

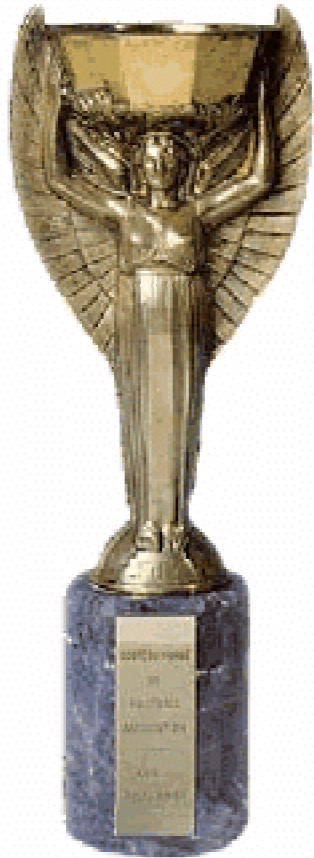
Pertussis: ventajas y desventajas de la vacuna acelular

Octubre 2008

J. Cofré

Vacunas pertussis: acelular vs “celular”

Ranking personal de vacunas



- Green Cross 1954



vacuna pertussis
Vacuna anti-he

Algo de historia

TABLE 1. Selected Characteristics of Enrolled Case Children (*n* = 184)

Characteristic	<i>n</i> (%) [*]
How diagnosed	
Culture	123 (67)
Polymerase chain reaction assay	47 (25)
Epidemiological linkage	14 (8)
Signs/symptom [†]	
Paroxysms	133/139 (96)
Whoop	69/137 (50)
Posttussive vomiting	100/138 (72)
Apnea	52/137 (38)
Cough duration	
≥14 d [†]	168/175 (96)
No. of days, median (range)	40 (2–240)
10th and 90th quantiles, d	15 and 106
Hospitalization [†]	10/141 (7)
No. of days, median (range)	75 (21–120)
Age, mo, median (range)	14 (6–50)
Vaccination status	
0 dose	2/10 (20)
1 or 2 doses	3/10 (30)
3 or 4 doses	5/10 (50)
Age	
6–11 mo	36 (20)
12–23 mo	56 (30)
24–35 mo	35 (19)
36–47 mo	30 (16)
48–59 mo	27 (15)

* Percentage of cases with known data.

† Number with characteristic/number with data available.

WHO Working Group on standardisation and control of acellular pertussis vaccines—Report of a meeting held on 16-17 March 2006, St. Albans, United Kingdom

Acellular pertussis vaccines had been introduced against a background of a variety of formulations with no globally agreed standard and with no generally accepted animal model for potency assessment.

Problemas

- Múltiples productos:
 - múltiples antígenos
 - múltiples concentraciones de antígenos
 - múltiples combinaciones con otras vacunas
- Ausencia de estándares de:
 - elaboración (purificación de antígenos, detoxicación)
 - pruebas de equivalencia entre productos
 - Correlatos de potencia
 - Pruebas de control de toxicidad
 - Correlatos de protección

Vacunas anti-pertussis acelulares licenciadas para uso en lactantes

Vacuna - Marca - Fabricante			Antígeno (µg)			
			PT	FHA	PRN	Fimbrias 2-3
DTPa1	Certiva [®]	Baxter	40			
DTPa2	Tripedia [®]	Sanofi P	23,4	23,4	-	-
DTPa2	Triaxim [®]	Sanofi P	25	25	-	-
DTPa2	-	GSK	25	25		
DTPa3	Acelluvac [®]	Novartis	5	2,5	2,5	-
DTPa3	Infanrix Hexa [®]	GSK	25	25	8	-
DTPa4	Acel Immune [®]	Wyeth-T	3,5	35	2	0,8 FIM 2
DTPa5	Daptacel [®]	Sanofi P	10	5	3	5
DTPa5	Pediacel [®] Pentaxim [®]	Sanofi P	20	20	3	5

PT: pertusinógeno. FHA: hemaglutinina filamentosa. PRN: pertactina

Adaptado de K. Edwards y M. Decker en Plotkin-Orenstein: Vaccines 2004 4th ed.

Eficacia de vacunas anti-pertussis acelulares en lactantes, según número de antígenos incluidos

Table 2. Placebo-controlled trials.

Country	Year	Schedule (months)	Vaccine efficacy (in % with [95% CI])			
			Number of pertussis vaccine components			
			1	2	3	5
Sweden	1986	5–11; additional doses 8–12 weeks later	75 [53–87]	81 [61–90] (Tripedia™-like, SP)		
Sweden	1991	3–5–12	71 [63–78]			
Sweden	1992	2–4–6		59 [51–66] (GSK)		85 [81–89] (Daptacel™-like, SP)
Italy	1992	2–4–6			84 [76–89] (GSK) 84 [76–90] (Novartis)	
Senegal	1990	2–4–6		74 [51–86] (Pentavac™-like, SP)		

WHO definition ≥ 21 days of paroxysmal cough and bacteriological, serological or epidemiological confirmation of *Bordetella pertussis*.

CI: Confidence interval; GSK: GlaxoSmithKline; SP: Sanofi Pasteur. Adapted from [10].

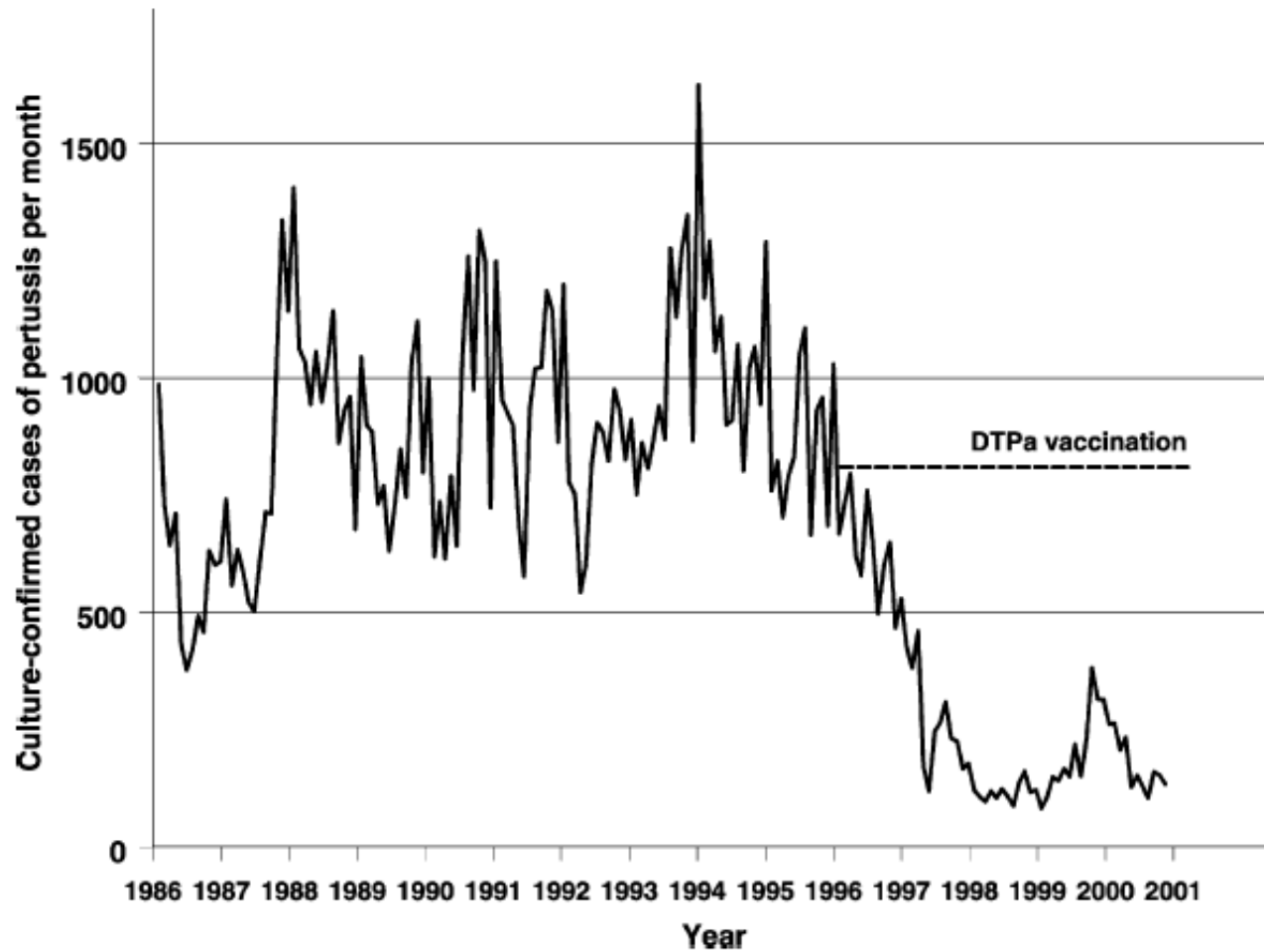
Eficacia comparativa de vacunas anti-pertussis “enteras” vs acelulares en lactantes

- Resultados son heterogéneos
- Vacunas con 3 y 5 Ags son \geq eficaces que vacunas celulares (sg. definición OMS.)
- Algunas vacunas celulares superan en eficacia a vacunas acelulares con 3 Ags
- Vacunas acelulares con 2 y 4 Ags $<$ eficacia que vacunas celulares (sg. definición OMS.)
- Vacunas celulares $>$ eficacia contra enfermedad leve que acelulares con 2-4 Ags e igualan a las con 5 Ags

Eficacia (vs placebo) de vacunas anti-pertussis “enteras” y acelulares

Según definición OMS	Vacunas enteras	Vacunas acelulares
Máxima	92% (RR 0,08)	67-70% (1 -2 comp.) 80-84% (3-5 comp.)
Mínima	46% (RR 0,54)	67-70% (3-5 comp.)
Coqueluche leve	37%	42% (2 comp.) 70-71% (3 comp.) 76% (5 comp.)

Casos de coqueluche confirmada* en Suecia. Enero 1986-diciembre 2000



* RPC o cultivo

P. Olin et al. *Vaccine* 2003; 21: 2015-21

Duración de inmunidad conferida por la infección natural, vacuna “celular” y acelular*

	Duración de la inmunidad: años (rango)	Referencias
Infección natural	7-10 a 20	CH. Wirsing von König. Lancet 1995 E. Miller et al. Dev Biol Stand 1997 H. Broutin et al. Vaccine 2004
Vacuna “celular”	6-9 (4-12)	S. Torvaldsen, PB. McIntyre. PIDJ 2003 HJ Lambert et al. Public Health Rep 1965 D. Jenkinson. BMJ (Clin Res) 1988
Vacuna acelular	5,5-6	S. Salmaso et al. Pediatrics 2001 Y. Tindberg et al. PIDJ 1999 S. Lugauer et al. Eur J Pediatr 2002

* sesgo: *B. pertussis* aún circula en la comunidad

Adaptado de AM Wendelboe et al. PIDJ 2005; 24: S58-61

¿Qué componentes debiera tener una vacuna acelular anti-pertussis?

- Variaciones antigénicas en cepas circulantes no afectan su eficacia:
 - PT: necesario
 - FHA: necesario
 - PRN: conveniente
- Discutible importancia de variaciones antigénicas de cepas circulantes
 - Fimbrias 2-3: amplían eficacia

Seguridad comparativa de vacunas “celulares” y acelulares

Vacuna	Efecto adverso				
	Celulitis* OR	Fiebre* > 38°C OR	Fiebre* > 39°C OR	Convulsiones** OR	S. Hipotónico- hiporeactividad** OR
DTaP3 vs DTP (n aprox: 12.000 vs 6.000)	0,15	0,07	0,09	0,17	0,31
DTaP5 vs DTP (n aprox: 20.000 vs 20.000)	0,21	0,03	0,18	-	0,52

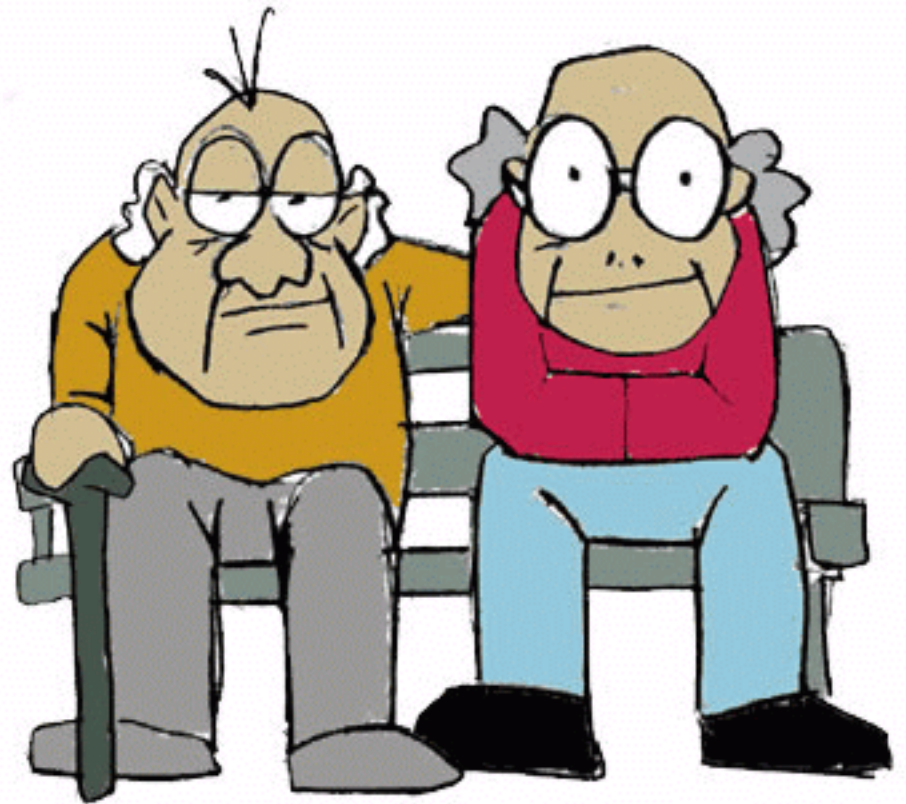
* Una dosis ** tres dosis

T. Jefferson et al. Vaccine 2003; 21: 2003-14

Recomendaciones ACIP

- Poner en la balanza la administración de vacunas DTP y DTaP vs riesgo de la enfermedad en niños que han presentado los siguientes efectos con dosis previa de vacuna:
 - Fiebre $>40,5^{\circ}\text{C}$, llanto persistente (> 3 horas), *shock* hipotónico-hiporreactivo, convulsiones antes de 3 días

Nuevos grupos a vacunar contra pertussis



Composición de vacunas anti-pertussis acelulares utilizables en adolescentes y adultos

Antígeno	Boostrix [®] GSK	Adalacet [®] Triacel [®] Sanofi-Pasteur
Toxoide diftérico Lf	2,5	2,0
Toxoide tetánico Lf	5	5
Pertusinógeno (µg)	8	2,5
Hemaglutinina filamentosa (µg)	8	5
Pertactina (µg)	2,5	3
Fimbrias 2 -3 (µg)	-	5
Al(OH) ₃ (mg)	<u><0,39 - 0,5</u>	0,33

Composición comparativa de vacunas acelulares utilizadas en lactantes vs adolescentes y adultos

Antígeno	DTPa Infanrix® GSK	dTpa Boostrix® GSK
Toxide diftérico Lf	25	2,5
Toxide tetánico Lf	10	5
Pertusinógeno (µg)	25	8
Hemaglutinina filamentosa (µg)	25	8
Pertactina (µg)	8	2,5
Al(OH) ₃ (mg)	0,5	<u>< 0,39 - 0,5</u>

Inmunogenicidad comparativa (medias geométricas) de vacuna acelular utilizada en adolescentes vs lactantes

Anticuerpos	Razón BOOSTRIX® /INFANRIX® (IC 95%) ¹
Anti-Pertusinógeno	1,9 (1,8-2,0)
Anti-Hemaglutinina filamentosa	7,4 (6,9-7,9)
Anti-Pertactina	4,2 (3,7-4,7)

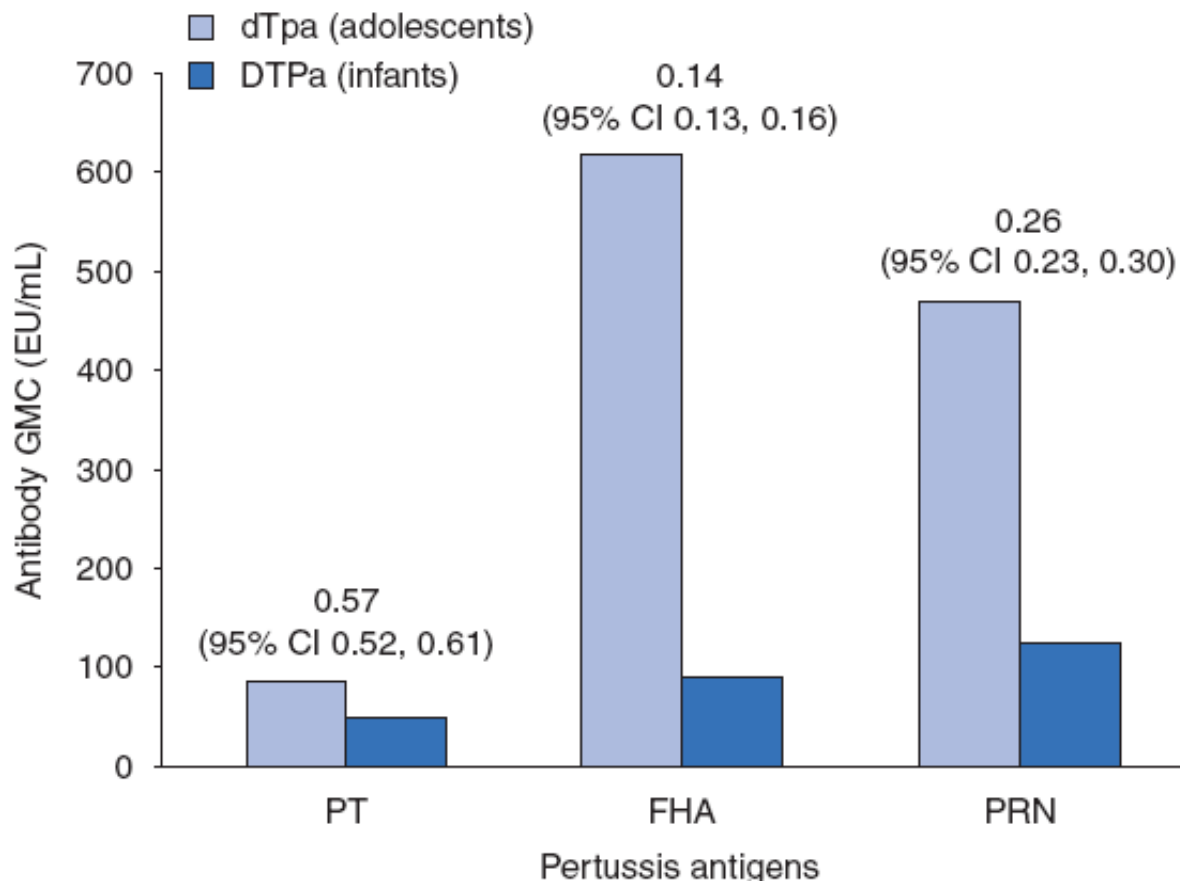
¹ adolescentes a un mes de recibir dTpa (BOOSTRIX®) en comparación con 3 dosis de DTPa (INFANRIX®) en lactantes

Inmunogenicidad comparativa (medias geométricas) de vacuna acelular utilizada en adolescentes y adultos vs lactantes

Anticuerpos	Razón ADACEL [®] / DAPTACEL [®] (IC 95%) ¹
Anti-Pertusinógeno	3,6 (2,8-4,5)
Anti-Hemaglutinina filamentosa	5,4 (4,5-6,5)
Anti-Pertactina	3,2 (2,5-4,1)
Anti-Fimbrias 2-3	5,3 (3,9-7,1)

¹ adolescentes a un mes de recibir dTpa (ADACEL[®]) en comparación con 3 dosis de DTPa (DAPTACEL[®]) en lactantes

Inmunogenicidad comparativa (MG) de 3 dosis de vacuna DTPa (lactantes de 7 meses) vs 1 dosis de dTpa (adolescentes)



Adaptado de BioDrugs 2006; 20(2): 371-89

Eficacia de vacunas acelulares en adultos y adolescentes

- 1997: el Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee acuerda aceptar como criterio de eficacia para estos grupos etarios:
- “una seroconversión equivalente a la observada en lactantes durante protocolos de evaluación de eficacia”

Eficacia de vacuna antipertussis acelular en adolescentes y adultos

—

Seguridad de vacuna dTpa en adultos. Efectos generales.¹

Fever of $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Any	1.4
	Moderate	0.4
	Severe	0
Chills	Any	8.1
	Moderate	1.3
	Severe	0.7
Nausea	Any	9.2
	Moderate	2.5
	Severe	0.8
Vomiting	Any	3.0
	Moderate	1.0
	Severe	0.5
Diarrhea	Any	10.3
	Moderate	2.2
	Severe	0.5
Headache	Any	<u>33.9</u>
	Moderate	<u>11.4</u>
	Severe	2.8
Generalized body ache/myalgias	Any	<u>21.9</u>
	Moderate	<u>6.1</u>
	Severe	1.2
Fatigue	Any	<u>24.3</u>
	Moderate	6.9
	Severe	1.3
Arthralgia/swollen joints	Any	9.1
	Moderate	2.5
	Severe	0.5
Rash	Any	2.0

Seguridad de vacuna dTpa en adultos. Efectos locales.¹

Adverse event	Intensity	Frequency after Adacel (%)
Pain at injection site	Any	<u>65.7</u>
	Moderate	15.1
	Severe	1.1
Erythema at injection site	Any	<u>24.7</u>
	Moderate	8.0
	Severe	6.2
Swelling at injection site	Any	<u>21.0</u>
	Moderate	7.6
	Severe	5.8
Axillary node swelling	Any	6.5
	Moderate	1.2
	Severe	0.1

Recomendaciones ACIP

- Fomentar la vacunación periódica de adultos con dTpa en reemplazo de dT
- Revacunar cada 10 años.
-
- Si existe riesgo epidemiológico de contagio/transmisión a lactantes, plazo puede ser tan breve como 2 años después de dosis pre-existente de dT

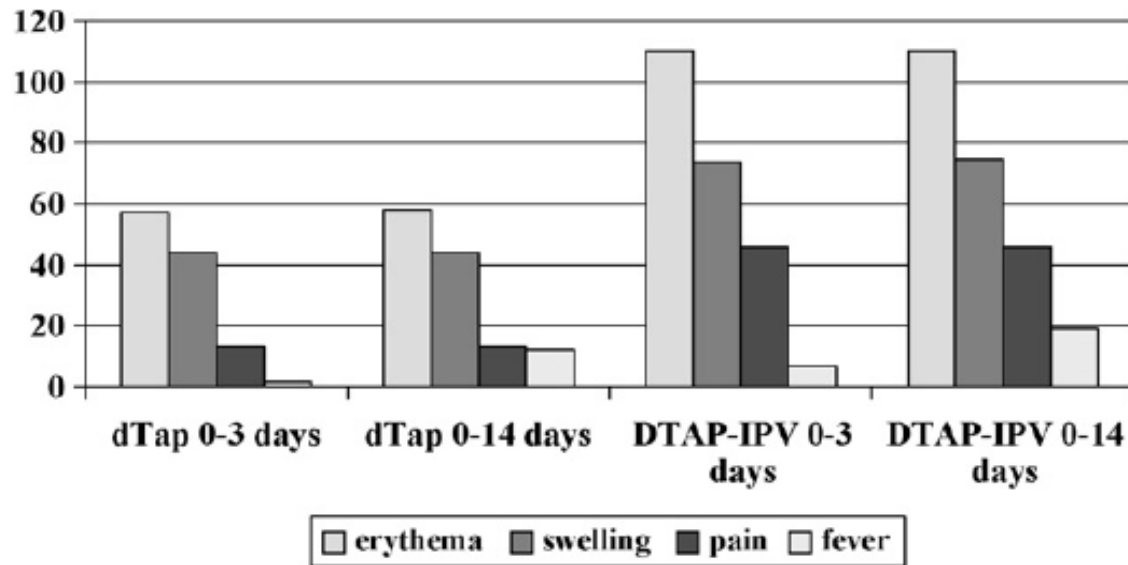
Recomendaciones ACIP

- Focalizar los esfuerzos de inmunizar adultos en torno a neonatos y lactantes, vacunando:
 - mujeres en edad fértil “en campaña”
 - puérperas
 - padres jóvenes
 - abuelos (edad límite 65 años)
 - guardadoras y personal de salud en servicios pediátricos

Celulitis extensa en la extremidad puncionada y dosis múltiples de vacunas acelulares en niños. Reporte al VAERS años 1990-2003

Vacuna	< 2 años (n de reportes: 64)	2-7 años (n de reportes: 92)
DTPa	26,6 %	54,3 %
DTP	26,6 %	25,0 %
PTPH	23,4 %	3,3 %
HB DT	6,3 %	- 3,3%
HiB	6,3 %	-

Reactogenicidad comparativa de vacunas DTaP y dTap en niños de 4-6 años



Aspectos no resueltos con vacunas
acelulares. Apreciación personal.

Aspectos no resueltos con vacunas
acelulares. Apreciación personal.

Aspectos no resueltos con vacunas anti-pertussis:

Vacunas pertussis: acelular vs “celular”