

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°2

June 2024

**Editor Committee:** STREP group of SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas), Asociación Argentina de Microbiología.

**Comité Editor:** Grupo STREP de SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas), Asociación Argentina de Microbiología.

Bonofiglio, Laura

Gagetti, Paula

García Gabarrot, Gabriela

Kaufman, Sara

Lopardo, Horacio

Mollerach, Marta

Toresani, Inés

Vigliarolo, Laura

Von Specht, Martha

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°2

June 2024

## **Nasopharyngeal colonization and invasive disease in *Streptococcus pneumoniae*: two critical aspects of the pneumococcal pathogenesis with many similarities**

Sempere J<sup>1,2</sup>, Yuste J<sup>1,2</sup>

1. Spanish Pneumococcal Reference Laboratory, National Center for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain
2. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2024 Apr;42(4):169-171. doi:10.1016/j.eimce.2024.01.014

Asymptomatic colonization of the upper respiratory tract by *S. pneumoniae* is a prerequisite for the pathogenesis process and for the subsequent development of non-invasive and invasive disease. For vaccine development, it is crucial to understand not only the distribution of serotypes that contribute to invasive pneumococcal disease (IPD), but also those associated with nasopharyngeal colonization, because vaccines that reduce carriage are essential to provide collective protection to unvaccinated people.

In Spain, the conjugate vaccines PCV13 and PCV15 are authorized for use in pediatrics while PCV20 is still in the approval process. In adults, four commercially available vaccines are used depending on the region: the 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23) and three conjugate vaccines PCV13, PCV15 and PCV20.

In the first study related to this editorial, de Felipe *et al.* evaluate the serotype distribution of nasopharyngeal colonization in children from 6 months to 5 years old from Sevilla after the implementation of PCV13 in the vaccine calendar. The main changes observed in PCV-13 serotypes were: a strong reduction in 19A, persistence rate of 19F and scarce nasopharyngeal colonization by serotype 3, which is intriguing because this is a very prevalent serotype causing IPD in Spanish children despite conjugate vaccination and it is associated with high fatality rates. Among non-PCV13 serotypes the authors observed a high proportion of cases by serotypes 15B/C and 11A that are consistent with similar studies, and that could be counteracted with the incorporation of PCV20 which includes 15B and 11A serotypes. Serotype 11A has become the leading cause of IPD associated with reduced susceptibility to penicillin and cefotaxime, so its prevention should be considered a high priority.

In the second study, Losada-Castillo *et al.* have characterized the serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* isolates from IPD cases in Galicia between 2011 and 2021. Comparing 2011-2013 versus 2018-2021 they observed decrease of PCV13 serotypes from 55.2% to 19.3% respectively and increase in non-PCV13 serotypes. Serotype 3 decreased from 17.2% to 11%. In contrast, serotype 8 (non-PCV13 serotype but included in PCV20 and PPV23) not associated with antibiotic resistance, had a marked increase trend from 3.6% to 27.8%, a phenomenon that was also observed in other regions. Between 2017 and 2021, the authors observed an increase of serotypes 11A and 15A associated with penicillin and cefotaxime resistance. Analysis of serotype distribution comparing the different vaccines available confirmed that for penicillin and cefotaxime, PCV13 and PCV15 would prevent the same proportion of resistant strains in Galicia whereas the use of broader spectrum vaccines

such as PCV20 or the PPV23 would prevent a similar level of resistant strains. The results confirm that in Spain, the use of PCV13 was an effective strategy to reduce the burden of disease caused by serotypes associated with antibiotic resistance, mainly serotype 19A, and that the incorporation of PCV20 would not influence the infection rates.

In summary, the use of PCVs in the pediatric population has clearly shown a significant impact in reducing the burden of disease caused by vaccine serotypes, although its influence on nasopharyngeal carriage is less known.

These findings underscore the importance of surveillance studies not only addressing the serotypes that produce IPD but also the serotypes involved in the carrier state. This dual approach is critical, as many of these carrier serotypes can subsequently emerge as major contributors to pneumococcal disease.

## **Colonización nasofaríngea y enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*: dos aspectos críticos de la patogenia de los neumococos con muchas similitudes**

La colonización asintomática del tracto respiratorio superior por *S. pneumoniae* es un requisito previo para el proceso de patogénesis y el posterior desarrollo de enfermedades invasivas y no invasivas. Para el desarrollo de vacunas es crucial comprender no sólo la distribución de los serotipos que contribuyen a la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), sino también aquellos asociados con la colonización nasofaríngea, porque las vacunas que disminuyen el estado de portador son esenciales para brindar protección colectiva a las personas no vacunadas.

En España, las vacunas conjugadas PCV13 y PCV15 están autorizadas para uso en pediatría mientras que la PCV20 está en proceso de aprobación. En adultos, se utilizan cuatro vacunas disponibles comercialmente según la región: la vacuna de polisacáridos 23-valente (PPV23) y tres vacunas conjugadas PCV13, PCV15 y PCV20.

En el primer estudio relacionado con este editorial, de Felipe y col. evaluaron la distribución de serotipos en colonización nasofaríngea en niños de 6 meses a 5 años de edad en Sevilla, luego de la incorporación de la PCV13 en el calendario de vacunación. Los principales cambios observados en los serotipos incluidos en PCV-13 fueron: disminución del 19A, persistencia del 19F y escasa colonización nasofaríngea por el serotipo 3, lo que resulta intrigante porque se trata de un serotipo muy prevalente que causa ENI en niños españoles a pesar de la vacunación y se asocia con altas tasas de mortalidad. Entre los serotipos no-PCV13, los autores observaron una alta proporción de casos por 15B/C y 11A que coincide con estudios similares, que podría contrarrestarse con la incorporación de PCV20 que incluye los serotipos 15B y 11A. El serotipo 11A se ha convertido en la principal causa de ENI asociada con sensibilidad reducida a penicilina y cefotaxima, por lo que su prevención debe considerarse de alta prioridad.

En el segundo estudio, Losada-Castillo y col. evaluaron la distribución de serotipos y los perfiles de resistencia en *S. pneumoniae* aislados de ENI de pacientes de todas las edades en Galicia entre 2011 y 2021. Comparando 2011-2013 con 2018-2021 observaron disminución de los serotipos PCV13 de 55,2% a 19,3% respectivamente y aumento de serotipos no-PCV13. El serotipo 3 disminuyó de 17,2% a 11% y el serotipo 8 (no incluido en PCV13, pero sí en PCV20 y PPV23) que no se asocia a resistencia antibiótica, aumentó de 3,6% a 27,8%, fenómeno que también se observó en otras regiones. Entre 2017 y 2021 aumentó la proporción de serotipos

11A y 15A asociados con resistencia a penicilina y cefotaxima. El análisis de la distribución de serotipos comparando las diferentes vacunas disponibles confirmó que para la penicilina y la cefotaxima, en Galicia, la PCV13 y la PCV15 evitarían la misma proporción de cepas resistentes que el uso de vacunas de mayor espectro como la PCV20 o la PPV23.

En resumen, el uso de PCV en la población pediátrica ha demostrado claramente un impacto significativo en la reducción de la carga de enfermedad causada por serotipos vacunales, aunque su influencia en la portación nasofaríngea es menos conocida.

Estos hallazgos subrayan la importancia de que los estudios de vigilancia aborden no solo los serotipos que producen ENI sino también los serotipos involucrados en la portación nasofaríngea. Este doble enfoque es fundamental, ya que muchos de estos serotipos de portación pueden contribuir de manera importante al desarrollo de enfermedad neumocócica.

## **Global *Streptococcus pyogenes* strain diversity, disease associations, and implications for vaccine development: a systematic review.**

Smeesters PR<sup>1,2,3,4</sup>, de Crombrughe G<sup>1,2</sup>, Tsoi SK<sup>3,4,5</sup>, Leclercq C<sup>1</sup>, Baker C<sup>3</sup>, Osowicki J<sup>3,4,5</sup>, Verhoeven C<sup>6</sup>, Botteaux A<sup>2</sup>, Steer AC<sup>3,4,5</sup>.

1. Department of Paediatrics, Brussels University Hospital, Academic Children Hospital Queen Fabiola, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
2. Molecular Bacteriology Laboratory, European Plotkin Institute for Vaccinology, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
3. Tropical Diseases Research Group, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, VIC, Australia
4. Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia
5. Infectious Diseases Unit, Royal Children's Hospital Melbourne, Melbourne, VIC, Australia
6. Laboratoire d'enseignement des Mathématiques, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

LancetMicrobe. 2024 Feb;5(2):e181-e193. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00318-X

*Streptococcus pyogenes* is a globally relevant pathogen that disproportionately affects people living in poverty. The great diversity of *S. pyogenes* strains constitutes a major obstacle to the development of vaccines against this pathogen. The authors present a detailed systematic review of studies in PubMed, MEDLINE, and Embase that reported the global distribution of *S. pyogenes emm*-types and *emm* groups from January 1, 1990 to February 23, 2023.

A total of 212 data sets from 55 countries were included, covering 74,468 bacterial isolates belonging to 211 *emm* types. The authors observed an inverse correlation between strain diversity and the UNDP Human Development Index (HDI;  $r=0.72$ ;  $p<0.0001$ ), which remained constant in the subanalysis by global region and infection site. Furthermore, they highlight the association between a lower HDI with a greater diversity of strains, which suggests the role of

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°2

June 2024

social determinants (overcrowding, comorbidities such as scabies) in diseases caused by *S. pyogenes*.

A population-weighted analysis was used to adjust for the disproportionate number of epidemiological studies from high-income countries and 15 representative strains were identified as vaccine targets. Strong strain type associations were observed between the site of infection (invasive, skin and throat) and several streptococcal lineages. In conclusion, the development of a truly global vaccine to reduce the immense disease burden caused by *S. pyogenes* must consider the multidimensional diversity of the pathogen, including its social and environmental context, and not simply its geographical distribution. Evaluation of the virulence mechanisms in the 15 representative isolates, and not only the few classically dominant strains in high-income settings (e.g., emm1), would allow expanding the scope and relevance of bacteriological studies.

## **Diversidad global de cepas de *Streptococcus pyogenes*, enfermedades asociadas e implicancias para el desarrollo de vacunas: revisión sistemática.**

*Streptococcus pyogenes* es un patógeno de relevancia mundial que afecta de manera desproporcionada a personas en condición de pobreza. La gran diversidad de cepas de *S. pyogenes* constituye un obstáculo importante para el desarrollo de vacunas contra este patógeno. Los autores presentan una detallada revisión sistemática de estudios en PubMed, MEDLINE y Embase que informaron la distribución global de los tipos *emm* y grupos *emm* de *S. pyogenes* desde el 1 de enero de 1990 hasta el 23 de febrero de 2023.

Se incluyeron 212 conjuntos de datos de 55 países, que abarcan 74 468 aislamientos bacterianos pertenecientes a 211 tipos *emm*. Los autores observaron una correlación inversa entre la diversidad de cepas y el Índice de Desarrollo Humano del PNUD (IDH;  $r=0.72$ ;  $p<0.0001$ ), que se mantuvo constante en el subanálisis por región global y sitio de infección. Además, destacan la asociación entre un IDH más bajo con una mayor diversidad de cepas, lo que sugiere el papel de los determinantes sociales (hacinamiento, comorbilidades como la sarna) en las enfermedades causadas por *S. pyogenes*.

Se utilizó un análisis ponderado por población para ajustar el número desproporcionado de estudios epidemiológicos de países de altos ingresos y se identificaron 15 cepas representativas como objetivos de vacuna. Se observaron fuertes asociaciones de tipo de cepa entre el sitio de la infección (invasiva, piel y garganta) y varios linajes de estreptococos. En conclusión, el desarrollo de una vacuna verdaderamente global para reducir la inmensa carga de enfermedades causadas por *S. pyogenes* debe considerar la diversidad multidimensional del patógeno, incluido su contexto social y ambiental, y no simplemente su distribución geográfica. La evaluación de los mecanismos de virulencia en los 15 aislamientos representativos y no sólo de las pocas cepas clásicamente dominantes en entornos de altos ingresos (por ejemplo, *emm1*), permitiría ampliar el alcance y la relevancia de los estudios bacteriológicos.