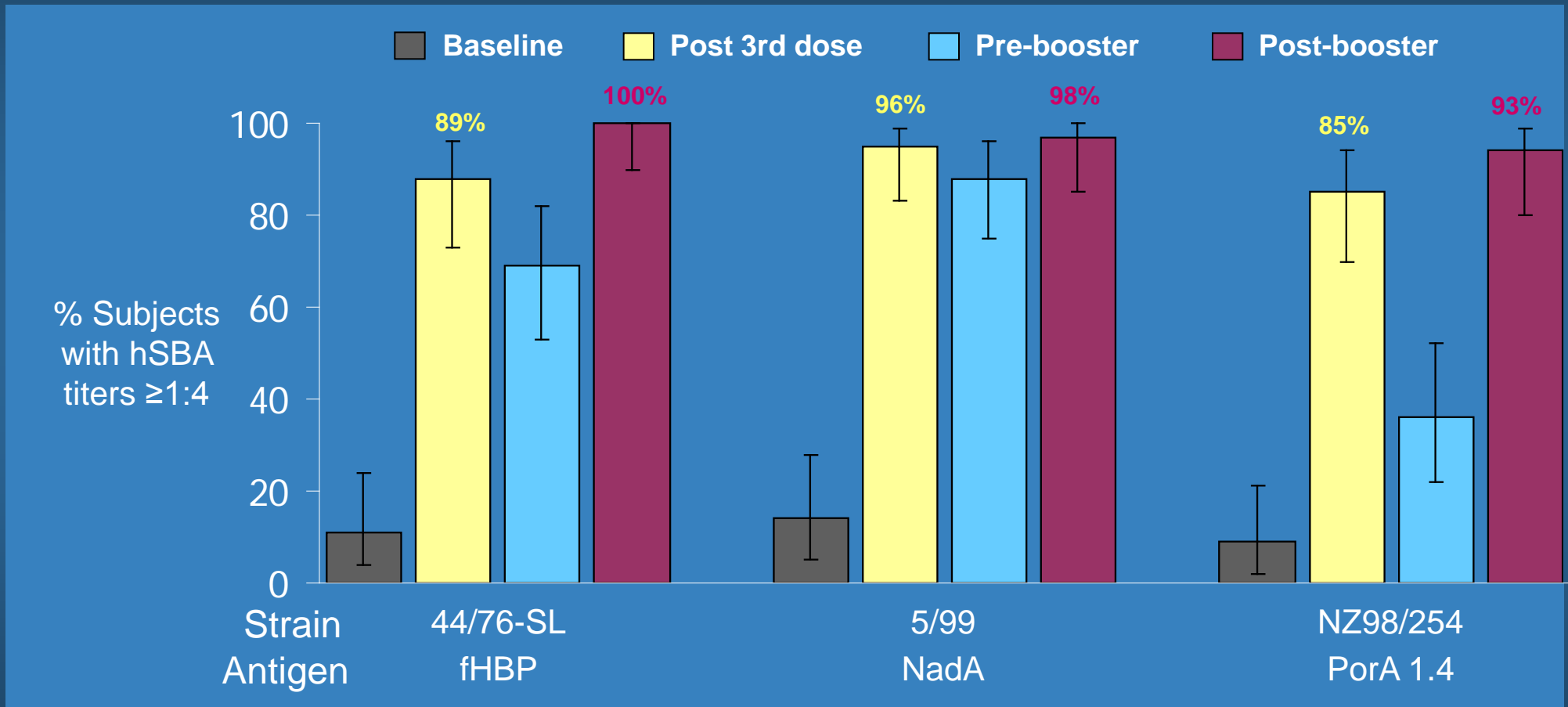
Ensayos clínicos en > 7.500 niños, adolescentes y adultos

Study	Age Group	Objectives	Subjects	Duration of follow-up
V72P13*	Infant 2 m	Safety, Immunogenicity, Lot-to-Lot Consistency, Concomitant use	3630 subjects	Through 1 year of age
V72P13E1*	Toddler boost (12m)	Persistence Safety, Immunogenicity of Booster Dose at 12 months	Booster of V72P13 infants + catch-up of 12 mo's	6 months post-final dose
V72P12*	Infant 2m – accelerated schedule	Safety, Immunogenicity, Schedule Finding	1882 subjects	Through 1 year of age
V72P12E1	Toddler boost (12-24m)	Persistence Safety, Immunogenicity of Booster Dose at 12 -24 months	Booster of V72P12 infants + catch-up of 12 -24 mo's	6 months post-final dose
V72P10*	Adolescents (11-18y)	Safety, Immunogenicity, Schedule Finding	1631 subjects	6 month post-final dose

*Data included in initial licensure applications

Ensayo clínico fase II (inmunogenicidad en lactantes)

Vacunados con concentraciones hSBA $\geq 1:4$



MenB vaccine = rMenB + OMV.

Presented at: 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; May 13-17, 2008; Graz, Austria.

Findlow J et al. Clin Infect Dis 2010;51:1127-1137

Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines

John Donnelly^{a,1}, Duccio Medini^a, Giuseppe Boccadifuoco^a, Alessia Biolchi^a, Joel Ward^b, Carl Frasch^c, E. Richard Moxon^d,

Table 1. Positive and negative predictive values of MATS for vaccine antigens, based on killing in SBA against a panel of 57 serogroup B strains by pooled sera from 13-mo-old children immunized with 4CMenB at 2, 4, 6, and 12 mo of age

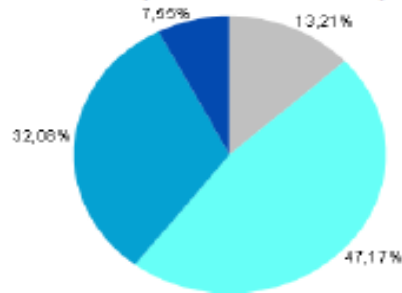
	% positive predictive value*	% negative predictive value [†]	% accuracy [‡]	<i>P</i> value [§]
NHBA [¶]	82 (9/11)		79	0.006
NadA	83 (5/6)		79	0.024
fHbp ^{**}	100 (7/7)	77 (10/13)	85	0.002
Any vaccine antigen or combination of antigens	89 (39/44)		86	<0.0001

“ Datos preliminares sugieren que Bexsero cubre el 77% (IC95%: 66-91) de > 800 cepas diferentes de Men B circulantes por Europa en los últimos años “

4CMenB Coverage on Individual Countries

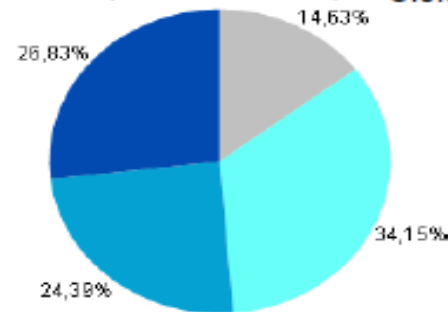
Italy

Predicted coverage:
86.8% (75.5 - 94.3)%_{CI0.95}



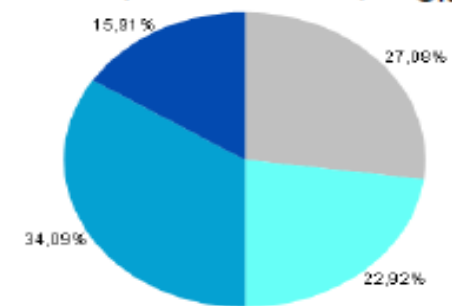
Norway

Predicted coverage:
85.4% (82.9 - 100)%_{CI0.95}



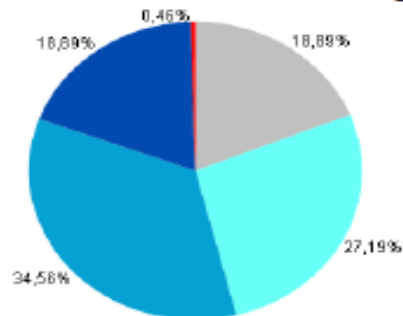
UK

Predicted coverage:
72.9% (59.8 - 89.6)%_{CI0.95}



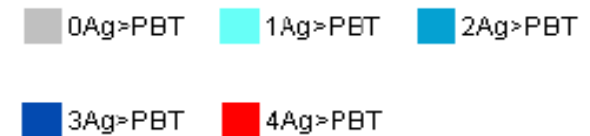
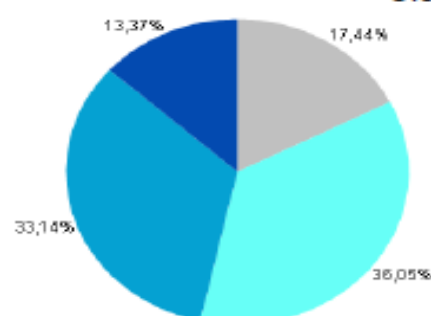
Germany

Predicted coverage:
81.1% (71.0 - 93.1)%_{CI0.95}



France

Predicted coverage:
82.6% (73.3 - 94.8)%_{CI0.95}



- MATS (Meningococcal Antigen Typing System)** will study the proportion of circulating, disease-causing strains within a given region or country that is predicted to be killed by vaccine-elicited immune sera

Launch of meningococcal A conjugate vaccine, Burkina Faso, December 2010

The first meningococcal A conjugate vaccine, introduced nationwide in Burkina Faso on 6 December 2010, is expected to eliminate the primary cause of epidemic meningitis in Africa, if introduced in all 25 countries of what has become known as the "meningitis belt".

Designed specifically to protect against group A meningococcus, which accounts for 80-85% of cases of meningitis in the 25 countries of the African "meningitis belt", the vaccine is priced at US\$ 0.50 per dose, and cost less than one-tenth of the US\$ 500 million usually required to develop and bring a vaccine to market.



WHO / R. Barry