



## Vacunas neumocócicas: ¿una solución a diferentes problemas?

J. Ruiz Contreras\* y F. García Martín\*\*

\*Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la AEP.  
Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.  
e-mail jruizc@hdoc.insalud.es

\*\*Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la AEP.  
Sección de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría.  
Hospital Universitario Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 207-211)

*Streptococcus pneumoniae* es un organismo que coloniza las vías aéreas superiores de las personas sanas, sobre todo de los niños menores de 4 años<sup>1-3</sup>. La frecuencia de colonización a los 2, 12 y 24 meses es el 26, 39 y 64%, respectivamente<sup>2</sup>, y las cepas que se aíslan corresponden casi siempre a un número limitado de serotipos<sup>2-4</sup>. Estos portadores asintomáticos son el reservorio de la bacteria y los responsables de la mayoría de los casos de transmisión a otros niños y adultos, que ocasionalmente acaban desarrollando enfermedad invasora (bacteriemia y meningitis), infecciones de vías respiratorias bajas (neumonía y bronquitis) e infecciones de vías respiratorias altas (otitis y sinusitis)<sup>3</sup>.

La incidencia de enfermedad invasora por neumococo es 6-10 veces más elevada en los niños menores de 2 años que en la población general<sup>5</sup>. Otros grupos de riesgo son las personas mayores de 65 años, con enfermedades crónicas o pacientes inmunodeprimidos. En estos últimos, la incidencia de enfermedad invasora puede ser hasta 100 veces superior<sup>5,6</sup>.

La incidencia de neumonía es más difícil de precisar, pero oscila en el 25-35% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad<sup>5</sup>. En nuestro país, las neumonías constituyen la primera causa de mortalidad por enfermedades infecciosas y en el 21% de ellas el neumococo es el agente responsable<sup>7</sup>.

Alrededor de un 30-40% de los casos de otitis media aguda (OMA) se debe a neumococo<sup>8,9</sup>, que causa una forma más grave<sup>10</sup> y de más difícil curación espontánea que la producida por cepas no tipables de *H. influenzae*<sup>8</sup>.

Se ha estimado que la enfermedad neumocócica causa más muertes en adultos que cualquier otra enfermedad de las que pueden prevenirse con vacunas<sup>11</sup>. Los grupos con mayor riesgo de muerte son los ancianos, en los que la letalidad es tan alta como el 30-40%, y las personas que desarrollan enfermedad invasora<sup>5,12</sup>. Otras circunstancias que aumentan la mortalidad de forma notable son: enfermedades pulmonares crónicas, diabetes, hepatopatía crónica, alcoholismo, insuficiencia renal crónica, tratamientos con dosis elevadas de esteroides,

asplenia orgánica o funcional, anemia de células falciformes e inmunodepresión (infección por el VIH, trasplantes de médula ósea u órganos sólidos, tratamientos con esteroides a dosis altas y otros tratamientos inmunosupresores)<sup>5,12</sup>. La mortalidad en niños es notablemente menor y se asocia casi siempre a enfermedades subyacentes<sup>12</sup>.

En España, las infecciones neumocócicas plantean problemas adicionales por la elevada frecuencia de resistencias a antibióticos –una de las más altas del mundo–, que en 1997 alcanzó hasta el 35-45% de todas las cepas<sup>13,14</sup>. La proporción es incluso superior en las cepas causantes de enfermedad invasora en niños, de las que un 58% tiene resistencia a penicilina, que en un 14% es de alto nivel<sup>15</sup>. La mayor incidencia de resistencias corresponde a los serotipos que, en gran medida, coinciden con los que colonizan a los niños pequeños<sup>3,4</sup> y con los que producen enfermedad invasora<sup>5,12</sup>. Se ha sugerido que estas cepas, que son muy poco inmunogénicas en niños, persisten en la nasofaringe durante largos períodos de tiempo, por lo que estarían expuestas a múltiples tratamientos antibióticos, que favorecerían la presentación de resistencias.

En la actualidad, se dispone de vacunas de 23 polisacáridos neumocócicos que contienen un 85-90% de los serotipos que causan enfermedad invasora en niños y adultos<sup>5,16,17</sup>. Más de un 80% de adultos sanos responden a la vacuna, aunque la respuesta difiere según los diversos serotipos<sup>5,16,17</sup>. En la mayoría de personas mayores de 65 años, se produce una respuesta global de anticuerpos vigorosa, pero si se considera la respuesta específica para los distintos serotipos, hasta un 20% de estas personas no responden a varios de ellos<sup>18</sup>. En los pacientes con asplenia orgánica o funcional, la inmunogenicidad de la vacuna es similar a la de las personas no esplenectomizadas de la misma edad<sup>19</sup>, mientras que en los grupos de riesgo enumerados antes es notablemente menor<sup>5,6,17,20-22</sup>. La persistencia del título de anticuerpos es también variable: en adultos sanos se mantienen hasta 5 años, mientras que en ancianos, niños con as-

TABLA 1. Indicaciones de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos

Vacunación	Revacunación
<b>Personas inmunocompetentes</b>	
Todas las personas $\geq 65$ años	Se administra una segunda dosis si han transcurrido $\geq 5$ años desde la primera dosis o si fueron vacunados a edad $< 65$ años
Personas de 2-64 años	
Enfermedad cardíaca crónica	No recomendada
Enfermedad pulmonar crónica	
Enfermedad hepática crónica	
Alcoholismo	
Diabetes mellitus	
Asplenia anatómica o funcional	
<b>Personas inmunodeprimidas</b>	
<b>&gt; 2 años</b>	
Infección por el VIH	Con una sola dosis, si ha transcurrido $\geq 5$ años desde la primera*
Leucemia, linfoma, Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedad maligna	
Insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico	
Terapia inmunosupresora, incluyendo esteroides	
Trasplante de médula ósea u órgano sólido	

\*Si el paciente tiene menos de 10 años, la revacunación se hace a los 3 años.

plenia y pacientes con inmunodepresión u otras enfermedades subyacentes, persisten 3-5 años<sup>5,16,17,23</sup>. Los polisacáridos son antígenos T-independientes, que no inducen la formación de células de memoria, y por tanto no cabe esperar respuestas secundarias de anticuerpos<sup>24</sup> (rápidas, de gran magnitud, preferentemente de clase IgG y con elevada avidéz y capacidad opsónica). Por la misma razón, esta vacuna no es inmunógena ni eficaz en niños menores de 2 años.

En general, la eficacia de la vacuna frente a la enfermedad invasora ha oscilado en el 55-80%<sup>5,16,17,25</sup> dependiendo de la edad y enfermedades subyacentes. En los pacientes inmunocomprometidos, puede ser tan baja como un 20%<sup>25</sup>, pero es difícil de establecer debido al escaso número de casos.

La eficacia frente a la neumonía no bacteriémica y frente a la OMA no se ha demostrado inequívocamente<sup>5,16,17</sup>. Algunos estudios encuentran una eficacia de un 59% en un grupo de personas mayores de 65 años con otros factores de riesgo<sup>26</sup>, mientras que otros no hallan ninguna eficacia<sup>27</sup>. En el caso de la OMA, la eficacia es también muy baja o nula<sup>16</sup>, probablemente porque la mayor frecuencia de esta enfermedad ocurre en edades en que la vacuna no es inmunógena.

En este número de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA, Campins et al presentan un interesante trabajo en el que

evalúan la inmunogenicidad de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos en niños con patología renal crónica. Encuentran que más de un 85% de ellos duplican el título de anticuerpos específicos tras la vacunación. Concluyen que esta vacuna es inmunógena en niños mayores de 2 años con insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, o sometidos a trasplante renal o hemodiálisis, e insisten en la necesidad de la vacunación.

Inmunogenicidad y eficacia de una vacuna no son sinónimos, y del estudio citado no puede deducirse que la vacuna sea eficaz en este grupo. Además, como los mismos autores señalan, una respuesta de IgG total frente a todos los serotipos no significa que esa misma respuesta se produzca frente a cada uno de ellos. Sin embargo, éste ha sido uno de los grupos en los que se recomienda la vacunación frente a neumococo (tabla 1).

A pesar de que las indicaciones se han definido de forma clara<sup>5,28,29</sup>, la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos está infrautilizada y sólo la recibe el 15-35% de los pacientes en los que está indicada<sup>11,30</sup>. Asumiendo una eficacia de la vacuna del 60% frente a la enfermedad invasora neumocócica, se ha estimado que podría evitarse un 50% de las muertes debidas a esta enfermedad<sup>11</sup>. Esto supone un gran número, ya que la enfermedad invasora neumocócica es la causa más frecuente de muerte que se puede prevenir con una vacuna en los países desarrollados<sup>11</sup>. Además, un análisis de costo-beneficio ha demostrado que la vacunación de personas mayores de 65 años supone un ahorro económico<sup>31</sup>.

La limitación más importante de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos es su falta de inmunogenicidad en los niños menores de 2 años. Por otra parte, la respuesta frente a algunos serotipos que con mucha frecuencia producen enfermedad en la infancia (6A, 14, 19F y 23F) es muy pobre, incluso en niños menores de 5 años<sup>32,33</sup>.

Otra limitación es la escasa o nula eficacia frente a la OMA<sup>16</sup>, una enfermedad cuyo tratamiento antibiótico, además de suponer un coste muy elevado, contribuye de forma muy notable a la colonización nasofaríngea por neumococo y a la selección de cepas resistentes de esta bacteria<sup>3</sup>.

Es posible que algunas de las limitaciones de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos se solucionen con las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas. En ellas, los polisacáridos capsulares de algunos serotipos de neumococo se conjugan con un *carrier* proteico: toxoide tetánico (PncT), toxoide diftérico (PncD), ambos toxoides (PncTD), mutante no tóxico de la toxina diftérica (PncCRM<sub>197</sub>) y proteína externa de la membrana externa del meningococo (PncOMPC)<sup>17,34,35</sup>. Con ello se logra que los polisacáridos, que son antígenos independientes de la célula T, se conviertan en antígenos T-dependientes<sup>24</sup>, lo que a su vez tiene dos consecuencias: inmunogenicidad desde los primeros meses de la vida<sup>34-40</sup> y for-

mación de células de memoria. Esto último implica que, cuando se administran dosis de recuerdo, se produzcan respuestas secundarias de anticuerpos y que la inmunidad que generan sea muy duradera. Además, la primoinmunización con 2 o 3 dosis de estas vacunas “compromete” al sistema inmune que desarrolla respuestas secundarias si se administra un recuerdo con la vacuna de 23 polisacáridos<sup>36,37</sup>.

En la actualidad, hay vacunas conjugadas que contienen 7-11 serotipos y que están siendo evaluadas clínicamente<sup>34,35</sup>. Las vacunas 7-valentes incluyen 7 serotipos (4,6B, 9V, 14, 18C,19F y 23F) que cubren un 50-80% de los neumococos que producen enfermedad invasora y el 58% de los que producen OMA<sup>35</sup>. Las 9-valentes y las 11-valentes incluyen otros serotipos y cubren hasta el 70-90% de los serotipos invasores<sup>35</sup>.

Las vacunas conjugadas generan también inmunidad en las mucosas, disminuyendo la colonización nasofaríngea por los serotipos que contienen<sup>41-43</sup>, incluso varios meses después de la vacunación<sup>42,43</sup>. Esto puede crear inmunidad de grupo y extender el efecto beneficioso de la vacuna a las personas no vacunadas. Además, la disminución de la colonización contribuye también a frenar las resistencias bacterianas del neumococo. La disminución de la colonización nasofaríngea tras la vacunación con vacunas conjugadas frente a *H. influenzae* tipo b<sup>44-46</sup> ha desempeñado un papel importante en la eliminación de la enfermedad invasora por este agente<sup>47</sup> y es probable que el fenómeno se repita en el caso del neumococo.

Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la disminución de la colonización nasofaríngea por los serotipos contenidos en las vacunas crea un nicho ecológico que es ocupado por otros distintos<sup>41,42</sup>, sin que se conozca la importancia práctica de este hecho.

Actualmente, hay varios ensayos que tratan de determinar la eficacia de estas vacunas<sup>34,35</sup>. Un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado en California ha demostrado que la vacuna PncCRM<sub>197</sub> heptavalente tiene una eficacia del 100% frente a la enfermedad invasora por neumococo, del 60% frente a la neumonía (definida como consolidación pulmonar) y del 20% frente a la OMA que necesita tubos de timpanostomía. Un hecho interesante es que no se ha constatado un incremento de enfermedad por serotipos no contenidos en la vacuna<sup>48</sup>. Otro estudio ha demostrado que esta misma vacuna tiene una eficacia del 57% frente a las OMA producidas por serotipos de neumococos contenidos en la misma y un 34% frente a la otitis causada por cualquier serotipo<sup>49</sup>.

¿Cuál es entonces el papel de las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas? ¿Sustituirán a la vacuna de 23 polisacáridos? Parece evidente que tendrán un papel importante en la prevención de la enfermedad invasora por neumococo en niños menores de 2 años y de la OMA producida por este microorganismo. También pue-

den ser útiles en personas inmunodeprimidas, que no responden a la vacuna de 23 polisacáridos. El ACIP ha establecido 2 grupos con alta prioridad para recibir la vacuna PncCRM197 heptavalente<sup>6</sup>: *a*) todos los niños menores de 2 años (vacunación universal con 3 dosis administradas a los 2, 4 y 6 meses, y un recuerdo a los 12-15 meses), y *b*) niños de 25-59 meses con anemia de células falciformes, infección por VIH, inmunosupresión por quimioterapia o receptores de trasplantes de órganos. Además, también define otros grupos en los que la vacuna podría ser también beneficiosa<sup>6</sup>.

Sin embargo, hay algunos problemas por resolver antes de que estas vacunas puedan ser utilizadas de forma global. Uno de los más importantes es la variación geográfica y temporal de los serotipos que producen enfermedad invasora en niños<sup>50</sup>, lo que haría necesario fabricar vacunas que incluyesen diferentes serotipos, de acuerdo con el área en que se va a utilizar. Estas diferencias son más importantes entre los países desarrollados y los subdesarrollados<sup>51</sup>, en los que cada año muere un millón de niños por enfermedad neumocócica<sup>51</sup>. En este sentido, las vacunas 9 y 11 valentes pueden ser más apropiadas.

Las vacunas neumocócicas conjugadas están llamadas a desempeñar un papel importante, pero no parece que vayan a sustituir a la vacuna de 23 polisacáridos en los adultos en los que el número de serotipos que producen enfermedad es mayor y más variado que en los niños. La inclusión de más de 11 serotipos en una vacuna conjugada plantea problemas biotecnológicos y no parece que se vaya a realizar en un período de tiempo corto. Además, hay datos iniciales que sugieren que la respuesta a las vacunas conjugadas en el adulto puede no ser mejor que con la vacuna de 23 polisacáridos<sup>52,53</sup>.

En nuestra opinión, será necesario usar ambos tipos de vacunas (conjugadas y de 23 polisacáridos) para disminuir significativamente la incidencia de enfermedad neumocócica en todas las edades. En algunas ocasiones será aconsejable realizar la primovacunación con 2 o 3 dosis de vacuna conjugada –con el consiguiente compromiso del sistema inmune– seguida de un recuerdo de la vacuna de 23 polisacáridos, para así lograr una respuesta inmune más intensa y con un espectro más amplio. En cualquier caso, serán necesarios nuevos estudios para determinar si la vacunación frente a neumococo, utilizando de forma racional las vacunas disponibles, puede ser la solución a los diferentes problemas que esta bacteria plantea en el momento actual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. Clin Infect Dis 1992; 14: 801-819.
2. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P. Nasopharyngeal colonization in Southern Israel with antibio-

- tic-resistant pneumococci during the first 2 years of life. Relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1996; 174: 1352-1355.
3. Ghaffar F, Friendland IR, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 638-646.
  4. Kellner JD, McGeer A, Cetron MS, Low DE, Butler JC, Matlow A et al. The use of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features on invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 279-286.
  5. Prevention of Pneumococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (RR-8): 1-31.
  6. Tucker ME. Conjugate pneumococcal vaccine priorities. *Pediatr News* 1999; 33: 1-9.
  7. Neumonías en España. *Bol Epidemiol Microbiol* 1997; 5: 29-36.
  8. Klein JO. Review of consensus reports on management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1152-1155.
  9. Del Castillo F, García-Perea A, Baquero-Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: a prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 541-543.
  10. Olson LC, Jackson MA. Only the pneumococcus... *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 849-850.
  11. Gardner P, Schaffner W. Immunizations of adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1252-1258.
  12. Rahav G, Toledano Y, Engelhard D, Simhon A, Moses AE, Sacks T et al. Invasive pneumococcal infections: a comparison between adults and children. *Medicine* 1997; 76: 295-303.
  13. Latorre C, Sierra M, Lite J, en representación del grupo de microbiólogos de hospitales comarcales de Cataluña. Estudio prospectivo de las cepas invasivas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en 16 hospitales de Cataluña durante 1996. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 286-291.
  14. García-Lomas J y Grupo español para la Vigilancia de Patógenos Respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 44-51.
  15. Ramos JT, Saavedra J, Ruiz Contreras J, Bravo J, Sanz F, Rodríguez Noriega A. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 253-254.
  16. Peter G, Klein JO. Pneumococcal vaccine. *Pediatr Rev* 1996; 17: 335-341.
  17. Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM. Pneumococcal vaccines: history, current status and future directions. *Am J Med* 1999; 107: 69-76.
  18. Rubins JB, Puri AK, Loch J, Charboneau D, MacDonald R, Opstad N et al. Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis* 1998; 178: 431-440.
  19. Ammann AJ, Addiego K, Wara DW, Lubin D, Smith WB, Mentzer WC. Polyvalent pneumococcal-polysaccharide immunization of patients with sickle cell anemia and patients with splenectomy. *N Engl J Med* 1977; 297: 897-900.
  20. Janoff EN, Fasching C, Ojoo CJ, O'Brien J, Gilks CF. Responsiveness of human immunodeficiency virus type 1-infected Kenyan women with or without prior pneumococcal disease to pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175: 975-978.
  21. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI, Buchanan GR, Miller ST, Pegelow CH et al. Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. *J Pediatr* 1996; 129: 828-835.
  22. Molrine DC, George S, Tarbell N, Mauch P, Diller L, Neuberg D et al. Antibody responses to polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 828-834.
  23. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1997; 176: 1100-1104.
  24. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis* 1992; 165: 49-52.
  25. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-1460.
  26. Koivula I, Stén M, Leinonen M, Mäkelä PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103:281-290.
  27. Örtqvist A, Hedlund J, Burman L, Elbel E, Höfer M, Leinonen M et al. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.
  28. Hattotuwa KL, Hind CRK. Pneumococcal vaccine. *Postgrad Med J* 1997; 73: 222-224.
  29. National Advisory Committee on Immunization. Canadian Medical Association. Pneumococcal vaccine. Ottawa: Canadian Immunization Guide 1998; 140-143.
  30. Centers for Disease Control and Prevention: Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults aged  $\geq 65$  years. United States, 1995. *MMWR* 1997; 46: 913-919.
  31. Sisk JE, Moskowitz J, Whang W, Lin JD, Fedson DS, McBean AM et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997; 278: 1333-1339.
  32. Koskela M, Leinonen K, Häiva VK, Timonen M, Mäkelä PH. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 45-50.
  33. Leinonen M, Säkkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Mäkelä PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in preschool age children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 39-44.
  34. Daum RS. Pneumococcal vaccines for children: an update. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 823-824.
  35. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 543-551.
  36. Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM, Donnelly J, Mendelman PM. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Pediatr* 1996; 128: 649-653.
  37. Obaro SK, Huo Z, Banya WAS, Henderson DC, Monteil MA, Leach M et al. A glycoprotein pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to a pneumococcal polysaccharide vaccine in Gambian children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1135-1140.
  38. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger K, Horgan DA, Madore DV et al. Safety and immunogenicity on heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM<sub>197</sub> in United States Infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604-611.
  39. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC, Sacerdote DM. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 685-691.
  40. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang IH, Lewis N, Fireman B et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococ-

- cal CRM<sub>197</sub> conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 757-763.
41. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348: 271-272.
  42. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-1278.
  43. Dagan R, Muallem M, Melamed R, Leroy O, Yagupsky P. Reduction of nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1060-1064.
  44. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 1993; 122: 517-523.
  45. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, Deaver KA, Harvey C, Plicaytis BD et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 589-593.
  46. Barbour ML, Maynon-White RT, Coles C, Crook WM, Moxon R. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995; 171: 93-98.
  47. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993; 269: 221-226.
  48. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis EM, Fireman B, the Kaiser Permanente Vaccine Study Efficacy Trial et al. Efficacy of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37.000 infants and children: impact on pneumonia, otitis media, and an update on invasive disease-results of the Northern California Kaiser Permanente Efficacy Trial. Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 26-29 de septiembre de 1999. San Francisco, 379.
  49. Eskola J, Kilpi T. Efficacy of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (pncCRM) against serotype-specific, culture-confirmed pneumococcal acute otitis media (AOM) in infants and children. Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 26-29 de septiembre de 1999. San Francisco, Addendum, 16.
  50. Sniadack DH, Schwartz B, Lipman H, Bogaerts J, Butler JC, Dagan R et al. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children-implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 503-510.
  51. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74: 177-183.
  52. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K, Mink CM. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J Infect Dis* 1996; 173: 1014-1018.
  53. Molrine DC, George S, Tarbell N, Mauch P, Diller L, Neuberg D et al. Antibody responses to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 828-834.