

Facultad de Medicina y Enfermería Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea

Departamento de Inmunología,
Microbiología y Parasitología

Immunologia, Mikrobiologia eta
Parasitologia Saila

Infeción neumocócica en el niño. Características y medidas de prevención mediante vacunas conjugadas

Tesis Doctoral

Enrique Bernaola Iturbe

Leioa, 2018

A mis nietos

Agradecimientos

A mis padres que con sacrificio por su parte me mandaron a estudiar Medicina a la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra.

A mi tía-abuela que ejerció de abuela en Pamplona y nos ayudó para que nuestros hijos pudieran terminar sus licenciaturas.

Al profesor Alfonso Delgado que me inculcó mi dedicación a la Pediatría.

A mis compañeras y compañeros pediatras, enfermeras, auxiliares y administrativas del Servicio de Pediatría del Hospital Virgen del Camino (Complejo Hospitalario de Navarra) que me ayudaron a ser su jefe del Servicio de Pediatría hasta mi jubilación.

Al Dr. Javier Molina excelente pediatra y oncólogo con una trayectoria envidiable en el cuidado de niños oncológicos y que a pesar de claros y oscuros en nuestra relación profesional y personal son 50 años de amistad.

A mi gran amigo Prof. Claudio Viscoli, Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Génova y Primario de Malattie Infettive del Ospedale San Martino Genova de Italia.

A mi mujer Ana que sacrificó su carrera para que nuestros seis hijos pudieran tener una excelente licenciatura en la Universidad de Navarra y a la vez tener cohesionada la gran familia que hemos formado.

A mis hijos por su apoyo y ayuda en la realización de esta tesis.

A mis Directores de tesis por sus indicaciones, paciencia, ánimos y ayuda impagable, Prof. Dr. Ramón Cisterna y Prof. Dra. Miren Basaras de la Facultad de Medicina de la Universidad del País Vasco.

ÍNDICE.....	I
LISTA DE PUBLICACIONES.....	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
ABREVIATURAS.....	IX
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA.....	3
1.1.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	4
1.1.2. Características estructurales y funcionales	6
1.1.3. Sensibilidad antibiótica.....	9
1.1.4. Epidemiología.....	11
1.1.5. Patogénesis de la enfermedad neumocócica.....	17
1.1.6. Aspectos clínicos	19
1.1.6.1. Enfermedad no invasiva.....	19
1.1.6.2. Enfermedad invasiva.....	27
1.1.6.3. Complicaciones	32
1.1.7. Diagnóstico de la enfermedad neumocócica.....	32
1.1.7.1. Diagnóstico microbiológico	32
1.1.7.2. Diagnóstico no microbiológico	34
1.1.7.3. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana	34
1.1.8. Tratamiento de la enfermedad neumocócica	36
1.1.8.1. Tratamiento de las distintas formas clínicas	37
1.1.9. Prevención de la enfermedad neumocócica.....	48
1.1.9.1. Quimioprofilaxis	48
1.1.9.2. Mecanismos de vacunación antineumocócica	50
1.1.9.2.1. Vacuna antineumocócica 23-valente	53
1.1.9.2.2. Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente.....	55
1.1.9.2.3. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas.....	71
1.1.9.2.4. Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.....	72
2. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES	83
2.1. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA: PAPEL DE LOS HEMOCULTIVOS	85
2.2. EFECTO DE LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE ...	91

2.2.1. Efectos totales de la vacuna en población infantil	91
2.2.2. Efecto de la vacuna en poblaciones especiales: prematuros	94
2.2.3. Efecto de la vacuna VNC13v concomitante con otras vacunas	97
2.3. VACUNA Y NEUMONÍA CON EMPIEMA	105
3. CONCLUSIONES.....	109
4. BIBLIOGRAFÍA.....	113
ANEXO.....	145

LISTA DE PUBLICACIONES

Esta tesis está basada en los siguientes artículos:

1. A. Pérez, M. Herranz, M. Segura, E. Padilla, F. Gil, G. Durán, F. Ferres, A. Esteve, D. Blanquer, **E. Bernaola**.

Epidemiologic impact of blood culture practices and antibiotic consumption on pneumococcal bacteremia in children.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27: 717-24

2. M. Guevara, A. Barricarte, L. Torroba, M. Herranz, A. Gil-Setas, F. Gil, **E. Bernaola**, C. Ezpeleta, J. Castilla, Working Group for Surveillance of Pneumococcal Disease in Navarra.

Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study.

Euro Surveill. 2016; 21(14): pii=30186

3. F. Martín-Torres, H. Czjka, K.J. Center, J. Wysocki, E. Majda-Stanislawski, F. Omeñaca, **E. Bernaola Iturbe**, D. Blazquez Gamero, A. Concheiro-Guisán, F. Giménez-Sánchez, L. Szenborn, P.C. Giardina, S. Petterson, W.C. Gruber, D.A. Scoot, A. Gurtman.

13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants.

Pediatrics. 2015; 135: e876

4. J. Diez-Domingo, A. Gurtman, **E. Bernaola**, F. Gimenez-Sánchez, F. Martinon-Torres, V. Pineda-Solas, A. Delgado, P. Infante-Marquez, J.Z. Liang, P.C. Giardina, W.C. Gruber, E.A. Emini, D. A. Scott

Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain.

Vaccine. 2013; 31: 5486-94

5. F. Martín-Torres, F. Gimenez-Sanchez, A. Gurtman, **E. Bernaola**, J. Diez Domingo, A. Carmona, M. Sidhu, D.A. Sarkocy, W.C. Gruber, E.A. Emini, D.A. Scott, on behalf of the 3007 study group.

13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety.

Pediatric Infectious Disease Journal. 2012; 31: 392-9

6. F. Gimenez-Sánchez, D.M. Kieninger, K. Kueper, F. Martinon-Torres, **E. Bernaola**, J. Diez-Domingo, K. Steul, C. Juergens, A. Gurtman, P. Giardina, J.Z. Liang, W.C. Gruber, E.A. Emini, D.A. Scott, on behalf of the 501 and 006 study groups.

Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b, when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Vaccine. 2001; 29: 6042-48

7. **E. Bernaola**, F. Gil, M. Herranz, A. Gil-Setas, M. Guevara, J. Castilla.

Pneumococcal vaccination and pneumonia associated with pleural effusion in a pediatric population.

Pediatric Infectious Disease Journal. 2018; 37: e87-e92

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Etiología de la neumonía en el niño.

Tabla 2. Definiciones actuales de sensibilidad y resistencia.

Tabla 3. Vacunas polisacáridas contra el neumococo disponibles en España.

Tabla 4. Relación de los 23 serotipos contenidos en la vacuna 23-valente.

Tabla 5. Vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC7v).

Tabla 6. Serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente.

Tabla 7. Valores GMC del serotipo 3 en los diferentes estudios.

ABREVIATURAS

AEP	Asociación Española de Pediatría
CD4	Linfocitos CD4
CMI	Concentración mínima inhibitoria
CRM	<i>Cross-reacting material</i> , producto proteico de un gen mutado
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ENI	Enfermedad neumocócica invasora
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMC	Concentración media geométrica
GMT	Media geométrica de los títulos
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
LCR	Líquido cefalorraquideo
NCKP	<i>Northern California Kaiser Permanente</i>
NNB	Neumonía neumocócica bacteriana
OMA	Otitis media aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPA	Actividad opsonofagocítica
PMN	Polimorfonucleares
PPE	Derrame pleural paraneumónico
Rpm	Respiraciones por minuto
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNC	Vacuna neumocócica conjugada
VNC7v	Vacuna neumocócica conjugada 7 valente
VNC10v	Vacuna neumocócica conjugada 10 valente
VNC13v	Vacuna neumocócica conjugada 13 valente
VNP23v	Vacuna neumocócica polisacárida 23 valente
VPI	Vacuna antipoliomielítica inactivada

1. Introducción

1.1 LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

Desde la vacunación sistemática frente a *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* del serogrupo C, *Streptococcus pneumoniae* se convirtió en el principal agente causal en la infancia de infección bacteriana invasiva (sepsis, bacteriemia, neumonía invasiva y meningitis) adquirida en la comunidad. También se convirtió en la primera causa de otitis media, sinusitis y neumonía no invasiva en nuestro medio. Su frecuencia es tan alta que la mayoría de los niños sufren alguna infección neumocócica durante sus primeros años de vida¹⁻⁵.

Por otro lado, el aumento progresivo de cepas de neumococo resistentes a casi todos los antimicrobianos puso de relieve, junto con una alta incidencia, el importante impacto de esta infección⁶⁻⁷.

A partir de los años 2000 se multiplicaron los esfuerzos dirigidos a prevenir estas infecciones mediante el desarrollo y la utilización de nuevas vacunas.

Así, llegaron las nuevas vacunas conjugadas frente a *Streptococcus pneumoniae* en las que el polisacárido bacteriano se conjuga a una proteína transportadora con el fin de inducir una mayor memoria inmunológica, logrando prevenir estas infecciones en la infancia. Esta vacuna contiene los serotipos más frecuentemente asociados a infección invasiva neumocócica, es inmunógena en niños menores de 2 años y su eficacia es superior al 80% contra la infección invasiva neumocócica en general, consiguiendo un uso más racional de antibióticos al incluir en su composición los serotipos neumocócicos más resistentes⁸⁻¹³.

Existen importantes diferencias geográficas en la incidencia de estas infecciones, con tasas muy altas en Estados Unidos y Canadá y más bajas en Europa¹⁴⁻¹⁷. Basado en el tipado serológico existen más de 90 tipos antigénicamente distintos, que tienen un tropismo etario, clínico, de susceptibilidad antibiótica y, según algunos autores, geográfico que hace que los serotipos de neumococo sean considerados por algunos autores como patógenos diferentes¹⁸⁻²⁰.

Estas características distintas tanto de incidencia como de serotipos prevalentes conllevarían porcentajes diferentes de protección según cada país ante la aplicación de

las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas²¹. Por lo tanto, para establecer la efectividad de estas vacunas es indispensable conocer la epidemiología de la infección invasiva neumocócica en diferentes áreas geográficas²²⁻²⁵.

1.1.1. *Streptococcus pneumoniae*

A finales del siglo pasado este organismo fue identificado a la vez por Pasteur en Francia quien lo denominó *Microbe septicémique du salive*, y por Sternberg en Estados Unidos quien lo llamó *Micrococcus pasteurii*. En 1882, Friedländer demostró la presencia de este microorganismo en aspirados de pacientes con neumonía, y el año siguiente lo encontró en la mayoría de casos de neumonía aguda o lobar. Al ser reconocido como la principal causa de neumonía lobar este microorganismo tomó el nombre de *pneumococcus* extendiéndose este término hasta la actualidad.

En años posteriores, el neumococo se encontró prácticamente en todo tipo de infección, incluidas meningitis y otitis media. Hacia finales de 1890, era reconocido como la causa más frecuente de neumonía aguda, meningitis y otitis. En 1910, Neufeld y Haendel clasificaron los neumococos en serotipos basados en la reacción quellung.

En 1926 se le asignó el nombre de *Diplococcus* debido a su aspecto en la tinción de Gram del esputo. En 1974 se le asignó un nuevo nombre, esta vez el de *Streptococcus pneumoniae*, debido a su morfología durante su crecimiento en medio líquido²⁻⁴.

El género *Streptococcus* pertenece a la familia *Streptococcaceae*, formado por microorganismos grampositivos, catalasa-negativos y que suelen crecer en pares de cadenas. Aunque la mayoría de las especies constituyen una parte importante de la microflora endógena no patógena de los seres humanos y los animales, este género incluye tres de los patógenos más importantes para el hombre: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae*.

Al inicio, los estreptococos se clasificaron según el tipo de hemólisis que producían (β -hemolíticos, α -hemolíticos y no hemolíticos) y por ciertas pruebas bioquímicas. Más tarde, sin embargo, Rebeca Lancefield introdujo una clasificación por grupos en base a la presencia de unos hidratos de carbono antigénicos específicos en extractos de la pared celular, hecho que permitió una clasificación más relacionada con las propiedades

bacteriológicas epidemiológicas y patogénicas conocidas. Actualmente una clasificación práctica es la que combina el tipo de hemólisis y los grupos de Lancefield:¹⁻⁴

- Estreptococos piógenos: que comprenden los grupos de Lancefiel A-T y la mayoría son β -hemolíticos. En este grupo los más importantes para el hombre son los estreptococos del grupo A o piogenes, los estreptococos del grupo B o agalactiae, y los estreptococos de grupo D.
- Neumococos: con una sola especie que es *Streptococcus pneumoniae* sin antígenos de grupo de Lancefiel y α -hemolíticos. Su característica más importante es la presencia de una cápsula constituida por polisacáridos con una capacidad antigénica específica que permite la clasificación de los neumococos y más de 80 serotipos distintos.
- Estreptococos viridans: con varias especies la mayoría no patógenas sin antígenos del grupo de Lancefiel, sin antígenos capsulares y α -hemolíticos.
- Otros estreptococos principalmente no hemolíticos parecidos a los viridans pero no α -hemolíticos. Su estudio no es tan completo como el de los otros grupos.

En el material de cultivo las células de *S. pneumoniae* aparecen como diplococos grampositivos de forma oval o lanceolada. Miden de 1,2 a 1,8 μm en su diámetro mayor y de 0,5 a 1 μm en su diámetro menor. Suelen agruparse en parejas o cadenas cortas con los extremos adyacentes de una pareja más redondeados que los distales, hecho que proporciona a las células una forma de lanza o proyectil, son inmóviles y no forman esporas. Son aerobios y anaerobios facultativos¹⁻⁴.

Requerimientos de cultivo

Los neumococos son microorganismos difíciles de cultivar con un crecimiento pobre en los medios de cultivo ordinarios y se autolisan si el período de incubación es prolongado. Su aislamiento por tanto requiere un medio relativamente complejo. Crecen bien en medios enriquecidos con sangre, suero o glucosa, cultivados a una temperatura entre 25 y 42 °C (la temperatura óptima es de 37 °C) y a pH entre 7,4 y 7,8. Cuando se siembran en placas de agar sangre o agar chocolate y se incuban en condiciones adecuadas durante 18 horas pueden observarse la aparición de pequeñas colonias

redondas y brillantes de 0,5 a 2 mm de diámetro y redondeadas por una zona de α -hemólisis. Al cabo de 48 horas y como consecuencia del proceso de autólisis bacteriana, la zona central se colapsa, lo que confiere a las colonias un aspecto umbilicado característico. Al cabo de 72 horas, la totalidad de la colonia se ha alisado y solo queda una depresión sobre el medio de cultivo.

1.1.2. Características estructurales y funcionales

Las características estructurales de los neumococos son similares a las de otros estreptococos, salvo una excepción importante que es la presencia de una cápsula formada por polisacáridos complejos de peso molecular alto, que constituyen geles hidrófilos y que tienen una especial antigenicidad que permite clasificarlos en más de 90 serotipos.

La estructura más externa es la cápsula, que está constituida por polisacáridos complejos que forman geles hidrófilos en la superficie de la bacteria. La presencia o ausencia de esta cápsula polisacárida confiere características morfológicas que diferencian las colonias de neumococo con un aspecto liso o rugoso respectivamente. La presencia o ausencia de esta cápsula es lo que determina la virulencia de la bacteria y así los neumococos encapsulados o lisos son patógenos para el hombre mientras que los no encapsulados o rugosos no lo son y ello se debe a que la ausencia de cápsula facilita la fagocitosis de la bacteria por parte del organismo humano.

En el interior de la cápsula se encuentra la pared celular similar a la de otros microorganismos grampositivos. Tiene un grosor de 140 a 160 nm y está compuesta por 2 polímeros: la mureína (también llamado peptidoglicano, glucopéptido o munopéptido) y el ácido teicoico. La mureína supone el 60% de la pared celular y su función es la de formar una gruesa capa tridimensional junto con otras moléculas de naturaleza polisacárida que confiere una forma estable a la bacteria y la defiende de los cambios de presión osmótica. Los ácidos teicoicos actúan como resinas de intercambio iónico facilitando el transporte de solutos a través de la célula. Los fragmentos de pared celular que contiene ácido teicoico son los que tienen mayor capacidad inflamatoria ya que son capaces de producir aumento de los leucocitos, aumento de la permeabilidad vascular y

de inducir la secreción de interleucina 1 por parte de los macrófagos (unas 100 veces más que en las endotoxinas).

En la cara interna de la pared celular se encuentra la membrana plasmática que está formada, al igual que otras membranas biológicas, por una capa lipídica de 75 nm de grosor en cuyo interior se encuentran las moléculas proteicas. Existen diversos tipos de proteínas como las enzimas autolisina y endonucleasa, las proteínas activadoras e inhibidoras o las proteínas fijadoras de penicilina (conocidas como PBP: Penicillin Binding Proteins) cuya alteración constituye el mecanismo de resistencia del neumococo a este antibiótico y a otros betalactámicos. Otro componente importante de la membrana plasmática del neumococo es el ácido lipoteicoico, también llamado antígeno de Forsman o antígeno F y que es un potente inhibidor de la autolisina y a la vez uno de los máximos responsables, junto al ácido teicoico, de la capacidad inflamatoria de esta bacteria¹⁻⁴.

Serotipos y serogrupos

Los polisacáridos capsulares del neumococo tienen capacidad antigénica y esto constituye la base de la clasificación de los neumococos en distintos serotipos. Esta capacidad antigénica puede demostrarse por aglutinación, por contraelectroforesis, o por la reacción de Quellung que consiste en una reacción de la cápsula la cual se hincha, ante la presencia de sueros antineumocócicos. Los serotipos son identificados al utilizar sueros antineumocócicos monovalentes para cada uno de los serotipos existentes. Sin embargo, en la actualidad ya se dispone de técnicas de identificación basadas en biología molecular.

En la actualidad hay más de 90 serotipos descritos de *S. pneumoniae* que se numeran del 1 al 90 según el orden en que fueron descubiertos (nomenclatura americana) o según su similitud antigénica (clasificación danesa). Por ejemplo, el serogrupo danés 19 incluye los serotipos 19F, 19A, 19B y 19C (letra F para el que fue descrito primero y letras A, B, C... para los siguientes) mientras que en la clasificación americana reciben los números 19, 57, 58 y 59 respectivamente. Los serotipos más frecuentes asociados a enfermedad en el hombre fueron los que se identificaron primero y, por ello, son los que se enumeran con los primeros números. En la actualidad únicamente están disponibles

los antisueros daneses y únicamente en publicaciones antiguas aparece la numeración del sistema americano².

De los más de 90 serotipos descritos, 84 son patógenos para el hombre, aunque afortunadamente solo un número reducido de ellos causan infección en el hombre. Los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 18, 19 y 23 son aislados con mayor frecuencia. Los distintos serotipos tienen un tropismo geográfico, etario, clínico (cepas causantes de enfermedad invasora y entre ellas algunas más relacionadas con bacteriemia, meningitis o neumonía y cepas no invasoras como las causantes de otitis media y sinusitis) y de susceptibilidad antibiótica (solo algunos serotipos tienen una sensibilidad disminuida o son resistentes a los antibióticos). Todo este tropismo clínico, etario y de sensibilidad antibiótica ha hecho que algunos autores consideren a los distintos serotipos neumocócicos como patógenos distintos¹⁸⁻²⁰.

Por lo tanto, conocer los serotipos prevalentes en cada zona geográfica se hace indispensable para decidir sobre la oportunidad de la vacunación con las nuevas vacunas conjugadas (que contienen únicamente unos serotipos) frente al neumococo^{20,22,25-28}.

En España, en un estudio en niños y adultos publicados por Fenol y cols. se encontraron 48 serotipos distintos, aunque, el 85% de los neumococos se distribuyeron en solo 16 serotipos. Los más frecuentes en orden decreciente fueron el 19, 6, 23, 3, 14 y 9. Los serotipos 1, 4, 5, 7 y 12 se asocian con infección sistémica tanto en niños como en adultos, el 18 causa una elevada proporción de meningitis y sepsis en niños y el 8 tuvo una marcada predilección por la infección invasora en adultos independientemente del origen de los aislamientos. Los serotipos 6, 14 y 19 fueron mayoritarios en la población infantil, mientras que el 3 y 9 lo fueron en los adultos. Si se comparan los porcentajes de los serotipos vemos que el serotipo 14 es más frecuente en nuestro medio que en Estados Unidos y que los serotipos 1 (7%) y 5 (4,4%) son más comunes.²⁸

Existe una clara relación entre algunos serotipos con la edad, forma clínica y resistencia a betalactámicos: infección por los serogrupos 6 y 19 más frecuente en menores de 2 años, por serotipos 1 y 18 en mayores de 2 años, serotipo 1 relacionado con neumonía y el 14 con la bacteriemia oculta. Los serotipos 6B, 9V, 14, 19F y 23F condicionan más resistencia a la penicilina o cefalosporinas^{6,15,16,18-20,25}.

Toxinas y enzimas extracelulares

De los neumococos se ha aislado una neumolisina, una neuraminidasa y una sustancia que causa púrpura y hemorragia en animales de experimentación. La neumolisina tiene unas propiedades similares a las de la estreptolisina, incluyendo toxicidad para los animales de experimentación, y la neuraminidasa puede contribuir a la capacidad invasiva. Sin embargo, la virulencia de la bacteria es atribuible mayoritariamente a las propiedades anti fagocitarias de la cápsula y la enfermedad a la respuesta inflamatoria aguda de nuestro organismo³.

Identificación de los neumococos

En la mayoría de los laboratorios se practican varios exámenes para la identificación de los distintos microorganismos. El neumococo se identifica por producir β -hemólisis en las placas de sangre de agar sangre, ser catalasa negativa, ser sensible a la optoquina y soluble en sales biliares¹⁻⁴. Sin embargo, ninguna de estas pruebas permite identificar a los neumococos con certeza ya que otras bacterias presentan estas pruebas positivas y además todas ellas son de respuesta tardía.

La reacción de Neufeld evita estos problemas y permite una identificación correcta e inmediata. Esta prueba consiste en la mezcla de volúmenes iguales de una suspensión de bacterias, azul de metileno y antisuero en un portaobjetos y examen de la muestra de la muestra por microscopía óptica. Si se trata de un neumococo, éste se reconoce fácilmente ya que la cápsula se hincha. Si se dispone de antisueros específicos puede identificarse también el serogrupo y el serotipo⁴.

1.1.3. Sensibilidad antibiótica

El principal problema en el tratamiento de las infecciones neumocócicas es la aparición y aumento de las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a otros antibióticos. Desde que, en 1943, Keefer utilizó por primera vez la penicilina en el tratamiento de la neumonía neumocócica, este antibiótico se había mostrado altamente eficaz en el tratamiento de las infecciones por *S. pneumoniae*, inhibiendo la mayoría de las cepas a concentraciones mínimas. El neumococo seguía en general los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos de los estreptococos del grupo A: era susceptible a la

penicilina y a otros agentes β -lactámicos, era rara la resistencia a eritromicina y cloranfenicol, solía ser resistente a tetraciclinas y los aminoglucósidos no eran eficaces.

En 1965, en Boston, fue descrita por primera vez una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y aunque no fue reconocido como un hecho significativo, posteriormente este fenómeno fue descrito en Australia en 1967 y en Sudáfrica en 1977 donde aparecieron unos niveles de resistencia muy altos y unos porcentajes preocupantes²⁹. Esta resistencia a penicilina se extendió rápidamente por otros países, en especial España, Hungría y Francia³⁰⁻³⁴.

En España, en la década de los 80 se produjo un aumento progresivo en la incidencia de resistencias, pasando de un 6% en 1979 a un 44% en 1989, en aislamientos de infecciones invasivas. Afortunadamente esta tendencia no se ha mantenido hasta ahora y las tasas de resistencia permanecen estables, incluso parecen disminuir desde hace una década. En EEUU y en la mayoría de los otros países europeos las tasas de neumococo resistente se mantuvieron bajas durante la década de los 80, aunque en la década de los 90 todos los países que mantenían una tasa baja de resistencia incrementaron sus porcentajes y en la actualidad son similares a las descritas en España^{6,7,35-49}.

El principal mecanismo de la resistencia a la penicilina es cromosómico y se produce por una alteración de las proteínas fijadoras de penicilina. Las alteraciones consisten en cambios morfológicos que dan lugar a una pérdida de afinidad por el antibiótico. Estos cambios son secuenciales y por lo tanto necesitan de una selección previa, es decir, que el tratamiento previo con el antibiótico es el desencadenante de la aparición de resistencias^{50,51}. Este hecho no solo origina la resistencia a penicilina sino que condiciona la resistencia cruzada con otros betalactámicos, incluido las cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes y con otros antibióticos no betalactámicos^{52,53}. Parece evidente que el uso indiscriminado de antibióticos, y su mal uso, han contribuido de forma importante al aumento del número de neumococos resistentes en todo el mundo, al seleccionar y favorecer la expansión de algunos clones. Sin embargo, deben existir otros factores aún no identificados que expliquen la asociación de la resistencia con otros factores de riesgo como la edad, asistencia previa a guarderías, enfermedad de base previa, hospitalización en los 30 días previos y serotipos del neumococo (solo

algunos serotipos neumococo presentan alguna resistencia a la penicilina y cefalosporinas de tercera generación)^{6,15,16,18-20,25,54}.

Por último, los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) que deben ser considerados para determinar la resistencia a la penicilina son de $\leq 0,06$ $\mu\text{g/ml}$ para las cepas sensibles, de 0,125-1 para las de más sensibilidad intermedia y ≥ 2 para la resistente. Para las cefalosporinas de tercera generación son de $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ para las cepas sensibles, de 1 para las de sensibilidad intermedia y ≥ 2 para las resistentes^{55,56}.

1.1.4. Epidemiología

Streptococcus pneumoniae es la causa más frecuente de otitis media, sinusitis y neumonía no invasora adquirida en la comunidad en niños y desde la vacunación sistemática frente a *H. influenzae* y en algunos países frente a *N. meningitidis* serogrupo C, es también la causa más frecuente de infección bacteriana invasora (meningitis bacteriana o neumonía invasora) en niños, con una incidencia anual es de 45 y 145 casos/100.000 niños de menos de 2 años de edad en países como EEUU y Canadá con tasas algo menores en los países europeos^{14-17,22-26,57-59}.

La nasofaringe es el principal reservorio del neumococo, desde donde puede invadir las mucosas adyacentes, o aspirarse y causar otitis, sinusitis, mastoiditis y neumonía⁶⁰. A partir de aquí el microorganismo puede invadir el torrente sanguíneo y producir bacteriemia o sepsis, y desde ahí, meningitis, artritis, endocarditis y otras infecciones localizadas.

Sreptococcus pneumoniae es un residente habitual en la faringe de individuos sanos en todas las partes del mundo, siendo las tasas de colonización del 3,5% al 60% de la población. Las tasas más bajas han sido comunicadas por Principi (3,5%), Guillemot (5,7%) y Haddad (7,6%)⁶¹⁻⁶³ y las más altas por Dagan (62%) y Stratchounsky (66%)^{49,64}, aunque en la mayoría de los estudios se obtienen tasas entre el 25% y 55%⁶⁵.

La prevalencia de portadores en distintas edades es variable: el estado de portador se adquiere las primeras semanas de vida, su tasa es máxima en el primer y segundo año y posteriormente desciende a lo largo de la vida adulta. Del 13% al 26% de los niños de 2 meses de edad son portadores de neumococo, de los 6 a los 10 meses lo son el 28%^{68,69}.

El estado de portador aumenta el 39 % al final del primer año y alcanza tasas máximas (60%) al final del segundo año para luego decrecer paulatinamente hasta los 15 años de edad^{62-64,69-71}. Se considera que el 80% de los niños han estado colonizados en alguna ocasión durante sus primeros 18 meses de vida, siendo la duración media de la colonización entre 4 y 8 meses^{60,66-68}.

Estas tasas tan dispares de colonización dependen de diferentes variables como:

- Edad
- Nivel socioeconómico y sanitario (hacinamiento)
- Época del año
- Asistencia a guarderías
- Tener hermanos mayores
- Vivir en un área rural
- Estado de salud previo

La tasa de portadores es particularmente elevada en niños menores de 2 años⁶⁸⁻⁷¹. En poblaciones de países en vías de desarrollo las tasas son muy elevadas y así se han comunicado tasas de portadores superiores al 80%^{72,73}. Se ha analizado la influencia de la estación del año, pero Boken y cols., que estudiaron específicamente la prevalencia de portadores en los meses de abril y agosto en una población de 121 niños de 2 a 24 meses de edad, no encontraron diferencias significativas (59% vs 54%), aunque si encontraron diferencias en el porcentaje de resistencias con tasas más altas en los meses fríos quizá relacionado con el mayor uso de antibióticos durante el invierno⁷⁴. La colonización nasofaríngea de *S. pneumoniae* es más frecuente en lactantes y niños pequeños que asisten a guarderías, con rangos que van del 20% al 60%⁷⁴⁻⁷⁷. La asistencia a las guarderías además facilita una colonización precoz y una exposición mayor de antibióticos ya que son niños que tienen más infecciones y todo ello condiciona una mayor proporción de cepas resistentes^{78,79}.

Algunos autores han descrito como un factor de mayor riesgo de ser portador el hecho de tener hermanos mayores^{69,70}. No está claro, sin embargo, que vivir en un área urbana o rural influye en el grado de colonización⁷⁶, aunque en un estudio colaborativo italiano los autores encontraron que en el área rural era algo superior⁶¹. El estado de salud previo

se ha implicado como factor de riesgo para ser portador y hay trabajos que demuestran una relación directa entre las infecciones víricas de vías respiratorias altas y una mayor prevalencia de portadores^{69,70,72,74,80,81}.

Los neumococos se diseminan de persona a persona probablemente por gotitas de Pflügge, favoreciéndose esta transmisión por el contacto estrecho y las infecciones de las vías respiratorias por otros organismos principalmente virus^{80,81}. El periodo de transmisión es desconocido, pero puede persistir mientras el microorganismo está presente en las secreciones de las vías respiratorias altas y termina las 24 horas de iniciar un tratamiento antibiótico. El período de incubación varía según el tipo de infección, pero puede ser tan corto como tres días⁵.

El estado previo de portador es condición indispensable para desarrollar una infección neumocócica. Cuando una persona adquiere un nuevo serotipo suele permanecer asintomática, pero puede desarrollar una enfermedad (habitualmente otitis media) en un 15% de los casos y habitualmente al mes siguiente a la colonización, ya que los anticuerpos tardan unos días en aparecer⁶⁰. Cuanta más antigua sea la colonización por un serotipo determinado menos probable es que se produzca una infección. Algunos trabajos demuestran que las cepas aisladas en la nasofaringe y en el líquido del oído medio tienen en un 90% de los casos, la misma sensibilidad a los antibióticos y el mismo serotipo⁸².

Los altos porcentajes de colonización en edades tan tempranas unido a un sistema inmunológico aún inmaduro, sitúan a los niños menores de 2 años de edad como un grupo de alto riesgo de sufrir infecciones neumocócicas invasivas^{60,83}. Otros factores que determinan el riesgo de enfermedad neumocócica son la raza negra y una serie de factores predisponentes como: fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR), alcoholismo, tabaquismo, insuficiencia cardíaca, EPOC, AVC, cirrosis hepática, diabetes mellitus, enfermedades hematológicas, esplenectomía e inmunodeficiencias tanto congénitas como adquiridas como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁸⁴.

Está plenamente demostrado que la edad, estación del año, convivencia estrecha con otros individuos o hacinamiento y padecer ciertas enfermedades de base son factores de riesgo para sufrir una infección neumocócica:

El desarrollo de la enfermedad neumocócica se produce siempre a partir de la colonización de *S. pneumoniae* en la nasofaringe y por lo tanto en edades donde ésta es más elevada, menores de 2 años y mayores de 65 años, la infección neumocócica es más frecuente. Asimismo, los niños menores de 2 años son aún incapaces de originar una buena respuesta inmune frente a *S. pneumoniae* y por lo tanto este es otro motivo que sitúa a los niños de esta edad en situación de máximo riesgo para sufrir una infección neumocócica. Por lo tanto, los niños menores de 2 años de edad presentan una mayor predisposición a tener una infección neumocócica y es a este grupo de edad dónde deben ir dirigidos los mayores esfuerzos para la prevención de la infección neumocócica⁸⁵⁻⁹².

Existe una predisposición estacional para adquirir una infección neumocócica probablemente relacionado con la máxima incidencia de infecciones respiratorias virales. Así Gray y cols. encuentran un predominio entre los meses de noviembre a abril con un pico claro de máxima incidencia durante el mes de febrero⁹³. En otro estudio realizado en Houston, la infección invasora neumocócica ocurrida principalmente entre los meses de septiembre a mayo, coincidiendo con el curso escolar⁹⁴. En este estudio, solo en los adultos se observaba un pico a mediados de invierno y coincidía con la máxima incidencia de infecciones respiratorias virales.

La transmisión del neumococo necesita de un estrecho contacto entre una persona y otra y por lo tanto las guarderías, los cuarteles militares, prisiones y otros centros donde exista una estrecha convivencia o hacinamiento son claros factores de riesgo de adquirir una infección neumocócica⁹⁵⁻¹⁰⁰.

Se ha demostrado que una serie de situaciones patológicas predisponen a sufrir una infección neumocócica^{2,88,101-106}.

- Inmunodeficiencias congénitas: agammaglobulinemia congénita, hipogammaglobulinemia común variable, déficit de subclases de IgG, déficit de las primeras fracciones del complemento (C1, C2, C3, C4)

- Inmunodeficiencias adquiridas: SIDA, mieloma, leucemia o linfoma
- Déficit en el aclaramiento de la bacteriemia: asplenia o hipoesplenia congénita, esplenectomía, o anemia de células falciformes.
- Situaciones multifactoriales: tratamiento con corticoides, malnutrición, asma, infecciones respiratorias de repetición, tabaquismo, cirrosis hepática, enfermedad renal, diabetes, alcoholismo, cualquier enfermedad crónica, fatiga, stress o exposición al frío.

Incidencia

Streptococcus pneumoniae es la primera causa de otitis media aguda (OMA), sinusitis, neumonía bacteriana, bacteriemia oculta y meningitis bacteriana en niños. En Estados Unidos se diagnostican 7.000.000 de casos de OMA, 570.000 casos de neumonía, 55.000 casos de bacteriemia y cerca de 6.000 casos de meningitis al año^{15,16,85,86} por lo que, si consideramos a *S. pneumoniae* como la primera causa de estas infecciones, su importancia en números absolutos es extraordinaria. Así mismo desde que se introdujo la vacuna conjugada frente a *H. influenzae*, *S. pneumoniae* es la primera causa de meningitis bacteriana en la infancia, hecho que sitúa a este microorganismo como una de las principales causas de complicaciones neurológicas y mortalidad en lactantes y niños pequeños⁸⁷.

Sin embargo, la distribución de esta infección parece que varía globalmente, no solo entre países sino también entre grupos étnicos. En Europa la importancia de esta infección es parecida, aunque hasta ahora se han publicado tasas de incidencia algo menores y las formas clínicas de la enfermedad invasiva tampoco tienen porcentajes iguales²⁰.

En EEUU la incidencia anual de la enfermedad invasiva neumocócica en niños menores de 6 años de edad varía de 72 a 103 casos por 100.000^{11,58}, mientras que en Europa las incidencias publicadas son mucho menores, de 10 a 24 casos¹⁷. En menores de 2 años de edad estos datos aún son más discordantes ya que en EEUU se han publicado tasas de 113 a 274 (medias de 166 casos) casos por 100.000¹⁴. Parece ser que estas diferencias obedecen tanto a factores geográficos como a la actitud de los pediatras ante el síndrome febril sin foco en menores de 3 años. Mientras que en EEUU se practica de forma rutinaria un hemocultivo en estos pacientes, en Europa solo se realizan en los pacientes

más enfermos, hecho que provoca un menor número de casos de bacteriemia oculta²⁰. Por otro lado, el mayor consumo de antibióticos en Europa da lugar a un mayor número de cultivos negativos debido a que muchos de estos se realizan en pacientes que están con tratamiento antibiótico¹⁴.

En cuanto a la incidencia de las distintas formas clínicas, en EEUU la forma clínica más frecuente de infección invasiva neumocócica en la infancia es la bacteriemia oculta ya que supone el 70% de todos los casos de infección invasiva neumocócica en niños menores de 2 años y el 58% en todas las edades, mientras que la neumonía es la segunda forma clínica más frecuente con el 12-16%^{11,88}. Desde la introducción de la vacuna frente *Haemophilus influenzae*, la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* es la causa principal de meningitis bacteriana en EEUU con una incidencia de 10/100000 niños en menores de un año de edad⁸⁷⁻⁸⁹. Sin embargo, en Europa el porcentaje de bacteriemia oculta es mucho menor y la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* es la segunda causa de meningitis bacteriana, por detrás de la meningitis meningocócica^{17,59}. Este menor número de casos de bacteriemia oculta es debido sin duda a los factores antes explicados (menor número total de hemocultivos y mayor número de hemocultivos negativos por un consumo más alto e inadecuado de antibióticos) y es la causa de que la incidencia global de enfermedad neumocócica invasiva sea más alta en EEUU que en otros países.

En España, hasta finales de los años 90, no existían datos suficientes sobre la incidencia de la infección neumocócica ya que este proceso no está incluido entre las enfermedades de declaración obligatoria. Esta falta de datos hacía suponer que la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva era baja y mucho menor que la de otros países, tanto de nuestro entorno como en EEUU. Sin embargo, la reciente aparición de una vacuna conjugada heptavalente altamente eficaz para la protección de las formas invasivas en niños desde los 2 meses de edad, ha estimulado a diversos grupos de investigadores a realizar estudios retrospectivos y prospectivos en la población infantil española para profundizar en el conocimiento de la incidencia de las distintas formas de enfermedad neumocócica. Así, Bernaola y cols. recogen la experiencia de 36 meses en el País Vasco y Navarra⁹⁰ y Pérez Méndez y cols. hacen lo propio en Gijón⁹¹. La incidencia de infección invasiva neumocócica es de 174/100.000 niños menores de 2 años en Gijón y

de 93 en el País Vasco y Navarra, tasas más parecidas a las publicadas en EEUU que en otros países de Europa. Entre estos trabajos se observan diferencias importantes en la incidencia de bacteriemia oculta (desde 51 a 118/100.000), diferencias menores en la incidencia de neumonía (de 14 a 26/100.000) y prácticamente no existen diferencias en la incidencia de meningitis de (10 a 15/100.000) y probablemente ello es debido como hemos referido anteriormente a la diferente actitud del pediatra ante el síndrome febril sin foco en el lactante menor de 3 años.

Los datos del grupo para el estudio de la meningitis neumocócica aportan resultados recogidos durante 12 meses en 5 comunidades autónomas españolas que demuestra que la incidencia de la meningitis neumocócica en España es similar a la publicada en otros países del mundo ya que se encuentra en tasas de 13,3 casos/100.000 niños menores de 2 años y 17,75 casos/100.000 niños menores de 12 meses⁹².

1.1.5. Patogénesis de la enfermedad neumocócica

La infección neumocócica es una infección endógena, se inicia a partir de alguna cepa de neumococo presente en la flora orofaríngea, que suele aparecer de forma esporádica en un individuo que es portador del neumococo causal pero que además presenta en aquel momento algún factor predisponente. Así, el estado previo de portador es condición indispensable para desarrollar una infección neumocócica¹⁰⁷.

El neumococo coloniza el epitelio respiratorio mediante la unión de sus adhesinas bacterianas con determinados carbohidratos de la pared epitelial y puede invadir y multiplicarse en los tejidos gracias a la capacidad de los polisacáridos de su cápsula de resistir a la acción de los fagocitos y a la alta virulencia de algunos constituyentes de su cápsula, pared celular o membrana plasmática como el ácido teicoico, péptidoglicanos, neumolisina, autolisinas, neuraminidasa y proteínas de superficie². En la enfermedad no invasiva, a partir de la colonización del tracto respiratorio superior, el neumococo cruza la barrera mucosa y por invasión local asienta en oído medio (otitis media) mucosa de los senos paranasales (sinusitis), o tracto respiratorio inferior (neumonía no bacteriemia).

En la enfermedad invasiva a partir de la colonización de la orofaringe o de la infección del oído medio o senos paranasales, el neumococo atraviesa la barrera mucosa

invadiendo la corriente sanguínea (bacteriemia) pudiendo dar lugar a metástasis sépticas a distancia como infección del parénquima pulmonar (neumonía bacteriana), sistema nervioso central (meningitis), articulación (artritis), hueso (osteomielitis), endocardio (endocarditis) o peritoneo (peritonitis). Existen sin embargo algunas excepciones como la peritonitis por invasión del neumococo desde las trompas de Falopio o las meningitis recidivantes por invasión del neumococo a través de un defecto dural (p. ej.: fístula)².

Hoy en día se sabe que para que un paciente desarrolle una meningitis deben tener lugar, al menos, 5 pasos patogénicos que suceden de forma secuencial:

1. Presencia del neumococo en la mucosa nasofaríngea.
2. Infección viral del tracto respiratorio superior que facilita la penetración del neumococo colonizante a través del epitelio faríngeo.
3. Invasión del torrente circulatorio por el neumococo (bacteriemia).
4. Siembra bacteriana de las meninges debido a la entrada del neumococo a través de los plexos coroideos o de los vasos cerebrales más pequeños.
5. Inflamación meníngea inducida por la entrada de componentes plasmáticos (proteínas, leucocitos...) a través de la barrera hematoencefálica permeable.

Una vez que el neumococo entra en el espacio subaracnoideo, éste se multiplica rápidamente debido principalmente a la ausencia en el LCR de anticuerpos opsónicos neutralizantes. De forma espontánea o por el tratamiento antibiótico sucede la muerte bacteriana que origina la liberación de grandes cantidades de componentes de la pared celular que marca el inicio de la cascada inflamatoria que está mediada por la producción de numerosas citoquinas o sustancias proinflamatorias (principalmente factor de necrosis tumoral e interleucina 1) sintetizadas por el huésped. La interrelación de todos estos eventos origina un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que favorece la aparición de edema cerebral e hipertensión intracraneal y si no se detiene el proceso aparece isquemia, apoptosis neuronal, lesión cerebral difusa o regional y la muerte del paciente afecto¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

1.1.6. Aspectos clínicos

La enfermedad neumocócica tiene muchas formas de presentación, pero existe un amplio consenso en dividirla en dos grandes grupos dependiendo de la localización anatómica de la infección: invasiva y no invasiva.

La enfermedad invasiva generalmente implica la presencia del neumococo en zonas del cuerpo normalmente estériles (sangre, LCR, líquido articular, líquido pleural o muestra extraída del parénquima pulmonar por lavado broncoalveolar o punción aspiración) mientras que la enfermedad no invasiva implica la infección de zonas mucosas del cuerpo (tracto respiratorio superior oído medio y senos paranasales). Las infecciones neumocócicas invasivas más frecuentes son la bacteriemia oculta, la neumonía invasiva (neumonía con bacteriemia), meningitis purulenta, artritis séptica, peritonitis y endocarditis, mientras que las formas no invasivas más frecuentes son la otitis media, la sinusitis y la neumonía no bacteriemia^{2,4}.

1.1.6.1. Enfermedad no invasiva

Aunque las formas no invasivas de la enfermedad neumocócica no son tan amenazantes para la vida como las formas invasivas predispone a los individuos a desarrollar las formas invasivas. Por otro lado, su extraordinaria frecuencia en el niño hace de ellas un problema importantísimo de salud ya que originan muchas visitas y un alto consumo de antibióticos que sin duda es la causa más importante de las resistencias actuales. Las formas más frecuentes son la otitis media la sinusitis y la neumonía no bacteriemia.

Otitis media aguda

S. pneumoniae es el principal agente etiológico de la otitis media aguda bacteriana en los niños y en cualquier estudio en que se realice una timpanocentesis para su diagnóstico bacteriológico, seguido de *H. influenzae* no tipable y *M. catarrhalis*. En este tipo de estudios realizados en niños, *S. pneumoniae* se encuentra como agente etiológico en el 30% a 50% de los casos¹¹¹⁻¹¹⁴ y en adultos también es el primer agente etiológico de otitis media aguda¹¹⁵.

Con frecuencia y al igual que sucede en la sinusitis aguda, la otitis media aguda neumocócica aparece en un paciente portador de neumococo que sufre una infección vírica de vías respiratorias superiores. Cuando se presenta la infección, aparece después

de la colonización por un nuevo serotipo, aunque no toda nueva colonización va seguida de infección y esto sucede porque los diferentes serotipos de neumococo no tienen la misma capacidad para producir infección, y solo algunos serotipos ocasionan enfermedad y en la otitis media los más frecuentes son el 6, 14, 19F y 23F^{19,60,67,93}.

La máxima incidencia de otitis media aguda bacteriana se presenta durante el periodo de los 6 a los 24 meses de edad. Más del 90% de los niños han tenido un episodio de otitis media aguda dentro de los primeros 2 años de vida y casi el 50% de los niños experimentan más de 3 episodios durante los primeros 3 años de edad y evidentemente este patrón puede aplicarse a la otitis media aguda neumocócica ya que es la causa principal de otitis media aguda bacteriana. Este hecho es debido a la multitud de infecciones respiratorias que sufre el niño durante sus primeros años de vida unidas a una cierta inmadurez del sistema inmunológico y una disfunción de la trompa de Eustaquio que sería la encargada de evitar el paso de moco hacia la cavidad del oído medio¹¹⁶.

La otitis media aguda neumocócica es probablemente la otitis que cursa con cuadros clínicos más intensos y prolongados, se resuelve sin tratamiento antibiótico, la más recidiva y tiene mayores probabilidades de complicarse. Tanto es así, que, para algunos autores, el neumococo sería en la actualidad la única causa de otitis media aguda clínicamente relevante y frente a la cual debería dirigirse primariamente el tratamiento antibiótico^{117,118}. Así Pichichero y cols.^{119,120} encuentran *S. pneumoniae* en la mayoría de las otitis medias agudas que no responden a un primer curso de antibióticos. Todo ello se explicaría porque la respuesta inflamatoria parece ser mayor en la OMA neumocócica, pues se han descrito a concentraciones más altas de interleucina 6 en el suero de los pacientes afectados¹²¹. A pesar de todo ello debe reconocerse que *H. influenzae* también es capaz de producir OMA relevantes y como el tratamiento antibiótico es distinto debido a que cerca del 50% de cepas de *H. influenzae* son productores de betalactamasa y por lo tanto se precisa para su tratamiento un inhibidor de las mismas (ácido clavulánico) o antibióticos de más amplio espectro (cefalosporinas de 2ª o 3ª generación), sería interesante poder relacionar la clínica con la etiología. Así, se han publicado recientemente algunos trabajos que intentan relacionar las características clínicas con la etiología más probable y de esa manera intentar adecuar la

antibióterapia inicial. Algunos de estos trabajos en relación a *S. pneumoniae* con una otalgia más intensa, mayor irritabilidad, fiebre más alta y tímpano más enrojecido, protuyente o bulloso¹²², pero otros autores no relacionan tan claramente estos hechos¹²³.

Por otro lado, uno de los puntos más conflictivos antes de iniciar un correcto tratamiento antibiótico en la otitis media aguda neumocócica (y al igual que en todas las otitis presumiblemente bacterianas) es realizar un diagnóstico diferencial entre la auténtica OMA y la otitis serosa, para no tratar innecesariamente procesos que no precisa el antibiótico. La clínica es lo más importante para un correcto diagnóstico y será sugestivo de otitis media aguda los siguientes signos y síntomas:

- Otolgia no ocasional durante las 24 horas previas que en el niño menor de 2 años de edad pueden manifestarse como un trastorno del sueño (insomnio).
- Irritabilidad.
- Pérdida del apetito o rechazo del alimento o sospecha de succión dolorosa en el lactante.
- Fiebre.
- Hallazgos en la otoscopia sugestivos de otitis media como tímpano protuyente, enrojecido u opaco y/o presencia de otorrea indicadora de perforación.

Mientras que en la otitis serosa la otalgia será intermitente ocasional y siempre debe haber un tímpano íntegro o no perforado¹²⁴.

Asimismo, para definir un protocolo terapéutico y una vez realizado correctamente el diagnóstico de OMA, debe considerarse la presencia de factores de riesgo, como la edad menor de 24 meses, asistencia a guarderías, otitis de repetición, tratamiento antibiótico previo (últimos 3 meses), fiebre alta, estado tóxico, irritabilidad, otorrea y enfermedad de base ya que en estos casos el tratamiento antibiótico para la OMA neumocócica requerirá dosis más altas y mayor duración (10 días vs 5)^{125,126}.

Sinusitis aguda

La sinusitis aguda infecciosa está causada por los mismos organismos que la otitis media; *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son los causantes de más de la mitad de los casos y *Moraxella catarrhalis* ocuparía el tercer lugar en la etiología de esta infección. Pero, al igual que en la OMA, *S. pneumoniae* es la causa más común de sinusitis en todos los

grupos de edad y ocasionan aproximadamente el 35-40% de los episodios de la sinusitis en la infancia¹²⁷.

En la patogenia de esta infección interviene la congestión de la mucosa de los senos paranasales causada por un mecanismo alérgico o infección vírica. Esta congestión provoca una obstrucción de los meatos que impide el aclaramiento de microorganismos y facilita el acuúmulo de secreciones que actúan como caldo de cultivo para el crecimiento bacteriano². Así, la sinusitis aguda bacteriana como complicación de una infección viral de vías respiratorias altas, ocurre en niños menores de 5 años en el 0,5% al 5% de los casos¹²⁸.

Los principales síntomas de sinusitis aguda bacteriana en el niño incluyen fiebre baja, rinorrea y tos. Estos síntomas son indistinguibles de una infección vírica de vías respiratorias altas y, por lo tanto, la sinusitis aguda en el niño, que de forma persistente presenta infecciones de vías respiratorias altas, es muy difícil de diagnosticar. Sin embargo, recientemente un grupo de expertos de la Academia Americana de Pediatría publicaron unas guías clínicas para el diagnóstico y manejo de las infecciones respiratorias en el niño donde consideran la sinusitis aguda bacteriana en el niño cuando éste presenta rinorrea purulenta de predominio matutino, halitosis, respiración nasal, fiebre no muy alta y edema periorbitario no siempre constante y, todo ello, con una duración de más de 10-14 días¹²⁹.

Para su diagnóstico, la radiología simple es poco sensible en los menores de 5 años de edad, puesto que a esta edad los senos maxilares y frontales pueden no estar aún desarrollados. Así mismo en niños mayores, con los senos ya desarrollados, tampoco es muy específica, debido a que a menudo no diferencia el pus de una infección bacteriana de una mucosa engrosada o inflamada por un proceso alérgico o viral. La tomografía axial sería útil pero solo debe usarse para descartar complicaciones o ante la propuesta de un tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, el tratamiento será siempre de sospecha y deberá incluir antibióticos que deberán escogerse pensando en *S. pneumoniae* y que han de administrarse durante un periodo largo de tiempo, a menudo durante 14 a 21 días.

Las complicaciones de la sinusitis son raras pero pueden ser tan graves como una osteomielitis, absceso cerebral, epidemia subdural, flebitis supurada o meningitis aguda¹³⁰.

Mastoiditis aguda

La mastoiditis aguda es una supuración de las celdillas mastoideas y aparece como una complicación potencial de la OMA, principalmente la neumocócica. Esta complicación de la OMA se debe a la continuidad que existe entre la capa mucoperióstica de la mastoides con la del oído medio. El espectro de la enfermedad varía desde casos asintomáticos con resolución espontánea aparente hasta una enfermedad progresiva y grave que puede poner en peligro la vida del niño, por el paso de la infección por vecindad hacia estructuras óseas, vasculares o del sistema nervioso central (absceso superióstico, trombosis de los senos sigmoideos y lateral, meningitis y abscesos epidurales, subdurales o del parénquima cerebral). Desde el uso masivo de antibióticos en las infecciones respiratorias altas, la mastoiditis se ve con menos frecuencia, pero las complicaciones pueden ser las mismas. Además, con el aumento de las resistencias bacterianas principalmente del neumococo, se ha visto recientemente un aumento de esta forma clínica de infección¹³¹⁻¹³⁴.

Al igual que en la OMA, *S. pneumoniae* es el principal agente causal, pero en este caso los microorganismos que ocupan el segundo y tercer lugar son *S. pyogenes* y *S. aureus*.

El cuadro clínico clásico de la mastoiditis aguda es fiebre, otalgia, y edema retroauricular con desplazamiento anterior del pabellón auricular, cuadro que aparece días o semanas después de la detección de una OMA.

El diagnóstico suele ser clínico, aunque lo ideal sería la obtención de un aspirador del oído medio (por miringostomía y siempre que el tímpano esté íntegro, para no recoger microorganismos del conducto auditivo externo) o de la zona mastoidea por punción de la zona retroauricular inflamada. La radiología simple no tiene demasiado valor ya que es poco sensible y específica y si se quiere un diagnóstico radiológico o de las complicaciones la prueba más útil es la tomografía axial.

Las complicaciones más importantes de la mastoiditis incluyen el absceso superióstico, la trombosis de los senos sigmoideos y lateral, la meningitis y los abscesos epidurales,

subdurales o del parénquima cerebral, todas ellas complicaciones que aparecen al invadir la infección por vecindad de las estructuras óseas, vasculares o del sistema nervioso central adyacentes al tejido mastoideo.

Finalmente, es muy importante saber que el tratamiento adecuado y oportuno de la OMA reducirá de forma significativa el riesgo de desarrollar mastoiditis.

Neumonía invasiva y no invasiva

Para el diagnóstico de neumonía neumocócica, el aislamiento de *S. pneumoniae* en la sangre supone el método estándar de referencia a pesar de que en la práctica solo se solicita hemocultivo en el 1-3% de las neumonías o de que cuando se realiza en un niño con neumonía raramente es positivo, aunque clínica o radiológicamente sea claramente bacteriana. Así, en las supuestamente neumocócicas solo se aísla el neumococo de la sangre en el 5% de los casos¹³⁵⁻¹³⁷. Este hecho condiciona el desconocimiento de la verdadera incidencia de esta infección y la búsqueda de otras técnicas de diagnóstico como la serología y los test de detección de antígenos en orina en el diagnóstico de las neumonías neumocócicas, test que por otro lado da muchos falsos positivos al ser el niño pequeño que asiste a guarderías portador faríngeo de neumococo en más del 50% de los casos¹³⁸⁻¹⁴⁰.

Sin embargo y en la práctica, el diagnóstico de neumonía en la infancia se basará en los síntomas y signos clínico-radiológicos y basándose siempre en la suma de una serie de criterios. Así, tendremos muy probablemente una neumonía bacteriana que el niño presente tres o más de los siguientes criterios:

- Fiebre de comienzo súbito con escalofríos
- Dolor torácico en punta de costado
- Semiología de condensación
- Soplo tubárico
- Herpes labial
- RX con condensación lobar y broncograma
- Cifras de leucocitos <5000 ó >15000.

Dentro de las neumonías bacterianas en la infancia es un hecho irrefutable que la neumonía neumocócica es la neumonía bacteriana más frecuente¹⁴¹⁻¹⁴³ (Tabla 1). Así, en un trabajo reciente donde se analiza por serología *S. pneumoniae*, *Haemophilus* no tipable, *Mycoplasma pneumoniae* y distintos virus respiratorios en 201 casos de neumonía en niños de 3 meses a 15 años de edad, la neumonía neumocócica supuso la causa más frecuente de neumonía bacteriana en todas las edades en la infancia. En otras revisiones recientes sobre la etiología de la neumonía bacteriana en niños también se encuentra a *S. pneumoniae* como la primera causa (37% del total en todas las edades) sobre todo en niños a partir de los 3 meses de edad y hasta los 5 años (85% del total de neumonías bacterianas en estas edades)¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Tabla 1. Etiología de la neumonía en el niño¹⁴⁴.

EDAD	PATÓGENOS MÁS FRECUENTES
< 1 mes	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , otras enterobacterias, <i>S. aureus</i> y virus
1-2 meses	Virus, <i>S. agalactiae</i> , neumococo, Hib, <i>C. trachomatis</i>
3-23 meses	Virus (80%), neumococo (50%), mixtas (35%), Hib en no vacunados
2-4 años	Virus (40%), neumococo (50%), <i>M. pneumoniae</i> y <i>C. pneumoniae</i> (10%) y mixtas (35%)
≥ 5 años	Virus (35%), neumococo (35%), <i>M. pneumoniae</i> y <i>C. pneumoniae</i> (15%-45%) y mixtas (20%)

Para analizar la epidemiología, cuadro clínico, exploración física, exploraciones complementarias y datos microbiológicos deberemos acudir a estudios de neumonía neumocócica bacteriemia (NNB) que es la forma en la que no existe ninguna duda sobre la verdadera etiología neumocócica. Sin embargo, existen pocos estudios sobre la epidemiología de la NNB y sus complicaciones en la infancia^{19,24,148}. En estos estudios la mayoría de los niños con NNB cursan con un cuadro tóxico de fiebre alta, leucocitosis e infiltrado alveolar segmentario o lobar unilateral. Algunos niños, sin

embargo, no presentan síntomas respiratorios en el momento del ingreso y en cambio los síntomas gastrointestinales suelen estar presentes. Este hecho obliga a descartar una neumonía incluso en un niño con fiebre y síntomas gastrointestinales a pesar de no tener sintomatología respiratoria¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Aproximadamente el 65% de los casos tiene una auscultación normal y no presenta polipnea, signos considerados como clásicos de neumonía¹⁴⁸. Un 10-15% de los casos tienen un hemograma normal en el momento de su ingreso hecho que obliga a descartar la neumonía en pacientes con clínica sugestiva y a pesar de una analítica totalmente normal.

Las lesiones radiológicas alveolares e intersticiales no son patognomónicas de infección bacteriana o viral respectivamente, aunque en la mayoría de estudios menos del 10% de NNB tiene un patrón intersticial en la radiología torácica^{148,151,152}.

La mayoría de los casos de NNB están afebriles antes de las 48 horas con un tratamiento antibiótico correcto, hecho que indica que, en general, esta forma clínica presenta una buena evolución. Sin embargo, la incidencia de derrame pleural en la NNB puede ser tan elevada como del 20%. En estos pacientes, el ingreso será más largo, la fiebre persiste más días y en más de la mitad de los casos se precisa drenaje pleural²⁴.

Es sabido que los distintos serogrupos y serotipos de *S. pneumoniae* tiene un tropismo etario y clínico y esto es muy importante conocerlo para saber la eficacia que tendría la vacunación con las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Así, los grupos que causan NNB fueron principalmente el 1, 6, 14 y 19 (70%) de los casos siendo el 1 el serogrupo más frecuente (20% de todos los casos)²⁴. Otros estudios también demuestran la importancia del serotipo 1 en la neumonía neumocócica invasiva¹⁵³. Sin embargo, el porcentaje de estos serogrupos varió cuando se analizaron solamente los niños \leq 59 meses de edad ya que en este grupo el 84% de los serogrupos causales fueron el 6, 14, 18, 19 y 23.

Finalmente, y ante los datos disponibles actualmente sobre la etiología de la neumonía en la infancia y sobre todo el grupo de edad entre los 3 meses de vida y 5 años de edad, el tratamiento debe orientarse para cubrir principalmente *S. pneumoniae*^{142,143,145,152-154}.

1.1.6.2. Enfermedad invasiva

En EEUU la forma clínica más frecuente de enfermedad neumocócica invasora (ENI) en la infancia es la bacteriemia oculta ya que supone el 70% de todos los casos de ENI en niños menores de 2 años y el 58% en todas las edades, mientras que la neumonía es la segunda forma más frecuente con el 12-16%^{11,88}. En cuanto a la meningitis desde la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae*, la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* es la causa principal de meningitis bacteriana en EEUU con una incidencia de 10/100.000 niños en menores de un 1 año de edad¹⁵⁵ y la tercera forma clínica en porcentaje de enfermedad neumocócica invasora. En Europa, el porcentaje de bacteriemia oculta es mucho menor y la meningitis por *Streptococcus pneumoniae*, a pesar de tener unas tasas de incidencia similares a las de EEUU, es la segunda causa de meningitis bacteriana, por detrás de la meningitis meningocócica^{17,59}.

Sin embargo al medir la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva deberíamos tener en cuenta que las tasas de bacteriemia oculta variarán dependiendo de la praxis del pediatra del niño con síndrome febril sin foco, es decir, si el pediatra solicita muchos hemocultivos se detectarán más bacterias neumocócicas y al contrario, si el pediatra tiene una conducta menos agresiva se detectarán menos bacterias neumocócicas y todo ello es así porque esta forma clínica de infección neumocócica es casi siempre autolimitada aún sin tratamiento. Esto no ocurre con la meningitis neumocócica, una forma mucho más grave y que nunca puede pasar desapercibida o sin diagnóstico ya que si no se trata resultaría mortal. Estas variaciones en las tasas de incidencia de enfermedad neumocócica han sido puestas de relieve en diferentes trabajos publicados en Europa^{17-20,22-25} donde se demuestra que la distribución de las formas clínicas es similar a la que se publica en EEUU cuando se analizan hospitales donde se realizan un buen número de cultivos de los niños con síndrome febril.

Finalmente, la meningitis neumocócica acabará siendo sin duda también la primera causa de meningitis bacteriana en Europa con la introducción de la vacuna contra *Neisseria meningitidis* del serogrupo C.

Bacteriemia oculta

El término bacteriemia oculta define una situación clínica muy peculiar del niño pequeño (en general de 3 meses a 3 años de edad), caracterizada por fiebre de corta

evolución sin focalidad clara, con estado general conservado y que parece tratarse de una infección viral banal, pero que al realizar una analítica se detecta una leucocitosis con aumento de las reactantes de fase aguda y en el cultivo se aísla una bacteria. Este cuadro representa aproximadamente del 2% al 3% de todos los niños de 3 a 36 meses de edad con fiebre ≥ 39 °C y sin foco aparente¹⁵⁶⁻¹⁶⁰.

La mayoría de estudios realizados en Estados Unidos encuentran que la etiología más frecuente antes de la introducción de la vacuna frente a *H. influenzae* de tipo b, correspondía a *S. pneumoniae* (70%-80%), *H. influenzae* de tipo b (10%-20%) y *N. meningitidis* (3%-5%). Otros patógenos implicados con menor frecuencia son *Salmonella*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y *E. coli*^{161,162}.

Sin embargo, la etiología de la bacteriemia oculta en la infancia ha cambiado drásticamente desde la vacunación sistemática frente a Hib en casi todos los países industrializados y en nuestro país y, más recientemente, con la vacunación frente a *N. meningitidis* del serogrupo C. Tan importante ha sido el cambio que actualmente podríamos decir que *S. pneumoniae* es casi el único (85%-90%) microorganismo causal de bacteriemia oculta en la infancia^{159,163}.

Actualmente, la incidencia de bacteriemia oculta neumocócica en EEUU es de 70/100.000 < 4 años con un 72% de los casos en < 1 año y en nuestro medio de 30/100.000 < 4 años con un 60% en < 2 años, obedeciendo probablemente estas diferencias tanto a factores geográficos como a la actitud de los pediatras ante el síndrome febril sin foco en menores de 3 años^{22,24,25}. Así mientras que en EEUU se practica de forma rutinaria un hemocultivo en estos pacientes, en Europa solo se realizan en los pacientes con mayor afectación de su estado general, hecho que provoca un menor número de casos de bacteriemia oculta. Por otro lado, el mayor consumo de antibióticos en Europa puede dar lugar a un mayor número de hemocultivos negativos debido a que se realizan en pacientes que están ya con tratamiento antibiótico^{14,20}.

La evolución de los niños con bacteriemia oculta es variable. La mayoría (hasta el 70%) quedan afebriles y con el hemocultivo negativo al cabo de 24-72 horas de forma espontánea y sin haber recibido ningún tratamiento antibiótico. Otros, sin embargo, persisten con fiebre y hemocultivo positivo (bacteriemia persistente) durante días e

incluso existen algunos casos que pueden desarrollar complicaciones focales o sistémicas graves como meningitis si no se inicia un tratamiento antibiótico adecuado. Debido a estas posibles complicaciones existe un claro consenso a favor del tratamiento antibiótico (puede ser de administración por vía oral y, por lo tanto, domiciliario) en un niño menor de 3 años con sospecha de bacteriemia oculta a pesar de que la mayoría de las veces el cuadro sería autolimitado^{158,159}.

Estas distintas formas de evolución dependen principalmente del agente causal y así las complicaciones en general aparecerán en el 10% si es *S. pneumoniae*, en el 30% si es *H. influenzae* y en el 60% de las bacteriemias meningocócicas. La frecuencia de meningitis como complicación más grave de la bacteriemia oculta también depende del microorganismo causal, será del 2%-5% para las bacteriemias neumocócicas, del 6%-14% para las bacteriemias a *H. influenzae* y del 25%-58% para las meningocócicas^{156,164}.

La evolución de la bacteriemia neumocócica, a pesar de ser la bacteriemia con menor probabilidad de complicaciones, cuando la comparamos con la causada por Hib o meningococo, puede dar lugar si no es tratada con antibióticos, a una bacteriemia persistente (34%), fiebre persistente (12%), meningitis (9%), osteomielitis, artritis y celulitis¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

El manejo del síndrome febril sin foco en la infancia equivale en la actualidad al manejo de la bacteriemia neumocócica y sus complicaciones y, por lo tanto, es muy posible que la implementación de la vacuna conjugada neumocócica modificará aún más como lo han hecho otras vacunas conjugadas (Hib y meningococo C) la actitud del pediatra ante el síndrome febril sin foco en la infancia^{159,168}.

Meningitis

A pesar de los avances en antibioterapia y los cuidados intensivos, la meningitis bacteriana o purulenta continúa siendo una infección con una mortalidad y secuelas muy importantes. Tres especies bacterianas causaban el 90% de las meningitis bacterianas en la edad pediátrica: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b^{2,4,169}. Sin embargo, desde la introducción de las nuevas vacunas conjugadas frente a Hib y meningococo del serogrupo C, *Streptococcus pneumoniae* se ha convertido en el principal responsable de esta grave infección^{87,89,155,170,171}.

La meningitis neumocócica puede presentarse sin un foco aparente (20% de los casos), por extensión de una infección neumocócica de oído medio (40%), senos paranasales (5%-10%) o parénquima pulmonar (neumonía) (20%) que alcanza el torrente sanguíneo (bacteriemia) y desde allí los plexos coroideos o más raramente, por extensión directa a través de una fístula postquirúrgica o postraumática (5%-10%)^{2,108-110}.

El cuadro clínico suele iniciarse de forma brusca tiene una progresión rápida y cursa con una afección neurológica que con frecuencia es más grave que la observada en la meningitis de otras etiologías^{172,173}. La meningitis neumocócica ocasiona una mayor mortalidad que se relaciona de forma importante con la hipertensión intracraneal y la presión cerebral secundarias a la intensa reacción inflamatoria del LCR desencadenada por la pared celular de neumococo^{2,174,175}.

La información más completa sobre la incidencia de la meningitis neumocócica proviene de Estados Unidos. Así la meningitis por *S. pneumoniae* en Estados Unidos tiene una incidencia de 10/100.000 casos en niños de 1 año de edad y de 3-4 casos/100.000 niños menores de 5 años de edad^{14,17,89}. En diferentes estudios europeos las tasas son similares a las americanas ya que la tasa media anual de 4 estudios realizados en niños menores de 5 años fue de 4,6 casos/100.000 niños (límites de 2,1-7,0). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos en casi todos los países europeos *Streptococcus pneumoniae* no es la primera causa de meningitis bacteriana ya que siempre ha estado por detrás de la meningitis meningocócica, hecho sin embargo que ha cambiado con la instauración de la vacunación frente a la enfermedad meningocócica causada por el serogrupo C^{17,59}.

La incidencia de meningitis neumocócica en España es poco conocida ya que no está incluida dentro de las enfermedades de declaración obligatoria y la mayoría de los escasos estudios existentes son retrospectivos o locales. Así, dos estudios retrospectivos realizados en Cataluña y Guipúzcoa^{176,177}, encontraron una incidencia anual de 11,5/100.000 y de 9,1/100.000 niños menores de 2 años y un tercer estudio multicéntrico de 3 años de duración y realizado en cinco comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Navarra, Madrid y País Vasco)¹⁷⁸, encontró una incidencia de 8,26/100.000 niños menores de 2 años. Con estos datos parece indudable que la incidencia encontrada es igual o incluso superior a la de otros países europeos y EEUU

y se puede concluir que la meningitis neumocócica en España es frecuente e incluso superior a la de muchos países de nuestro entorno⁹².

En cuanto a los serotipos causales de meningitis neumocócica en España casado en un estudio multicéntrico de 52 casos de meningitis neumocócica infantil ⁹², encontró que los neumococos aislados se distribuyeron en 14 serotipos diferentes ante más de la mitad (60%) fueron los serotipos 19F, 18C, 6B y 14. Esta distribución coincide con los datos publicados previamente en la población pediátrica española⁴⁸.

Otras formas invasoras: artritis aguda, peritonitis, endocarditis y pericarditis

S. pneumoniae puede causar infección en otros muchos lugares del organismo y aunque con mucha menos frecuencia, puede ser causa de artritis séptica, peritonitis primaria, endocarditis purulenta, pericarditis purulenta e infección de tejidos blandos. Estas infecciones están habitualmente asociadas a bacteriemia y algunas de ellas aparecen en el contexto de una neumonía o meningitis. Así mismo suelen aparecer en pacientes con enfermedades de base y tanto es así, que algunos autores sugieren descartar déficits inmunológicos (p. ej.: SIDA) ante la aparición de una forma clínica de infección neumocócica poco usual².

La artritis neumocócica aunque es poco frecuente, ocupa el segundo lugar como etiología de la artritis séptica infantil desde la disminución de la infección invasiva por Hib, y actualmente solo está por detrás de la artritis por *S. aureus*¹⁷⁹. Como en todas las formas inusuales de infección neumocócica suele ir precedida de una bacteriemia y aparece frecuentemente en pacientes con una patología de base¹⁸⁰.

La mayoría de los casos de peritonitis bacteriana primaria en niños suelen estar causados por *S. pneumoniae* y suele aparecer en pacientes con alguna enfermedad de base, generalmente síndrome nefrótico¹⁸¹.

La endocarditis neumocócica es en la actualidad una forma clínica de infección neumocócica muy rara que suele aparecer en el curso de una neumonía o de una meningitis y que puede afectar tanto válvulas cardíacas normales como previamente alteradas. El curso es por lo general agudo y destructivo, por lo que en muchas ocasiones es necesario el recambio valvular durante la fase activa de la infección, en especial cuando se afecta a la válvula aórtica^{182,183}. La pericarditis purulenta

neumocócica es mucho más grave incluso que la endocarditis purulenta y puede ocurrir junto con la endocarditis como una misma entidad o como una entidad separada¹⁸².

Por último, se han descrito infecciones de tejidos blandos y vulvovaginitis acompañada excepcionalmente de una enfermedad pélvica inflamatoria y peritonitis, como formas funcionales de infección neumocócica¹⁸⁴.

1.1.6.3. Complicaciones

Las complicaciones más importantes de las infecciones neumocócicas no invasivas consisten en su progresión por extensión local directa hacia mastoides (mastoiditis aguda secundaria a otitis media) y espacio pleural (derrame pleural paraneumónico) o por invasión a distancia a través del torrente sanguíneo (bacteriemia) de meninges, parénquima pulmonar, neumonía invasiva, articulación, peritoneo, endocardio y pericardio. Así las complicaciones de las formas invasivas consisten enempiemas pleurales secundarios a neumonías bacterianas que a menudo precisan de drenaje quirúrgico, con frecuentes secuelas neurológicas y alta mortalidad de las formas meníngeas en la destrucción valvular de la endocarditis o secuelas ortopédicas de las artritis escépticas.

Por su frecuencia merece un comentario aparte el del derrame pleural paraneumónico de la neumonía neumocócica ya que puede aparecer hasta en el 20% de las neumonías neumocócicas invasivas y su tratamiento a menudo es difícil debido a que debe recurrirse con frecuencia a su drenaje o en ocasiones a la cirugía por toracoscopia del espacio pleural. Suelen estar implicados serotipos incluidos en la vacuna antineumocócica conjugada actualmente comercializada como son los serotipos 1, 3 y 19A²⁴.

1.1.7. Diagnóstico de la enfermedad neumocócica

1.1.7.1. Diagnóstico microbiológico

La confirmación diagnóstica de la infección por *S. pneumoniae* exige su aislamiento de fluidos o tejidos habitualmente estériles o de los que su colonización sea altamente improbable, tales como: oído, mastoides, sangre, LCR, líquido pleural, aspiraciones traqueales o transtorácicas y líquido sinovial.

En el material obtenido de estos tejidos se debe practicar una tinción de Gram y/o cultivo con las técnicas microbiológicas adecuadas. El examen con tinción de Gram proporciona información directa y rápida y suelen mostrar diplococos grampositivos típicos de forma lanceolada. En cuanto al cultivo, *S. pneumoniae* crece bien en medios de agar sangre incubado durante una noche en condiciones aerobias y su identificación se realiza según una serie de pruebas bioquímicas (susceptibilidad a optoquina, solubilidad en la bilis, presencia de cápsula, reacción de hinchazón capsular de quellung).

La recuperación de neumococos en el cultivo del tracto respiratorio en pacientes con infecciones no invasoras como otitis media, sinusitis o neumonía debe siempre interpretarse junto con la clínica debido al elevado porcentaje de portadores en la infancia.

Deben obtenerse hemocultivos en todos los pacientes con sospecha de enfermedad neumocócica invasiva y pueden estar indicados también y según la clínica, los cultivos de LCR y otros líquidos corporales como el pleural o articular.

En el niño es frecuente el tratamiento previo con antibióticos y la dificultad en la recogida de muestras. Estos hechos dan lugar a menudo a la no obtención de cultivos positivos. Para resolver este dilema se han hecho muchos esfuerzos por detectar antígenos neumocócicos. El antígeno capsular neumocócico puede demostrarse en el LCR, líquido pleural, líquido articular y concentrado de orina, mediante técnicas de lectura rápida de contrainmunolectroforesis, aglutinación de látex o radioinmunoensayo. Estas técnicas tienen por lo general un valor limitado y podrían tener su lugar como métodos indirectos auxiliares diagnósticos en los casos de infección neumocócica con cultivo negativo debido a tratamiento antibiótico previo. Se ha analizado un kit de detección del antígeno neumocócico en orina (Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test)^{139,140} concluyendo que tienen un pobre valor predictivo positivo en el diagnóstico de infección neumocócica debido a que es positivo también en los portadores asintomáticos, hecho que invalida el test en poblaciones con altas tasas de portadores, como son los niños pequeños, sobretodo los que conviven en lugares cerrados con niños de su misma edad (p. ej.: niños que asisten a guarderías).

En algunos casos las técnicas moleculares como por ejemplo la reacción en cadena de la polimerasa podrán resolver estos problemas ayudando al diagnóstico.

1.1.7.2. Diagnóstico no microbiológico

El recuento de glóbulos blancos puede ser de gran ayuda cuando se sospecha una bacteriemia causada por *S. pneumoniae*; así, en los niños pequeños con fiebre elevada ($\geq 39,5$ °C) y leucocitosis y leucopenia (recuento de leucocitos $\leq 15000/\text{mm}^3$ o $\leq 5.000/\text{mm}^3$) tienen una probabilidad aumentada de bacteriemia¹⁵⁹. Aún cuando el valor predictivo de un recuento elevado o disminuido de leucocitos para bacteriemia neumocócica no es alto, un recuento de leucocitos normal es altamente predictivo de ausencia de bacteriemia^{158,159}.

Solo una minoría de los pacientes con neumonía neumocócica tienen bacteriemia demostrable (5%)¹³⁵ y la obtención de muestras de esputo significativas en la infancia es siempre difícil; por lo tanto, en esta habitual forma clínica de infección neumocócica deberemos recurrir casi siempre a un diagnóstico no microbiológico. Así, las características asociadas con la neumonía neumocócica incluyen fiebre alta, leucocitosis y consolidación lobar o segmentaria en la radiología torácica. Este patrón radiológico consiste en infiltrados alveolares segmentarios o lobares en el 90% de los casos y el derrame pleural suele ser frecuente (5%-20%)^{148,151}.

La meningitis neumocócica suele diagnosticarse casi siempre por métodos microbiológicos ya que el cultivo de sangre o LCR suele ser positivo. Además, es en la meningitis donde tiene mayor sensibilidad los tests de detección de antígeno neumocócico. En los pocos casos que estos no lo sean (p. ej.: tratamiento antibiótico previo) podremos recurrir al análisis de la bioquímica del LCR. Así, la bioquímica del LCR da un recuento leucocitario elevado (> 1000 células/mL) con predominio de PMN ($< 95\%$), con valores de glucosa muy bajos (< 40 mg/dl), los más bajos de todas las meningitis purulentas, y niveles de proteínas elevadas ($> 0,75\text{g/L}$)^{172,173,174,175}.

1.1.7.3. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana

Debido a que la sensibilidad del neumococo a los antibióticos betalactámicos ha ido disminuyendo de forma dramática en los últimos años, siempre que se aísle *S. pneumoniae* de líquidos corporales normalmente estériles deben practicarse pruebas in

vitro de sensibilidad antimicrobiana para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la penicilina, cefotaxima o ceftriaxona, siendo de elección las pruebas cuantitativas de microdilución en agar (Tabla 2).

Tabla 2. Definiciones actuales de sensibilidad y resistencia⁵⁵.

Antibiótico	Sensible: CMI ($\mu\text{g/mL}$)	Resistencia: CMI ($\mu\text{g/mL}$)	
		Intermedia	Alta
Penicilina	$\leq 0,06$	0,1-1	≥ 2
Cefotaxima	$\leq 0,05$	1	≥ 2
Ceftriaxona	$\leq 0,5$	1	≥ 2

CMI: Concentración mínima inhibitoria.

En pacientes con meningitis neumocócica cuando el neumococo no es sensible a la penicilina, cefotaxima y ceftriaxona deben practicarse pruebas adicionales de sensibilidad a vancomicina, rifampicina y posiblemente meropenem. Además, en la última revisión del NCCLS se apunta el hecho de que en el caso de meningitis neumocócica, sea considerada una CMI de $\leq 0,5$ a cefotaxima o ceftriaxona de neumococo como de resistencia intermedia y en consecuencia se utilicen estos antibióticos a dosis más altas de las habituales y siempre asociados a un segundo antibiótico como vancomicina, rifampicina o meropenem^{55,185}.

Si el paciente tiene una infección no meníngea causada por un neumococo no sensible a la penicilina, cefotaxima y ceftriaxona deben considerarse pruebas de sensibilidad a clindamicina, eritromicina, rifampicina, cotrimoxazol, vancomicina y meropenem, dependiendo de la respuesta del paciente al tratamiento antimicrobiano, ya que en la infección no meníngea el tratamiento con dosis altas de betalactámicos puede ser eficaz a pesar de la falta de sensibilidad.

Los laboratorios que no dispongan de las técnicas cuantitativas para la medición de la CMI pueden utilizar una prueba cuantitativa de difusión en agar, sencilla y de lectura rápida, que es el test de Épsilon o E-test. Este test puede informarnos de la CMI de penicilina y cefotaxima en pocos minutos, pero tiene el inconveniente de que no

diferencia demasiado bien los límites entre las categorías de sensible, sensibilidad intermedia y resistencia y en cualquiera de los casos esta diferenciación puede interpretarse de distinta manera según el observador¹⁸⁶.

Cuando no están disponibles los métodos cuantitativos, el cribado cualitativo, utilizando un disco con 1µg de oxacilina en una placa de agar, identifica de forma fiable todos los neumococos sensibles a la penicilina basándose en el criterio de un diámetro de ≥ 20 mm en la zona del disco. Los microorganismos con una zona en el disco para la oxacilina < 20 mm son potencialmente resistentes y requieren pruebas cuantitativas de sensibilidad. La prueba del disco de oxacilina solo se utiliza para el cribado de resistencia a β -lactámicos (penicilina y cefotaxima)¹⁸⁷.

1.1.8. Tratamiento de la enfermedad neumocócica

Streptococcus pneumoniae tradicionalmente era muy sensible a penicilina (con CMI siempre $< 0,06$ µg/mL) y por lo tanto este era el antibiótico de elección. Sin embargo, en los últimos años han aparecido con frecuencia creciente y en todo el mundo neumococos no solo altamente resistentes a la penicilina sino también a cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftriaxona y otros agentes antimicrobianos²⁸⁻⁵⁶.

El tratamiento antibiótico de elección de la infección neumocócica depende:

- Del carácter parcial (la mayoría de las cepas no sensibles a penicilina y cefotaxima son de resistencia intermedia) o total (son pocas las que tienen una alta resistencia) de la resistencia a penicilina, cefotaxima o ceftriaxona.
- De la sensibilidad a otros antibióticos.
- De la gravedad de la infección, infecciones invasoras o no invasoras.
- De la existencia de factores de riesgo.
- De la topografía o forma clínica de la infección:
 - Es posible la utilización de altas dosis de penicilina en infecciones extrameningeas y no bacteriemia en situación estable, cuyos aislados tengan una resistencia parcial a la penicilina.

- Las infecciones graves y/o bacteriémicas no meníngeas con aislados parcialmente resistentes a penicilina deben tratarse con cefalosporinas de tercera generación.
- En las formas meníngeas o en aislados con resistencia parcial a cefalosporinas de tercera generación debe recurrirse a la asociación de cefalosporinas, de tercera generación con vancomicina, rifampicina o meropenem.
- Finalmente, en aislados con resistencia total a cefalosporinas de tercera generación el tratamiento no está estandarizado, pero sería lógico pensar en la asociación de fármacos como vancomicina, rifampicina o meropenem.

Por lo tanto, para hablar del tratamiento de la infección neumocócica es obligado individualizar el tratamiento antimicrobiano según la forma clínica (formas no invasoras e invasoras y entre estas, meníngeas y no meníngeas) según la CMI (cepas sensibles, con resistencia intermedia y con alta resistencia) y según la existencia de ciertos factores de riesgo relacionados con el fracaso terapéutico (edad, asistencia a guardería, tratamiento antimicrobiano previo, etc...) ^{5,187,188,189}.

1.1.8.1. Tratamiento de las distintas formas clínicas

Otitis media aguda

En circunstancias ideales debería obtenerse por timpanocentesis, un cultivo del oído medio para conocer el agente causal y administrar el antibiótico más adecuado, pero ante una otitis media aguda no complicada pocas veces se realiza una timpanocentesis y por consecuencia casi nunca dispondremos del agente etiológico ni de un antibiograma que nos indique cuál es el mejor antibiótico a utilizar.

Por otro lado, la mayoría de autores están de acuerdo en no cultivar sistemáticamente las secreciones del conducto auditivo externo en casos de otorrea porque siempre están contaminadas por los microorganismos que colonizan dicho conducto, como pseudomonas, estafilococos o anaerobios; aunque Brook da cierto valor al aislamiento de gérmenes que habitualmente no colonizan esta zona como *H. influenzae* y *S. pneumoniae*¹⁹⁰.

Ante esta situación deberemos tener en cuenta una serie de datos epidemiológicos y clínicos para deducir cuál es el antimicrobiano de elección, siendo el hecho más importante el que *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente en las OMA, el que menos veces cura espontáneamente, el que da lugar a otitis más severas y con más complicaciones y, por lo tanto, frente al que debe ir dirigido el tratamiento inicial^{117,118}. Así, para establecer el protocolo de tratamiento de la OMA en la infancia debe considerarse la presencia de una serie de factores de riesgo que están relacionados con una mayor probabilidad de tener una infección causada por neumococos resistentes¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

En base a datos epidemiológicos, esta población “de riesgo” son los niños:

- De edad menor de 2 años.
- Que asisten a guardería.
- Que padecen otitis de repetición.
- Que han recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses.
- Que tienen alguna enfermedad de base inmunosupresora.

En base a datos clínicos, debe definirse la gravedad de la OMA mediante la presencia de los siguientes signos o síntomas:

- Fiebre alta.
- Estado tóxico.
- Irritabilidad.
- Supuración del oído medio.

En ausencia de los factores de riesgo mencionados y de signos y/o síntomas clínicos de gravedad y teniendo en cuenta que el neumococo es el agente causal más frecuente y el principal causante de complicaciones, el tratamiento de elección de una OMA sigue siendo amoxicilina oral a dosis de 40-50 mg/kg/día, ya que hasta ahora ningún otro tratamiento oral se ha demostrado más efectivo en el tratamiento de la infección neumocócica no grave ni invasiva^{196,197}.

Ante la presencia de estos factores de riesgo o en el caso de OMA con los signos y/o síntomas clínicos anteriormente descritos es obligado elegir de entrada una pauta

antibiótica que contemple el tratamiento del neumococo con sensibilidad disminuida o resistente a penicilina. Así en 1998, el Grupo de Trabajo de Otitis Media del CDC¹¹⁴, consideró que la amoxicilina a dosis de 80-99 mg/kg/día era el tratamiento de elección en estos casos. Esta decisión fue razonada teniendo en cuenta que:

- *S. pneumoniae* es la causa más común y el agente que da lugar a cuadros más graves y complicados de OMA.
- Los neumococos sensibles y los de resistencia intermedia a penicilina responden bien al tratamiento con amoxicilina.
- No hay otro tratamiento antibiótico oral más eficaz que amoxicilina para el tratamiento de la otitis neumocócica.
- La amoxicilina es también eficaz para tratar *H. influenzae* o *M. catarrhalis* no productores de betalactamasas (60% de los casos).
- Por último, si tenemos en cuenta su eficacia frente a neumococo sensible y de resistencia intermedia y frente *H. influenzae* o *M. catarrhalis*, el tratamiento con amoxicilina cubriría el 85%-90% de los casos de OMA en la infancia.

Una vez iniciado el tratamiento antibiótico con amoxicilina debe valorarse al paciente en 48-72 horas y si la respuesta no es favorable (se considera fallo terapéutico la persistencia de síntomas y signos clínicos después de 3 días de tratamiento correcto) debe pensarse en un neumococo altamente resistente o en OMA causada por *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productores de betalactamasas y, en estos casos, debe cambiarse la amoxicilina por amoxicilina-ácido clavulánico (con relación 8:1 y manteniendo dosis altas de amoxicilina) o cefuroxima (30 mg/kg/día en dos dosis) teniendo siempre en cuenta que estos regímenes son útiles para *H. influenzae* o *M. catarrhalis* pero no mucho más eficaces que amoxicilina a dosis altas para el neumococo altamente resistente.

Si el nuevo tratamiento oral no es eficaz debe plantearse el tratamiento con ceftriaxona intramuscular a dosis de 50 mg/kg/día a razón de una dosis diaria durante 3 días^{114,198,199}.

Finalmente, si la terapia antibiótica de amplio espectro no consigue curar la OMA, está indicada la timpanocentesis que serviría a la vez para tener muestras para cultivo y

realizar un antibiograma y para mejorar las condiciones y locales del oído medio (evacuando el pus y reduciendo con ello los fenómenos inflamatorios locales y formalizando a la presión en el oído medio)²⁰⁰. Sin embargo, en una reciente revisión que incluyen muchos de sus propios trabajos, Chonmaitree y cols. señalan que cuando se produce un fallo en el tratamiento de una OMA, las resistencias bacterianas al antibiótico empleado explican solo el 20% de estos fracasos y que la asociación de virus y bacterias sería la verdadera causa del fallo terapéutico²⁰¹. Más recientemente, otros autores también han destacado el papel de los virus en la evolución de la OMA^{202,203}.

La duración del tratamiento sigue siendo motivo de controversia^{114,120,204-206}. En los pacientes considerados de riesgo sería recomendable un tratamiento antibiótico de 10 días y, en caso contrario, un tratamiento corto de solo 5 días, aunque existe cierta controversia en considerar la edad de menos de 2 años como factor de riesgo para establecer un tratamiento largo. En caso de utilizar ceftriaxona el tratamiento debe ser como máximo de 3 días^{198,199}.

Por último, debe tenerse muy en cuenta la publicación de la Academia Americana de Pediatría de una Guía de Práctica Clínica para el manejo de la OMA en el niño, en la que se dedica especial atención al manejo conservador (sin tratamiento antibiótico) de esta infección en la infancia debido a la dificultad de su diagnóstico y a la evolución favorable de muchos de los casos de OMA solo con tratamiento analgésico²⁰⁷.

Sinusitis aguda

Debido a que la patogénesis y los agentes etiológicos responsables son los mismos que en la OMA, las consideraciones terapéuticas son exactamente las mismas.

Las únicas consideraciones son que aunque el 40% de la sinusitis pueden curarse sin tratamiento antibiótico, éste está siempre indicado con el objeto de evitar una serie de complicaciones que son más frecuentes y graves que en la otitis media (celulitis orbitaria, osteomielitis, trombosis del seno cavernoso, meningitis o abscesos intracraneales). Además, también es distinta la duración del tratamiento antibiótico ya que la mayoría de los autores proponen que sea de un mínimo de 10 días o al menos durante 7 días tras la mejoría clínica. Pero, el consenso es difícil ya que también hay

algunos autores que recomiendan tratamientos tan cortos como de 5 días y tratamientos tan largos como de 21 días^{129,208}.

Mastoiditis aguda

Los antibióticos indicados para el tratamiento de la mastoiditis aguda son los mismos que los que deben utilizarse para el tratamiento de la OMA y sinusitis aguda debido a que la patogénesis y los agentes etiológicos responsables son también los mismos¹³¹⁻¹³⁴. Sin embargo, en los casos de mastoiditis aguda se recomienda hacer siempre una timpanocentesis para obtener cultivo y drenar el oído medio y algunos autores aconsejan la realización de una tomografía axial para confirmar el diagnóstico y tratar posibles complicaciones²⁰⁹. La otra gran diferencia en el tratamiento de la mastoiditis aguda en el niño respecto al de la OMA y la sinusitis, es que siempre debe hospitalizarse para iniciar un tratamiento antibiótico intravenoso, que será cefotaxima o ceftriaxona en el caso de sospecharse una etiología neumocócica. El tratamiento oral con dosis altas de los mismos antibióticos utilizados en la OMA se iniciará cuando se haya conseguido el drenaje del oído medio y el paciente lleve un mínimo de 48 horas afebril. Finalmente, la duración del tratamiento antibiótico deberá ser de 14 días y hasta de 21 días si se ha habido afección ósea²⁰⁹.

Por otro lado, deberá siempre consultarse con el otorrinolaringólogo quién debe valorar la necesidad de un tratamiento quirúrgico (masteoidectomía) en el caso de que persista la fiebre y se objetiva la presencia de una osteítis por técnicas de imagen.

Neumonía

El diagnóstico microbiológico específico de la infección del tracto respiratorio inferior es difícil debido a diversos motivos:

- La amplia variedad de microorganismos que pueden causar neumonía en el niño.
- El aislamiento de bacterias en fosas nasales y fauces no es indicativo de enfermedad, ya que los patógenos respiratorios pueden colonizar las vías respiratorias superiores de un niño con neumonía sin que ello indique que sean los agentes causales.
- La infrecuente positividad de los cultivos de sangre, solo el 5% de las neumonías neumocócicas bacterianas cursan con bacteriemia.

Por todo ello, en la mayoría de las ocasiones hay que recurrir a una serie de datos epidemiológicos, clínicos y radiológicos para determinar la posible etiología y gravedad, con el fin de establecer el tratamiento antimicrobiano empírico más adecuado.

El hecho más importante sin embargo es como ocurre con la OMA, sinusitis aguda y la mastoiditis aguda, *S. pneumoniae* es el agente causal más frecuente de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en el niño. Este microorganismo representa el 37% de todas las neumonías bacterianas en niños de 0 a 15 años de edad, en especial en niños entre 3 meses y 5 años de edad (85% del total de neumonías bacterianas a esta edad) y una de las neumonías más graves y con un mayor número de complicaciones como el empiema pleural paraneumónico (20% de los casos)¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Estos datos epidemiológicos junto a una clínica y radiología compatible nos ayudarán al diagnóstico de sospecha de una neumonía neumocócica, cuyo tratamiento dependerá de una serie de factores de riesgos y parámetros de gravedad^{142,143}:

- Factores de riesgo: existencia de una patología crónica que actúe como factor debilitante como inmunodeficiencia malnutrición severa, cardiopatía, nefropatía, enfermedad pulmonar crónica.
- Parámetros de gravedad.
- Neumonía grave: taquipnea > 70 rpm, cianosis/hipoxia, deshidratación, hipotensión, estado tóxico.
- Neumonía moderada: taquipnea 50-70 rpm, retracción inter y subcostal, pobre ingesta oral, fiebre > 39,5 °C, leucocitosis importante.
- Neumonía leve: buena coloración e hidratación, signos mínimos de distrés y fiebre < 39 °C.

La presencia de estos factores de riesgo de gravedad de la neumonía junto a una serie de datos epidemiológicos (principalmente en la edad del niño y factores socioambientales) nos harán decidir entre un tratamiento oral y posterior seguimiento ambulatorio o un ingreso hospitalario para tratamiento intravenoso hasta comprobar la mejoría clínica (mínimo de 48 horas afebril).

Así, los criterios de ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico intravenoso serán:

- Edad inferior a 3 meses.
- Neumonía grave.
- Edad inferior a un año con una neumonía moderada.
- Existencia de factores de riesgo.
- Afectación radiológica extensa (más de un lóbulo), derrame pleural, absceso pulmonar o neumonía cavitaria.
- Intolerancia oral al alimento o al antibiótico (vómitos).
- Problemática social o sospecha de incumplimiento terapéutico.
- Falta de respuesta terapéutica tras 72 horas de tratamiento antibiótico oral domiciliario adecuado.

En la neumonía con sospecha de etiología neumocócica que no precise hospitalización, la antibioterapia por vía oral de elección es la amoxicilina a dosis de 80-100 mg/kg/día cada 8 horas y durante 7 a 10 días, siendo una buena alternativa para cuando no se pueda descartar la etiología por *H. influenzae* tipo b (niños no vacunados) cefuroxima-axetil (30 mg/kg/día cada 12 horas) o amoxicilina-ácido clavulánico (con relación 8:1 y manteniendo dosis altas de amoxicilina)²¹⁰.

Una vez iniciado el tratamiento antibiótico con amoxicilina debe valorarse al paciente en 48-72 horas y si la respuesta no es favorable (se considera fallo terapéutico la persistencia de síntomas y signos clínicos después de 3 días de tratamiento correcto) debe pensarse en un neumococo altamente resistente o en una neumonía causada *M. pneumoniae* o *C. trachomatis*. En el caso de una neumonía leve con sospecha de neumococo resistente deberíamos iniciar un tratamiento con ceftriaxona por vía intramuscular y en el caso de una infección por *M. pneumoniae* o *C. trachomatis*, el tratamiento de elección serían los macrólidos²¹⁰.

Cuando el paciente precisa hospitalización por su gravedad y factores de riesgo debemos cubrir de entrada el máximo número de patógenos incluyendo el neumococo con alta resistencia con lo que el tratamiento de elección será cefotaxima (150-200 mg/kg/día) o ceftriaxona (80 mg/kg/día) por vía intravenosa. Sería aceptable también, si el estado general no es grave, el tratamiento con ampicilina o pítulina por vía intravenosa¹⁸⁹ o el tratamiento de más amplio espectro con cefuroxima o amoxicilina-ácido clavulánico que cubriría los hipotéticos casos de infección por Hib.

En el caso de una mala respuesta terapéutica en especial niños mayores de 3 años de edad, se debería tener en cuenta la posibilidad de una neumonía causada por *M. pneumoniae* o *C. trachomatis* y añadir macrólidos por vía oral o intravenosa dependiendo de la gravedad del cuadro.

El tratamiento por vía intravenosa se efectúa hasta que desaparece la sintomatología como la fiebre y dificultad respiratoria pudiéndose continuar luego con el tratamiento oral anteriormente descrito^{142,143,145,152-154,210,211}.

Además del tratamiento antimicrobiano es importante conocer el manejo del empiema pleural en especial los criterios de drenaje quirúrgico y el tratamiento con fibrinolíticos, ya que supone uno de los aspectos terapéuticos más importantes en la neumonía neumocócica complicada²¹²⁻²¹³.

Por último, no olvidar el tratamiento de soporte que consistirá en prestar una particular atención al balance hidroelectrolítico, determinar la necesidad de fisioterapia respiratoria y/o aspiración de secreciones, administrar O₂ según necesidades e incluso valorar la necesidad de ventilación mecánica²¹⁰.

Meningitis

El problema más importante en el tratamiento de la enfermedad neumocócica invasora es el tratamiento de su forma clínica más grave, la meningitis neumocócica. A pesar de la instauración de un tratamiento antibiótico apropiado y adecuadas medidas de soporte, sigue asociándose a una elevada mortalidad y a frecuentes secuelas neurológicas^{169,172,173,175}.

A diferencia del tratamiento de las otras formas de infección neumocócica, la erradicación del neumococo de las meningitis requiere concentraciones de antibiótico en el LCR hasta 8 veces superiores a la CMI. Ello condiciona que la pauta antibiótica de elección para su correcto tratamiento debe incluir siempre un antimicrobiano o una combinación de ellos que cubra todas las posibilidades de resistencia al neumococo, no siendo suficiente solo con aumentar las dosis de un antibiótico no plenamente sensible como ocurre en las otras formas de infección neumocócica como otitis media, sinusitis y neumonía.

En 1974, Naraqi y cols²¹⁴ publicaron el primer caso de meningitis causada por una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina en EEUU y desde entonces se han ido publicando otros casos tanto de sensibilidad disminuida como altamente resistentes a este antibiótico en todo el mundo^{215,216}. Este hecho condicionó en los años 80 la publicación de pautas que incluían cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) en el tratamiento inicial de las meningitis sospechosas de ser neumocócicas^{217,218}. Pero a partir de 1989, empezaron a publicarse también fallos terapéuticos en meningitis tratadas con cefalosporinas de tercera generación²¹⁹⁻²²⁷ y ello ha dado lugar a las pautas terapéuticas actuales que recomiendan iniciar el tratamiento antibiótico con una combinación de cefotaxima o ceftriaxona más vancomicina^{5,188,228-235}. Así, en los últimos años se ha pasado desde iniciar el tratamiento de la meningitis purulenta con penicilina, a iniciarlo con cefotaxima (primero a dosis convencionales y más tarde a dosis altas de 300 mg/kg/día) para en la actualidad, utilizar cefotaxima a dosis altas más vancomicina (no se ha publicado hasta ahora resistencia a vancomicina) en todos los casos en que no se puede destacar una meningitis neumocócica.

Pauta actual de la meningitis bacteriana causada, o posiblemente causada, por *S. pneumoniae*^{5,188,228}

- El diagnóstico de sospecha será tanto clínico (fiebre alta, signos meníngeos y afectación neurológica importante) como analítico, siendo las pruebas principales para sospechar una posible etiología neumocócica la bioquímica del LCR (>1000 leucocitos/mL, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia marcadas y >95% de polimorfonucleares), el Gram del LCR (diplococos grampositivos) y la detección de antígenos en LCR (pruebas de látex de lectura rápida).

El diagnóstico de certeza lo dará el aislamiento del neumococo en el cultivo de LCR y/o hemocultivo, que asimismo permitirá la realización de pruebas de susceptibilidad (disco de oxacilina, E Test, CIM cuantitativa), indispensables para adecuar, si es necesario, el tratamiento antibiótico inicial.

- Debido a los problemas actuales de sensibilidad antibiótica del neumococo, se debe administrar inicialmente tratamiento antibiótico de combinación con vancomicina (60 mg/kg/día) y cefotaxima (300 mg/kg/día) o ceftriaxona (100 mg/kg/día) a todos los niños con meningitis causadas por o posiblemente

causadas por *S. pneumoniae*. Algunos autores extienden esta combinación antibiótica para todos los casos de meningitis bacteriana en niños mayores de un mes y solo aceptan no usar vancomicina cuando se está completamente seguro de que la meningitis no es neumocócica (Gram con diplococos gramnegativos o exantema petequiral dentro de una epidemia de enfermedad meningocócica).

Sin embargo, durante los meses de primavera y verano son frecuentes los casos de meningitis vírica (sobre todo por enterovirus) que cursan con fiebre, cefalea intensa, vómitos, signos meníngeos y pleocitosis en el LCR. A pesar de que en estos casos no está indicado el tratamiento antibiótico, en la práctica muchas veces se decide iniciar antibioterapia en espera de los cultivos porque es imposible asegurar que se trata de una meningitis vírica y no de una bacteriana, principalmente cuando existe un tratamiento antibiótico previo que puede alterar la bioquímica del LCR. Si se decide, en esta situación, por un tratamiento antibiótico, debería utilizarse solo cefotaxima en espera de los cultivos y reservar el tratamiento combinado con vancomicina para los casos con aspecto tóxico, hipotensión y afectación neurológica importante.

- La vancomicina no debe administrarse nunca sola porque es difícil obtener concentraciones bactericidas en el LCR, especialmente cuando se administra con dexametasona y la experiencia clínica para apoyar su uso en monoterapia es mínima^{228,233,236,237}. Por otro lado, el uso de vancomicina implica la monitorización de la función renal mediante la determinación de creatinina y urea en sangre y en el caso de los pacientes con disminución de la función renal, pacientes gravemente enfermos, de otros fármacos o nefrotóxicos o en niños < 3 meses de edad deben también determinarse los niveles de vancomicina en sangre.
- Otros posibles agentes antimicrobianos para el tratamiento de la meningitis neumocócica son rifampicina (tampoco debe administrarse sola en monoterapia porque puede desarrollarse resistencias durante el tratamiento) y meropenem.

- En los niños con hipersensibilidad grave a los antibióticos β -lactámicos (penicilina y cefotaxima), debe considerarse la combinación de vancomicina y rifampicina.
- En los lactantes y niños mayores de un mes debe añadirse al tratamiento antibiótico, el tratamiento con dexametasona (0,6 mg/kg/día, cada 6 horas y durante 2 días) después de ponderar los beneficios y riesgos potenciales. La dexametasona tiene su máxima eficacia para prevenir posibles secuelas neurológicas si se administran unos minutos antes del antibiótico. Así mismo deberá tenerse en cuenta que puede hacer que disminuya la fiebre y dejar una impresión equivocada de mejoría clínica incluso cuando no se haya alcanzado la esterilización del LCR²³⁸⁻²⁴⁰.
- Algunos autores recomiendan asociar un tratamiento para reducir la hipertensión intracraneal e inflamación meníngea con el fin de prevenir la aparición de convulsiones las cuales influyen claramente en la mortalidad de la meningitis neumocócica. Este tratamiento consiste en la administración desde un principio junto con el antibiótico de manitol y fenitoína²¹⁸.
- Debe realizarse una punción lumbar de control después de 24 a 48 horas de haber iniciado tratamiento antibiótico en las siguientes situaciones²⁴¹:
 - Si el estado del paciente no ha mejorado o se ha agravado.
 - Si no disponemos de las pruebas de sensibilidad antibiótica o si éstas no informan de algún grado de resistencia.
 - Si el niño ha recibido tratamiento con dexametasona, ya que puede interferir en la valoración clínica del paciente.
- Deberá añadirse rifampicina a la vancomicina después de 24 a 48 horas de tratamiento si el neumococo es sensible a la rifampicina y el estado clínico se agrava, en el Gram o cultivo del LCR sigue detectándose neumococo o la CMI a cefotaxima o ceftriaxona es $\geq 4 \mu\text{g/mL}$.

- Por último, basándonos en las pruebas de sensibilidad, (una vez dispongamos del antibiograma), deberá modificarse el tratamiento antibiótico de acuerdo con las directrices de sensibilidad resistencia.

Tratamiento de otras formas clínicas

El tratamiento de las otras formas invasivas de infección neumocócica se realizará con los mismos antibióticos y la decisión entre tratamiento oral domiciliario o intravenoso hospitalario o entre monoterapia o terapia combinada (vancomicina + cefalosporinas de tercera generación) se tomará según la gravedad del cuadro clínico.

1.1.9. Prevención de la enfermedad neumocócica

1.1.9.1. Quimioprofilaxis

Se ha demostrado que la profilaxis con penicilina oral reduce las infecciones neumocócicas graves en niños con anemia de células falciformes, pero aunque la profilaxis antimicrobiana ha sido probada únicamente en estos pacientes²⁴², los niños con asplenia funcional o anatómica por una enfermedad que conlleve un riesgo alto de sufrir infecciones graves (neoplasias, talasemias, etc.) también son claros candidatos a esta profilaxis. Existe un menor consenso respecto a la necesidad y eficacia de la profilaxis en niños que han sido esplenectomizados por un traumatismo o en niños con fístulas de líquido cefalorraquídeo (sobre todo si son mayores de 5 años de edad), aunque en la actualidad muchos expertos están de acuerdo en que deberían recibir también dichas profilaxis^{2,5}.

La pauta antimicrobiana recomendada es penicilina V oral diaria a dosis de 125 mg dos veces al día para niños < 5 años y 250 mg dos veces al día para niños \geq de 5 años de edad, con independencia de su estado de inmunización para la prevención de la infección neumocócica y los candidatos serán los niños con anemia de células falciformes, asplenia funcional o anatómica o con fístula de líquido cefalorraquídeo^{2,5}.

La duración de la profilaxis es a menudo una decisión empírica. En el caso de los niños con anemia de células falciformes la profilaxis debe iniciarse cuando se diagnostique la enfermedad (puede iniciarse ya a los 2 meses de vida) y puede interrumpirse con seguridad a los 5 años, siempre que estén recibiendo atención médica regular y que no hayan tenido una infección neumocócica grave previa ni hayan sido esplenectomizados.

La duración de la profilaxis en niños con asplenia funcional o anatómica se desconoce, aunque algunos expertos continúan la profilaxis durante toda la vida cuando existe una enfermedad que predisponga a tener infecciones graves (talasemia o neoplasia) o solo durante un año en el caso de asplenias postraumatismo.

En cualquiera de los casos para iniciar y determinar la duración de la profilaxis debe valorarse siempre el riesgo a sufrir una infección neumocócica grave y ello dependerá tanto de la edad (menores de 2 años) como de la enfermedad de base (drepanocitosis, neoplasias, talasemia mayor). Así, algunos autores, en niños mayores de 2 años y sin una enfermedad grave de base, prefieren no iniciar ninguna profilaxis y si en cambio tratar con antibióticos de amplio espectro (ceftriaxona intramuscular) a estos niños cuando tengan un síndrome febril sin foco y en espera de los cultivos.

El número de casos de infecciones neumocócicas invasivas resistentes a la penicilina y la prevalencia del estado de portador nasofaríngeo con cepas resistentes a la penicilina ha aumentado en los últimos años y por lo tanto la profilaxis con penicilina puede no ser ya tan eficaz para prevenir las infecciones neumocócicas invasivas como lo era hace unos años. Sin embargo, no existe en la actualidad consenso para realizar esta profilaxis con otros antibióticos o con dosis más altas de penicilina.

La administración de gammaglobulina humana inespecífica puede proteger de la infección neumocócica grave, tal como algunos autores han demostrado en niños con SIDA²⁴³ y adultos con leucemia²⁴⁴. Sin embargo, aunque podría ser una forma más de prevención, al tener que administrarse por vía intravenosa y de forma mensual, es una praxis muy discutida y que no suele realizarse en la actualidad, en especial un tiempo en que las nuevas vacunas conjugadas han demostrado ser eficaces para la prevención de las formas invasivas de la infección neumocócica.

Por último, hay que señalar que no está indicada, al contrario de como ocurre en los casos de infección meningocócica o por *Haemophilus influenzae* tipo b, la profilaxis con rifampicina u otros antibióticos en los niños que han tenido un contacto con un caso de infección invasiva neumocócica.

1.1.9.2. Mecanismos de vacunación antineumocócica

El deseo de conseguir una vacuna eficaz frente al neumococo se ha basado en la alta incidencia de la infección neumocócica en todo el mundo, sobre todo en niños menores de 2 años, grupo de edad en el que estas infecciones pueden ser más graves (meningitis). En los últimos años, se ha asistido a un incremento de los neumococos resistentes a múltiples antibióticos, lo que ha originado problemas terapéuticos que han obligado a aumentar las dosis de betalactámicos utilizados y añadir al tratamiento nuevos fármacos de más amplio espectro.

La búsqueda de una vacuna eficaz se ha traducido en la realización, en los últimos años, de numerosos trabajos sobre la eficacia de diversas vacunas neumocócicas, primero de las polisacáridas no conjugadas (de 14 y 23 serotipos) y más tarde de las conjugadas a una proteína transportadora (de 5, 7, 9, y 11 serotipos), cambio obligado para que sean inmunógenas en los niños más jóvenes^{8,9}.

Para conseguir una buena eficacia, estas nuevas vacunas conjugadas deben tener los polisacáridos capsulares purificados de los serotipos de neumococo más prevalentes y ello obliga a sintetizar vacunas polivalentes, ya que hay aproximadamente 40 serogrupos y más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*. Este hecho ha condicionado mucho el desarrollo de estas vacunas, mucho más complejo que en las primeras frente a Hib, en las cuales solo se debía proteger frente a un serotipo. Sin embargo, a pesar de este gran número de serotipos, solo un pequeño número de ellos son capaces de producir una enfermedad neumocócica invasiva y en la mayoría de los países no llegan a 10 los serogrupos que ocasionan una infección grave⁸.

Actualmente está comercializada una vacuna neumocócica polisacárida con 23 serotipos, eficaz solo en niños mayores y adultos y otras vacunas conjugadas de comercialización más reciente, que contienen 7, 10 y 13 serotipos y que se han demostrado eficaces en niños ya desde los 2 meses de edad.

Historia de las vacunas antineumocócicas

La historia de la vacunación antineumocócica se puede dividir en 3 períodos^{8,245}:

- Período inicial: primeras vacunas.

- Período actual: vacunas no conjugadas o de primera generación y vacunas conjugadas o de segunda generación.
- Período futuro: vacunas combinadas o de tercera generación y nuevas vacunas de proteínas neumocócicas comunes.

Período inicial: Entre los momentos culminantes en el desarrollo de vacunas neumocócicas se incluye el estudio de Wright y cols.²⁴⁶ realizado en Sudáfrica y que se inició en 1911. En dicho estudio, con una vacuna de células enteras de neumococos destruidas por el calor, se obtuvieron resultados no demasiados concluyentes al intentar la inmunización de los trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica, un colectivo con una elevada incidencia de enfermedad neumocócica invasiva y neumonía neumocócica. Esta vacuna de células enteras nunca fue comercializada. Después siguieron otros muchos trabajos, como el de Francis y cols., que demostraron que los polisacáridos capsulares eran inmunógenos en seres humanos²⁴⁷ o el de Ekwurzel y cols., que utilizaron una vacuna con polisacáridos y demostraron que probablemente era eficaz²⁴⁸.

Pero no fue hasta 1945 cuando McLeod y cols. publicaron los primeros trabajos que demostraban que la vacuna antineumocócica con polisacáridos era notablemente eficaz en la prevención de la neumonía neumocócica causada por los serotipos contenidos en la vacuna²⁴⁹. Estos autores utilizaron una vacuna polisacáridica que contenía cuatro serotipos. Posteriormente, entre 1946 y 1948, se comercializaron dos nuevas vacunas que contenían seis serotipos, pero no tuvieron demasiada aceptación ya que, lamentablemente, el interés por la vacunación se desvaneció con rapidez con la comercialización de la penicilina y los fabricantes retiraron de forma voluntaria sus vacunas del mercado. Esta desafortunada decisión persistió durante aproximadamente dos décadas (hasta mediados de los años 60), cuando ya se observó que a pesar de la quimioterapia, la infección neumocócica seguía teniendo una alta mortalidad. Por fortuna, algunos investigadores continuaron estudiando los serotipos que producían enfermedad humana y su trabajo permitió la reintroducción de las vacunas polisacáridas y el descubrimiento de las nuevas vacunas conjugadas.

Período actual: A mediados de los años 70 del siglo pasado, renació el interés por las vacunas neumocócicas de polisacáridos capsulares dando lugar al período actual de la vacunación antineumocócica. Este período tiene su inicio con la comercialización en

EEUU de una vacuna polisacáridica que contenía 14 serotipos, gracias a los trabajos de Austrian publicados en 1977^{250,251}. Seis años más tarde, en 1983, esta vacuna resultó superada por una vacuna que contiene 23 serotipos y que cubre al menos el 85%-90% de los serotipos causantes de infección neumocócica invasora en niños y adultos. Esta vacuna 23-valente, se aprobó por la FDA en 1992 y en España en 1999 y de la que se utilizó en niños de 2 años de edad y adultos^{11,12,252}. En la actualidad, las antiguas vacunas 14-valentes han sido sustituidas por vacuna neumocócicas de 23 serotipos que fueron seleccionadas en función de la prevalencia de los serotipos de neumococo causantes de enfermedad invasiva.

Sin embargo, la baja eficacia de las vacunas polisacáridicas no conjugadas en los niños menores de 2 años (pobre respuesta inmunitaria y casi nula memoria inmunológica) conllevó a que se iniciase la búsqueda de vacunas conjugadas que ya se habían utilizado con éxito en la prevención de la infección por *Haemophilus influenzae*. Esta búsqueda culminó con la comercialización en EEUU en febrero de 2000 y la inclusión en el calendario vacunal de este país en enero de 2001^{12,252} de una vacuna 7-valente conjugada (Prevenar® de Wyeth Lederle). En España esta vacuna se comercializó en junio de 2001 y se incluyó en el calendario vacunal sistemático de la Asociación Española de Pediatría para el bienio 2003-2004²⁵³. Posteriormente se desarrollaron las vacunas conjugadas de 7, 10 y 13 serotipos.

Período futuro: Un objetivo que se intenta lograr para los próximos años es el desarrollo de una vacuna combinada que sea efectiva frente a los tres microorganismos que causan con mayor frecuencia meningitis en el niño (*H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* serogrupo C y *S. pneumoniae*)²⁵⁴.

Por otro lado, la ampliación del espectro (vacunas eficaces frente a todos o casi todos los serotipos neumocócicos) de la inmunización antineumocócica podría lograrse en un futuro si se consiguen vacunas con proteínas que podrían ser la neumolisina, la proteína A de superficie, la adhesiva A de superficie, la neurominidasa y la autolisina. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar si una o más de dichas proteínas serán útiles como vacunas o componentes de vacunas²⁵⁵.

1.1.9.2.1. Vacuna antineumocócica 23-valente

De las vacunas de polisacáridos no conjugadas de neumococos estudiadas hasta ahora, la única que actualmente sigue en uso es la 23-valente.

Esta vacuna se comercializó en EEUU en 1893 aunque no fue aprobada por la FDA hasta 1992 y no se comercializó en nuestro país hasta 1999, aunque anteriormente podía obtenerse por medicación extranjera.

Contiene antígenos capsulares de 23 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, los cuales representan aproximadamente el 85%-95% de los serotipos causantes de infección neumocócica invasora en niños y adultos^{6,18,25,48}. Las vacunas polisacaridas disponibles en España se indican en la tabla 3.

Tabla 3. Vacunas polisacáridas contra el neumococo disponibles en España.

Vacuna (laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
<i>Pneumoniae</i> 23® (Aventis-Pasteur MSD)	25 µg de cada uno de los antígenos purificados de los polisacáridos capsulares de 23 serotipos de neumococo. Fenol ≤ 1,25 mg	Líquida (0,5 ml) Jeringa precargada	+ 2 °C / +8 °C No congelar
Pnu-Immune 23® (Wyeth Lederle)	25 µg de cada uno de los antígenos purificados de los polisacáridos capsulares de 23 serotipos de neumococo. Tiomersal 0,01% [^]	Líquida (0,5 ml) Jeringa precargada	+2 °C / +8 °C No congelar

Estas vacunas contienen los 23 serotipos que dependiendo de la nomenclatura danesa o americana se indican en la tabla 4.

Tabla 4. Relación de los 23 serotipos contenidos en la vacuna 23-valente.

D¹	1	2	3	4	5	6B	7F	8	9	9	10	11	12	14	15	17	18	19	19	20	22	23	23
								N	V	A	A	F		B	F	C	A	F		F	F	F	F
USA²	1	2	3	4	5	26	51	8	9	68	34	43	12	14	54	17	56	19	57	20	22	23	70

1) Nomenclatura danesa, 2) Nomenclatura americana

La limitación de estas vacunas es que la inmunogenicidad varía en función de la edad y de determinadas enfermedades de base. A pesar de las dificultades inherentes para la realización de ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia vacunal (se necesitan grandes tamaños muestrales y un largo período de seguimiento). Se han publicado algunos trabajos (básicamente de casos y controles) que nos aportan datos sobre la efectividad de esta vacuna en adultos. Aunque existen grandes variaciones entre los distintos trabajos, podríamos situar la tasa de protección en adultos sanos entre el 56% y el 81%²⁵⁶⁻²⁶².

Esta eficacia es alta en adultos jóvenes y sanos, pero es menor en mayores de 65 años y en adultos con enfermedades de base^{263,264}. Las personas mayores de 65 años, los afectados de enfermedad pulmonar, cardiovascular o renal crónicas, los diabéticos y los que presentan hepatopatía alcohólica suelen responder bien a la vacuna, pero las concentraciones de anticuerpos que se alcanzan son bajas^{8,265}.

En los pacientes con neoplasias la respuesta inmunitaria a la vacuna suele ser inferior o incluso puede estar ausente, por lo que es importante considerar siempre la vacunación en los estadios iniciales de la enfermedad y a ser posible antes de iniciar tratamientos inmunosupresores como la quimioterapia y radioterapia²⁶⁶. En los pacientes infectados por el VIH la respuesta a la vacuna depende de la cifra de CD4 y es tanto mejor cuanto más por encima están de 500 células/mm³. Los enfermos esplenectomizados responden bien en general a la vacunación, con concentraciones de anticuerpos comparables a las observadas en personas sanas de la misma edad²⁶⁷.

A pesar de esta eficacia limitada, existen estudios de eficiencia que abogan por la utilización de esta vacuna en adultos mayores o con enfermedades de base^{268,269}. Sin embargo, y en lo que se refiere a la prevención de la infección neumocócica en la edad infantil, el principal inconveniente de esta vacuna es su escasa o nula capacidad

inmunógena en niños menores de 2 años de edad, período de la vida en que la enfermedad neumocócica tanto invasiva como no invasiva es más frecuente y grave. Ello es debido a que las vacunas no conjugadas producen una respuesta independiente de las células T y por lo tanto no son suficientemente inmunógenas en los niños pequeños, donde la inmunidad timo independiente no está completamente desarrollada. Son pocos los estudios realizados en niños pequeños y/o pertenecientes a los grupos de riesgo que comportan una mayor incidencia de la infección neumocócica pero la mayoría de ellos no detectan concentraciones séricas suficientemente elevadas de anticuerpos protectores²⁷⁰⁻²⁷².

En cuanto a la duración de la protección con estas vacunas polisacáridas no conjugadas, en general se considera que en los adultos sanos las concentraciones de anticuerpos frente a la mayoría de los serotipos contenidos en la vacuna (hay diferencias entre serotipos) se mantienen elevadas durante un período superior a 5 años. Este tiempo suele ser más corto en los pacientes esplenectomizados, con síndrome nefrótico, inmunodeprimidos y en los niños menores de 10 años, donde la duración de la inmunidad se estima entre 3 y 5 años^{5,11}.

Una última limitación importante de las vacunas polisacáridas 23-valentes en los niños, es la escasa o nula eficacia para la prevención del OMA y para disminuir el estado de portador²⁷³.

Pero a pesar de estas limitaciones (mayores en niños pero también en adultos), la vacuna 23-valente se recomienda actualmente en niños mayores de 2 años de edad con factores de riesgo que aumenten la incidencia de infecciones neumocócicas invasivas y en adultos mayores de 65 años o adultos con factores de riesgo^{11,12,252,253}.

1.1.9.2.2. Vacuna antineumocócica conjugada 7-valente

La baja eficacia de las vacunas no conjugadas en niños menores de 2 años ha estimulado la búsqueda de nuevas vacunas para la prevención de la infección neumocócica a esta edad y así, en base al éxito de la vacuna conjugada frente a Hib en niños pequeños, comenzó el desarrollo de las vacunas neumocócicas conjugadas^{8,274}.

Las vacunas conjugadas convierten la respuesta timo independiente en dependiente de éste, lo que hace que sean inmunógenas en lactantes (a partir de los 2 meses de vida), y

que sean capaces de inducir un efecto booster o memoria inmunológica. La conjugación se realiza mediante la unión de los polisacáridos capsulares a un transportador de carácter proteico. Estas proteínas transportadoras pueden ser un mutante no tóxico de la toxina diftérica o proteína CRM₁₉₇, un toxide tetánico, toxoide diftérico, complejo proteico de la membrana externa del meningococo del serogrupo B o la proteína D de *H. influenzae*. Aunque este concepto de conjugación ha demostrado ser eficaz en la prevención de la infección por Hib, su potencial aplicación para prevenir la enfermedad neumocócica es más problemática debido al mayor número de serotipos de *S. pneumoniae* que pueden causar enfermedad^{8,9,274}.

Se han hecho muchos estudios clínicos con vacunas conjugadas que contienen 4, 5, 7, 9, 11 serotipos respectivamente en la búsqueda de la vacuna más eficaz²⁷⁵⁻²⁸⁷.

Sin embargo, el trabajo hasta ahora definitivo es el estudio que publicó Black y cols. (The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group)¹⁰ en el año 2000 donde se mostraba que una vacuna antineumocócica conjugada heptavalente administrada a lactantes a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad era altamente eficaz (> 80%) y segura en la prevención de la infección invasiva neumocócica. Esta vacuna (vacuna 7-valente conjugada: Prevenar® de Wyeth Lederle) fue comercializada en EEUU en febrero de 2000 y se incluyó en el calendario vacunal de este país en enero de 2001^{12,252}. En España esta vacuna se comercializó en junio de 2001 y se incluyó en el calendario vacunal sistemático de la Asociación Española de Pediatría para el bienio 2002-2003²⁵³.

Tanto en EEUU como en España y resto de países del mundo, solo se dispone de una especialidad farmacéutica de vacuna conjugada 7-valente: Prevenar® de los laboratorios Wyeth Lederle cuya composición, presentación y condiciones de conservación se indican en la tabla 5.

Tabla 5. Vacuna neumocócica conjugada 7-valente (VNC7v).

Vacuna (laboratorio)	Composición	Presentación	Conservación
Prevenar® (Wyeth Lederle)	2 µgr de sacáridos capsulares neumocócicos de los serotipos: 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23F y 4 µgr del serotipo 6B. 20 µgr de la variante no tóxica de la toxina diftérica (CRM ₁₉₇). Fosfato de aluminio 0,125 mg	Líquida (0,5 ml) Jeringa precargada	+ 2 °C / +8 °C No congelar

Los serotipos que contiene esta vacuna dependiendo de la nomenclatura danesa o americana son los que aparecen en la tabla 6.

Tabla 6. Serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente.

D¹	4	6B	9V	14	18C	19F	23
USA²	4	6	68	14	56	57	23

1) Nomenclatura danesa, 2) Nomenclatura americana

Estos serotipos fueron seleccionados por ser los que con mayor frecuencia ocasionaban una infección grave o invasiva. Así, en términos de porcentaje, estos 7 serotipos son los responsables del 80% de las formas invasivas de infección neumocócica en todo el mundo, con muy pequeñas variaciones geográficas^{6,15,16,18-20,25}.

Según ficha técnica de febrero de 2001, su indicación era la inmunización activa contra las formas clínicas invasivas (incluyendo bacteriemia, sepsis, meningitis y neumonía bacteriémica) causadas por los serotipos de *S. pneumoniae* incluidos en la ficha vacunal en los niños desde 2 meses hasta 2 años de edad. En enero de 2005 se modificó la ficha técnica ampliando la indicación hasta los 5 años de edad²⁸⁸.

La propia ficha técnica establece que el empleo de Prevenar® debe ser determinado en base a las recomendaciones oficiales, teniendo en cuenta la variabilidad epidemiológica de los serotipos y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas. A pesar de lo cual es comercializada en farmacias como de libre dispensación.

La vacuna se administra por inyección intramuscular. La pauta recomendada en la ficha técnica de la vacuna varía en función de la edad de inicio de la vacunación:

- En niños de 2 a 6 meses se recomiendan 3 dosis, administrándose la primera a los 2 meses y con un intervalo de, al menos 1 mes entre dosis. Se recomienda una cuarta dosis en el segundo año de vida.
- En niños que inician la vacunación entre 7 y 11 meses de edad se recomiendan 2 dosis con un intervalo de, al menos, 1 mes, y una tercera dosis en el segundo año de vida.
- En niños que inician la vacunación entre los 12 y 23 meses de edad se recomiendan 2 dosis con un intervalo de, al menos, 2 meses entre dosis.
- En niños de 24 meses a 5 años de edad se considera suficiente una dosis única.

Seguridad

Existe abundante experiencia que respalda la seguridad de la VNC7v en niños procedentes de los ensayos clínicos y de los estudios post-comercialización^{21,289-294}. Las reacciones locales son frecuentes, pero por lo general son leves y autolimitadas. La más frecuente es el enrojecimiento local con o sin induración.

Entre las reacciones generales destaca la fiebre, que ocasionalmente supera los 39 °C. También ocasionalmente puede presentarse irritabilidad, somnolencia y llanto.

En el ensayo clínico Kaiser Permanente en California (*Northern California Kaiser Permanente, NCKP*) se revisó la seguridad de la vacuna tras la vacunación y los eventos en días posteriores fueron muy variables y sólo se encontró una frecuencia mayor de convulsiones febriles y de ingresos hospitalarios programados en los niños vacunados que en los controles²⁸⁶. La frecuencia de episodios de muerte súbita no difirió entre vacunados y controles.

La coadministración de esta vacuna junto con otras del calendario infantil no conllevó aumentos relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas respecto a las que pueden atribuirse a cada vacuna por separado²⁸⁹.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares protegen de la infección neumocócica invasiva³³. Por ello, la inmunogenicidad de la vacuna es un requisito necesario para una buena eficacia de la misma. La OMS dispone de recomendaciones para la producción y control de vacunas conjugadas que incluye los parámetros serológicos subrogados de protección.

La inmunización primaria con VNC7v seguida de una dosis de refuerzo consiguió estimular la producción de títulos de anticuerpos protectores frente a los 7 serotipos^{21,289}.

Los ensayos que probaron pautas de 3 ó 4 dosis lograron respuestas inmunes por encima de 0,35 µg/ml frente a todos los serotipos vacunales entre 82% y el 100% de los niños vacunados²⁹⁰⁻²⁹⁴.

Cuando se administra esta vacuna junto con otras del calendario infantil, los títulos de anticuerpos que se alcanzan frente algunos antígenos son ligeramente inferiores que cuando la VNC7v se administra aisladamente, pero esta diferencia parece no alcanzar relevancia clínica²⁸⁹.

La VNC7v demostró ser capaz de inducir la producción de anticuerpos incluso en niños con infecciones recurrentes que no respondían a la vacuna polisacárida²⁹⁵. Más recientemente se ha descrito que la respuesta inmune suscitada por la vacuna puede ser menor y menos duradera en niños con deficiencias congénitas o adquiridas en su sistema inmune como es el caso de la ocasionada por infección por el VIH²⁹⁶.

En niños coreanos se encontró una inmunogenicidad aceptable de la VNC7v, incluso a partir de la segunda dosis, lo que llevó a los autores a sugerir la posibilidad de simplificar el calendario vacunal²⁹⁷, lo cual tendría especial interés en países de Asia con menor nivel de renta.

Dos estudios han demostrado una alta tasa de producción de anticuerpos después de la vacunación con dos dosis antes de los 6 meses de edad, más una dosis refuerzo a los 11

o 12 meses^{298,299}. La respuesta de anticuerpos de 2 dosis a los 6 meses de edad o antes con un refuerzo fue muy similar a la obtenida después de 3 dosis más un refuerzo²⁹⁴. Estos resultados hicieron variar los calendarios vacunales en los países en los que la vacunación con esta vacuna siguió un esquema de 2 dosis en los primeros 6 meses de vida y una dosis de recuerdo a partir de los 12 meses, generalizándose en los años siguientes tras las experiencias de Suiza, Reino Unido, Noruega, Luxemburgo, Bélgica y Dinamarca, se fue confirmando este esquema vacunal de 3 dosis (dos más la dosis de refuerzo)²⁹⁵ en lugar de las 4 propuestas en la ficha técnica de la vacuna.

En niños vacunados por primera vez entre los 24 y 36 meses se alcanzó un nivel de anticuerpos protectores suficiente con una sola dosis³⁰⁰.

Varios trabajos coinciden en describir una menor respuesta de producción de anticuerpos frente al serotipo 6B que frente a otros de los incluidos en la vacuna²⁹⁷⁻³⁰⁰.

Estudios de eficacia

El principal ensayo aleatorizado y doble ciego de la VNC7v se realizó en 23 centros del sistema Kaiser Permanente en California (*Northern California Kaiser Permanente, NCKP*), en el que se incluyeron 37.868 niños²⁸⁶. Al grupo de estudio se le aplicó una pauta vacunal inicial con tres dosis a los 2, 4 y 6 meses y un refuerzo entre 12 y 15 meses, y al grupo control una pauta similar utilizando como placebo la vacuna conjugada frente al meningococo C. El resto de vacunas se administraron según el calendario infantil en uso en ese momento. En el análisis por protocolo, la eficacia de la vacuna en la prevención de enfermedad invasiva por serotipos de neumococo incluidos en la misma fue del 97% (IC del 95%, 82 -100). Se detectó un único fallo vacunal por el serotipo 19F. En el análisis por intención de tratar, la eficacia se redujo ligeramente a 93,9% frente a serotipos vacunales, y fue de un 89,1% en la prevención de todas las formas de enfermedad neumocócica invasiva, independientemente del serotipo.

Este estudio resultó decisivo para la aprobación de la VNC7v en los EEUU⁸⁵.

En el mismo ensayo se encontró en los vacunados una disminución del 9% en las consultas por otitis media, del 7% en los casos nuevos de otitis media aguda y del 23% en las necesidades de timpanoplastia²⁸⁶.

Posteriormente sobre la población que participó en este ensayo NCKP se evaluó la efectividad en función del peso al nacer y de la prematuridad de los niños. Ninguno de los lactantes con bajo peso al nacer que había recibido la VNC7v desarrollo enfermedad neumocócica invasiva frente a 6 casos entre los lactantes con bajo peso al nacer y 9 en los prematuros que pertenecían a grupo control. Aunque la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva fue mayor en los niños prematuros y con bajo peso que en el resto, la efectividad fue también muy elevada en ellos (100%), lo que respalda la recomendación de la vacuna en estos lactantes en igualdad de condiciones con los demás⁸⁵.

También sobre los datos recogidos en el ensayo NCKP se evaluó la eficacia de la VNC7v en la prevención de neumonía. Se evaluó la incidencia de neumonía o bronconeumonía por diagnóstico clínico y con confirmación radiológica, considerándose tanto los diagnósticos ambulatorios como hospitalarios. La eficacia estimada fue del 17,7% (IC del 95%, 4,8-28,9) en la prevención de neumonía con confirmación radiológica.

Para evaluar la eficacia de la VNC7v en la prevención de enfermedad neumocócica invasiva se realizó un estudio en dos tribus de indios americanos, cuyas tasas de incidencia de enfermedad invasiva al igual que los aborígenes de Canadá, eran mayores que las de la población del ensayo NCKP, y una de las más altas del mundo. En el análisis por protocolo, la eficacia de la VNC7v en la prevención de enfermedad invasiva por serotipos vacunales fue del 76,8% (IC del 95%, 9,4-95,1) y en el análisis por intención de tratar la eficacia fue del 86,4% (IC del 95%, 40,3-96, 9)²⁹⁴.

Existe una vacuna nonavalente comercializada que incluye los mismos serotipos que la VNC7v, además del 1 y el 5. Esta vacuna ha sido evaluada en dos ensayos clínicos. En el primero se incluyen personas con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y se encontró una menor eficacia para la prevención de enfermedad invasiva en las primeras (65%) que en las no infectadas (84,6%), pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística²⁸⁰.

El segundo ensayo de la versión nonavalente se realizó en Gambia, encontrando una eficacia en la prevención de la enfermedad por serotipos vacunales del 77% (IC del

95%, 51-91) mientras que fue del 50% (IC del 95%, 21-69) en la prevención de todas las formas de enfermedad neumocócica invasiva, independientemente de los serotipos. La eficacia de la vacuna nonavalente fue del 37% (IC del 95%, 27-45) frente a primeros episodios de neumonía confirmada radiológicamente²⁸¹.

Dada la elevada frecuencia de la OMA que entre 18 y el 35% de los casos son atribuidos al neumococo y la protección hallada en el ensayo NCKP, para evaluar la efectividad de la VNC7v en la prevención de esta enfermedad, se realizó un ensayo aleatorizado doble ciego en Finlandia (*Finnish Otitis Media Vaccine Trial*). La VNC7v mostró una eficacia del 57% (IC del 95%, 44-67) en la prevención de OMA con confirmación microbiológica de neumococo vacunal. No obstante, esta efectividad se vio reducida en gran parte por una mayor incidencia de casos por serotipos no vacunales entre los niños vacunados¹³.

Estudios de efectividad

La efectividad es el efecto que la vacuna realmente tiene cuando es aplicada en una determinada población. La eficacia es un requisito necesario para la efectividad, pero la efectividad depende además de otros factores²⁵⁵.

Como la VNC7v estaba dirigida específicamente frente a algunos de los serotipos del neumococo, el patrón de serotipos causantes de la enfermedad determinará de forma importante su efectividad¹⁹⁻²⁴.

La posible protección cruzada¹⁰²⁻¹⁰³ y la inmunidad del grupo pueden modificar también la efectividad. Algunos estudios han descrito la posibilidad de sustitución de serotipos de neumococo en la población inducida por la vacuna^{94,104-115}. Este reemplazo podría tener una repercusión relevante sobre la efectividad de la vacuna a largo plazo.

A partir de los ensayos aleatorizados de la VNC7v se pudo tener las primeras estimaciones de su efectividad, poniendo de manifiesto una variabilidad amplia en función de la población de estudio y de la enfermedad que fuese evaluada. En el ensayo NCKP, donde previamente a la introducción de la vacuna se estimaba que el 85% de los casos de enfermedad neumocócica en niños eran debidos a serotipos vacunales, la efectividad global de la misma para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva independientemente del serotipo fue del 89%^{286,301}. Por otra parte, en el ensayo

clínico en los indios americanos, donde el porcentaje de casos de enfermedad invasiva por serotipos vacunales era menor (61%) la efectividad global de la VNC7v para la prevención de enfermedad invasiva independientemente del serotipo se redujo al 46%³⁰².

Un estudio de casos y controles en niños de los EEUU que compara niños vacunados y no vacunados encuentra una efectividad global de la VNC7v del 71% en la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva, que podría estar afectándose por aumentos en algunos de los serotipos no vacunales²⁹⁵.

Otro abordaje para evaluar de forma indirecta la efectividad de la vacuna es el análisis de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva antes y después de la introducción de la VNC7v. Siguiendo a la introducción de la VNC7v en el calendario oficial de vacunaciones infantiles de los EEUU, varios autores detectaron descensos pronunciados en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva. Estos descensos se han observado en los grupos a los que iba dirigida la vacuna y también en la población de otras edades³⁰³⁻³⁰⁵. Los estudios que han prolongado el período de análisis encuentran que el descenso inicial en la incidencia tiende a suavizarse ligeramente con el transcurso del tiempo al aumentar la incidencia de enfermedad por serotipos no vacunales^{306,307}.

Inmunidad de grupo

A diferencia de la vacuna polisacárida, a las vacunas conjugadas antineumocócicas se les atribuye un efecto importante en la reducción de la colonización de la nasofaringe por serotipos presentes en la vacuna³⁰⁸⁻³⁰⁹. Los hermanos menores de niños que asisten a guarderías tienen un riesgo elevado de ser portadores del neumococo, pero la vacunación de los niños que asisten a guarderías reduce la colonización en sus hermanos⁴⁷.

Existen estudios que han evaluado el efecto de la vacuna sobre el estado de portador de neumococo en nasofaringe. En general, la prevalencia de portadores aumenta con la edad, pero en niños vacunados este aumento no se produce o es menor, observándose una prevalencia menor de portadores de serotipos vacunales entre los niños vacunados⁶⁹.

En los EEUU los datos de la vigilancia han puesto de manifiesto que la introducción de la VNC7v ha disminuido sustancialmente la carga de enfermedad invasiva, no solo en

niños, sino también en adultos, y en ambos este descenso se ha detectado sólo en los serotipos vacunales³⁰⁹⁻³¹⁸.

La inmunidad de grupo que induce la VNC7v podría ser la explicación de descensos en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva que superan al porcentaje de niños vacunados³¹⁹.

Protección cruzada

La posibilidad de protección cruzada entre distintos serotipos de un mismo serogrupo aumentaría la cobertura potencial de las vacunas conjugadas. Esta protección cruzada ha sido estudiada en dos ensayos clínicos^{320,321}. En ambos se encuentra una discreta protección cruzada entre el 6A y el 6B basada en el aumento de anticuerpos, pero no de actividad opsonofagocítica, que mide directamente la capacidad funcional de los anticuerpos anti-neumocócicos. En estos estudios, no se encontró protección cruzada entre el 19A y el 19F. Los estudios que hablan de protección cruzada entre estos últimos serotipos se han realizado en modelos murinos³²². La respuesta al 19A fue significativamente inferior a la del 19F, y no aclaraban si los anticuerpos cruzados inducidos serían suficientes para producir protección.

En los estudios de efectividad de la VNC7v realizado en los EEUU e Israel solo se observa un descenso significativo en la incidencia de enfermedad por los serotipos vacunales y por el 6A, observándose una capacidad limitada del polisacárido capsular conjugado 19F para proteger adecuadamente frente al 19A^{69,323}.

Inducción de reemplazo de serotipos

Se ha demostrado que la aplicación de la vacuna neumocócica conjugada se acompaña de un rápido y completo cambio en los neumococos que colonizan la nasofaringe, pasando a predominar los serotipos no vacunales^{21,324-327}. La VNC7v disminuye el riesgo y la densidad de colonización nasofaríngea por serotipos vacunales, pero incrementa el riesgo de adquisición de serotipos no vacunales en vacunados y en sus contactos familiares⁶⁹.

También quedó demostrada la “enfermedad por reemplazo” en el estudio finlandés de eficacia frente a OMA¹³. Sin embargo, ninguno de los grandes ensayos clínicos con VNC7v que evaluaban la prevención de la enfermedad invasiva demostraron evidencia

de un aumento significativo de la enfermedad invasiva causada por serotipos no vacunales, si bien, es posible que el tiempo de seguimiento de estos ensayos fuese demasiado corto para detectar el reemplazo.

En niños de EEUU después de la introducción de la VNC7v en el calendario infantil, mostró que la reducción masiva de enfermedad neumocócica invasiva en niños, se acompañaba solamente por una discreta subida no significativa de la enfermedad causada por serogrupos no vacunales³²⁸.

Un estudio de base hospitalaria también encontró una gran disminución de la incidencia global de enfermedad neumocócica invasiva en niños, pero observó un aumento en los casos por serotipos no vacunales, particularmente, por los serogrupos 15 y 33³²⁶.

En los EEUU tras la inclusión de la VNC7v se ha encontrado una disminución en la incidencia de enfermedad por serotipos vacunales en adultos con infección por el VIH, que probablemente es atribuible a la inmunidad de grupo. A la vez, se han encontrado incrementos estadísticamente significativos de la incidencia de enfermedad por serotipos no vacunales³²⁹.

La mayor parte de los estudios post-comercialización publicados con posterioridad a 2004, han encontrado que la reducción de la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos no vacunales, se acompaña de ascensos en la incidencia de enfermedad invasiva por serotipos no vacunales. La magnitud de esta enfermedad por reemplazo no llega a anular el descenso global en la incidencia de la enfermedad invasiva, ni en menores de 5 años ni tampoco en mayores de 40 años, aunque se recomienda monitorizar este fenómeno en poblaciones especialmente vulnerables como los ancianos y los adultos inmunodeprimidos^{330,331}.

En los últimos años se ha observado en niños un aumento de los casos de enfermedad invasiva con empiema pleural paraneumónico, de curso clínico generalmente grave, debidos principalmente a los serotipos 1, 3 y 19A³³²⁻³³⁸. Su relación con serotipos no cubiertos por la vacuna ha llevado a pensar que pudiera ser una consecuencia del reemplazo. Sin embargo, este aumento de patología pulmonar en niños mayores y adultos se produjo en pacientes no vacunados y en países en los que no había cobertura vacunal por la VNC7v³³⁶.

El reemplazo de serotipos se ha descrito también en las cepas que colonizan la nasofaringe. Un ensayo controlado no aleatorizado que comparó los cambios en la colonización de la nasofaringe en niños vacunados con no vacunados encontró una reducción significativa mayor de portadores de cepas vacunales del neumococo entre los vacunados, pero este efecto se anuló por el reemplazo por cepas no vacunales o no tipadas en la nasofaringe de los vacunados³³⁹. Otro ensayo no encontró diferencias significativas en la colonización de la nasofaringe entre niños vacunados con VNC7v seguida de la vacuna polisacárida en comparación con el grupo no vacunado³⁴⁰.

Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 7-valente sobre la incidencia de la enfermedad neumocócica

Tras la comercialización y la posterior inclusión de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente en algunos calendarios vacunales^{11,12,252,253}, se han llevado a cabo trabajos que muestran el impacto de esta vacuna tras su comercialización y administración principalmente en la población infantil menor de 2 años de edad. Estos trabajos han sido realizados básicamente en EEUU donde la vacuna es de uso sistemático desde enero del 2001. El primer trabajo que se publicó fue el de Black²¹, que analiza el impacto de la vacuna tras un año de seguimiento en una cohorte de 37.868 niños, que fueron los que participaron en el estudio precomercialización¹⁰. En esta cohorte de niños, la ENI disminuyó un 87% en los menores de 1 año de edad, un 58% en los menores de 2 años y un 62% en los menores de 5 años, no observándose sustitución de serotipos. Tras una serie de trabajos de opinión sobre estos primeros resultados, todos ellos favorables a la vacuna²⁸⁹⁻²⁹⁴, apareció el trabajo de Whitney, del CDC de Atlanta, que analizaba el impacto de la vacuna neumocócica conjugada en una población mucho más amplia, de cerca de 500.000 niños²⁹⁵. En esta publicación los autores concluyen que tras 2 años de la introducción de la vacunación antineumocócica conjugada 7 valente, ha habido una disminución drástica en las tasas de ENI, del 69% en niños < 2 años; también una disminución de las tasas de ENI en niños menores de 1 año y en adultos, lo que sugiere una inmunidad de grupo o rebaño ("herd immunity") y que ha disminuido un 57% el número de aislamientos con sensibilidad disminuida a penicilina en niños < 5 años de edad (2000-2001 vs 1998-1999) y que no había ninguna evidencia de reemplazo de serotipos causantes de ENI. Posteriormente^{296,308,309}, se publicaron diversos trabajos en distintas áreas de EEUU con tasas de disminución de la ENI muy similares a las del

CDC, siendo todo ello confirmado por un nuevo trabajo de Black y cols.³¹⁰, publicado en el 2004, y con 3 años de seguimiento.

En definitiva, la vacuna se ha mostrado extraordinariamente eficaz en la disminución de la ENI en general, principalmente para evitar las formas más severas como las meningitis y en los grupos de edad donde se ha administrado la misma, es decir en los menores de 2 años de edad.

Posteriormente se ha analizado el impacto de esta vacuna sobre:

- Formas no meníngeas de la ENI y no invasora como bacteriemia^{311-315,341}, otitis media^{13,341-346} y neumonía^{331-338,347-349}.
- El impacto sobre la sensibilidad antibiótica del neumococo tras la vacunación^{303,306,350}.
- El posible reemplazo de serotipos^{304-307,316}.
- La inmunidad de grupo^{295,316-319,330}.
- Disminución de las diferencias raciales de incidencia de la ENI (raza negra y nativos de Alaska)^{351,352}.
- Pautas abreviadas^{300,353}.
- Coste-eficacia de la aplicación sistemática de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente^{354,355}.

Bacteriemia neumocócica

El cambio de actitud del pediatra ante el niño menor de 3 años de edad con fiebre sin foco era previsible con la llegada de la vacunación antineumocócica, ya que, tras la vacunación frente a Hib, la bacteriemia neumocócica significaba el 80% de todas las bacteriemias en estos niños. Bacteriemia, que por otra parte es el único motivo para la práctica de numerosas analíticas, cultivos y muchas veces antibioterapia empírica, hasta conocer el resultado de los mismos, en el niño que acude a urgencias con fiebre sin foco¹⁵⁶⁻¹⁶⁹. Así, en EEUU, Lee y cols.¹⁶⁸ publicaron en el 2001 que si la tasa global de bacteriemia en el niño pequeño con fiebre era mayor de 1,5% debía solicitarse al

lactante que acudía a su pediatra con un cuadro de fiebre alta sin foco, analítica de sangre y cultivos; si esta tasa bajaba al 1% podía considerarse solo observación sin analítica y si bajaba al 0,5%, debería eliminarse la práctica de analíticas y hemocultivos. Alpern y cols.³¹¹ en el 2001, situaban esta tasa en el 1,9% y Stoll y cols.³¹² en el 2004 encontraron que había bajado ya al 0,9% sin duda como consecuencia de la vacunación frente a Hib y neumococo. Pero es Herz y cols.³¹³ quienes publican en el 2006, que la vacunación rutinaria frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* ha conseguido que la bacteriemia en los niños pequeños previamente sanos sea una situación muy poco frecuente y con una tasa ya de solo el 0,7%. Por lo tanto la práctica, muy común en los pediatras, de realizar analítica en los niños pequeños con fiebre sin foco no estaría indicada en la actualidad y deberán consensuarse nuevas guías de actuación para el manejo del niño menor de 3 años con fiebre sin foco. Así, en tres estudios realizados recientemente en EEUU^{314,315} y España³⁴¹, ya se ve un cambio en la práctica del pediatra o médico de urgencias consistente en realizar menos analítica, menos hemocultivos y prescribir menos antibioterapia empírica en el lactante con fiebre sin foco correctamente vacunado frente a la enfermedad neumocócica.

Otitis neumocócica

Sin embargo, la vacunación antineumocócica en el lactante no ha tenido ningún impacto en la incidencia de la OMA neumocócica en el niño, hecho previsible si tenemos en cuenta que los serotipos causantes de otitis no son los incluidos en esta vacuna 7-valente^{13,342-346}.

Neumonía neumocócica

La protección de la vacuna antineumocócica sobre la neumonía es alta, del 87%, en los casos de neumonía neumocócica invasora en niños menores de 2 años, según el estudio Kaiser³⁴⁷ analizando una cohorte de más de 37.000 niños. Sin embargo, muchos casos de neumonía neumocócica se dan en niños mayores de 2 años y a esta edad los serotipos neumocócicos causantes de neumonía neumocócica son distintos a los que llevaba la vacuna, principalmente el 1. Por lo tanto, la eficacia sobre el global de la neumonía neumocócica invasiva en edades de hasta 5 años, nunca será tan alta como la eficacia frente a bacteriemia y meningitis neumocócicas^{24,25,332,348,349}. Por otro lado, según Byington y cols., en Utah (EEUU), el empiema paraneumónico neumocócico es más

frecuente en la era post-vacuna conjugada neumocócica (2001-2005) que en la era prevacunal (1996-2000)³³⁷. Esta complicación de la neumonía neumocócica aparece actualmente en una tercera parte de estas neumonías y se asocia a una importante morbilidad y mortalidad. El serotipo 1 sigue siendo el principal causante del empiema neumocócico, pero la presencia de los serotipos 3 y 19A podría ser debida al desenmascaramiento de estos serotipos al disminuir los serotipos vacunales de la flora nasofaríngea de los niños. Sin embargo, existen otros autores que ya hablaban del aumento del empiema en países donde aún no se ha iniciado la vacunación antineumocócica, a la vez que insisten en que el aumento del asma y de la inmigración pueden ser causa asimismo del aumento de las complicaciones de la neumonía neumocócica³³³⁻³³⁸.

Resistencia antibiótica

Al ser los serotipos neumocócicos incluidos en la vacuna conjugada 7-valente los que presentaban una mayor tasa de resistencia antibiótica (contiene cinco serotipos que son responsables de casi el 80% de las infecciones resistentes a la penicilina), era esperable que la nueva vacuna neumocócica mejorara la sensibilidad del neumococo a los betalactámicos y solucionara en parte el difícil tratamiento de estas infecciones. Este hecho ha sido ratificado por diversos estudios post-comercialización de la vacuna^{306,350}. Kyaw y cols.³⁰³ del ABC Surveillance del CDC, publican los resultados de la evaluación del efecto de la vacuna conjugada antineumocócica sobre la enfermedad invasiva causada por, cepas resistentes, analizando los datos de laboratorio obtenidos desde el año 1996 al 2004 en ocho áreas de vigilancia. Observan que la tasa de infección por cepas no susceptibles a la penicilina disminuyó un 57% desde la incidencia máxima del año 1999 (6,3 casos/100.000) a los mínimos en el 2004 (2,7 casos/100.000). De forma paralela, la incidencia de enfermedad por cepas multirresistentes descendió un 59% (de 4,1 a 1,7 casos/100.000). En los niños menores de 2 años, la enfermedad por cepas resistentes a la penicilina disminuyó un 81% (de 70,3 a 13,1 casos/100.000). En los adultos mayores de 65 años, el descenso observado fue del 49% (de 16,4 a 8,4 casos/100.000). Concluyen que desde la introducción de la vacuna la tasa de enfermedad invasiva neumocócica producida por cepas resistentes a antibióticos ha descendido en niños pequeños y personas mayores.

Sustitución de serotipos

En trabajos publicados recientemente se señala que las infecciones producidas por serotipos no incluidos en la vacuna han aumentado, si bien el impacto real de este incremento continúa siendo desconocido. Existe constatación del reemplazamiento de serotipos, un efecto indeseado, de difícil explicación fisiopatológica, y que se concreta en un incremento de los serotipos 3, 11, 15 y sobre todo 19A, y cuyo peso relativo en el global de los beneficios ocasionados por la vacuna antineumocócica es por ahora muy bajo, y que únicamente podría superarse con vacunas que incluyeran más serotipos³⁰³⁻³⁰⁷. Es obligado, por lo tanto, seguir con un exhaustivo control epidemiológico de los serotipos prevalentes en cada momento.

Inmunidad de grupo

Un efecto inesperado, pero tremendamente positivo, es la importante inmunidad de grupo que confiere esta vacuna. Cabe resaltar la enorme importancia de los efectos indirectos (inmunidad colectiva) constatados en diferentes estudios, y que se traduce en una reducción de la enfermedad en niños menores de 5 años de 94% (estando vacunados menos del 75%) y en adultos del 50% (no explicable por la utilización de la vacuna polisacárida y la antigripal, o los cambios en la política antibiótica únicamente). Este efecto también se ha observado en los niños de edades comprendidas entre 0 y 90 días (niños aún no vacunados por su edad) con una disminución de la ENI del 40%. En números absolutos, el CDC de Atlanta ha estimado que se evitan 20.459 casos de ENI en el adulto por 9.140 casos en niños, dos veces más de casos evitados en una población evidentemente no vacunada con la vacuna conjugada³¹⁶.

En otros estudios también se ha observado una disminución de enfermedad invasiva entre los adultos de más de cincuenta años. Así en un estudio realizado sobre datos de ancianos obtenidos del Medicare Análisis and Review (MedPAR) que registra los diagnósticos de hospitalización de EEUU desde 1996 hasta 2003, encontraron una disminución de la ENI en el año 2001-2002 que variaba según los grupos de edad: entre 65-74 años de edad el 28%; entre 75-84 años el 31% y en los de edad superior a los 85 años el 32%³³⁰.

Todos estos datos sugieren que la disminución de la incidencia de la ENI en la población adulta de más edad es debida a la vacunación con VNC7v de la población

infantil, a través de la disminución de portadores nasofaríngeos que produce una reducción de la bacteria circulante e induce inmunidad de grupo. La VNP23v no tiene la facultad de disminuir el estado de portador y por lo tanto de producir inmunidad colectiva. Se podría concluir, por lo tanto, que la utilización de vacuna conjugada antineumocócica, en niños, supone un beneficio muy importante también para los adultos^{295,316-331}.

Pautas reducidas de vacunación

Ante el elevado coste económico de la vacuna neumocócica conjugada, se ha estudiado la inmunogenicidad y, por lo tanto posible eficacia, de pautas reducidas de vacunación. Tanto es así, que ya hay países europeos que han anunciado la aplicación de pautas cortas consistentes en administrar dos dosis por debajo del año de vida (en vez de 3 dosis) y una tercera y última dosis, booster en el segundo año de vida^{300,353}.

Diferencias raciales

Otro aspecto de beneficio comunitario es que con la vacunación universal antineumocócica en EEUU, se han disminuido las importantes diferencias raciales en cuanto incidencia de ENI que habían antes de la vacunación, con incidencias mucho más elevadas en niños de raza negra, nativos americanos y de Alaska. Así, actualmente los niños de raza negra y los nativos americanos de Alaska ya no tienen las tasas tan elevadas de incidencia de esta enfermedad^{351,352}.

Coste beneficio de la vacuna conjugada neumocócica

Por último y como resumen a todas las ventajas e inconvenientes de esta vacuna neumocócica conjugada se han publicado artículos sobre el coste-beneficio de la misma con resultados a favor de la vacunación universal con esta vacuna^{354,355}.

1.1.9.2.3. Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas

En la actualidad las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas que parecen tener mayor futuro son dos vacunas que contienen 10 y 13 serotipos de neumococo.

La vacuna 10-valente contiene los serotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F (los de la vacuna 7-valente más el 1, 5 y 7F) y la vacuna 13-valente contiene los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 10F y 23F. Estos serotipos que se añaden a la

vacuna heptavalente están diseñados para aumentar la cobertura de las vacunas y proteger de las neumonías invasoras (serotipo 1 y 3), de los serotipos emergentes como el 19A y de las formas invasoras más graves en el adulto (serotipo 3)^{291,295}.

1.1.9.2.4. Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

La vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos (VNC13v) incorpora los siete serotipos de la vacuna heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A) que son los serotipos aislados que se encuentran con mayor frecuencia en los casos de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) diagnosticados tras la introducción de la vacuna heptavalente³²⁸. Los 13 serotipos están conjugados al toxoide diftérico CRM₁₉₇. La vacuna contiene 2,2 µg de cada uno de los polisacáridos capsulares, excepto del 6B del que contiene 4,4 µg.

En septiembre de 2009 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) dio su opinión positiva para la autorización de su comercialización en la región Europea³⁵⁶.

La indicación aprobada fue: *“Inmunización activa para la prevención de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis medias agudas causadas por los 13 serotipos que incluye; en lactantes y niños pequeños entre 6 semanas y 5 años de edad”*.

En diciembre de 2009 se obtiene la autorización definitiva por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para la comercialización en nuestro país de la vacuna antineumocócica 13-valente³⁵⁷.

De acuerdo con la vigilancia de serotipos realizada en Europa se estima que VNC13v debería cubrir el 73-100% (en función del país) de los serotipos causantes de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años de edad. En este grupo de edad, los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A representan entre el 15,6% y el 59,7% de las enfermedades invasivas, dependiendo del país, el período de tiempo estudiado y el uso de Prevenar previo. En Cataluña se estimó que la cobertura de la vacuna 13-valente sería del 77,9% en menores de 2 años, en comparación con el 46,6% que cubriría la vacuna neumocócica de 10 serotipos, así como que esta vacuna cubriría más del 90% de los serotipos causantes de ENI resistentes a los antibióticos^{358,359}.

Criterios para el desarrollo clínico de nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas

Los criterios para el desarrollo clínico de las nuevas vacunas conjugadas antineumocócicas se basan en criterios de inmunogenicidad utilizando la vacuna conjugada heptavalente como referente para hacer las comparaciones. El hecho ya contrastado de que dicha vacuna haya demostrado ser eficaz y efectiva en la prevención de la enfermedad neumocócica invasora, impide realizar ensayos clínicos de eficacia controlados con placebo, por no ser admisible desde el punto de vista ético.

Basándose en una eficacia global del 93% para los siete serotipos comunes en las dos vacunas, la OMS estableció que el nivel de anticuerpos IgG capsular que se correlacionaba con la protección frente a ENI es de $0,35 \mu\text{g/ml}$ ³⁶⁰. Este correlato se aplica para predecir y comparar la respuesta inmune de poblaciones un mes después de la serie primaria de vacunación y a su vez poder relacionarla con la eficacia clínica. A partir de este correlato establecido por la OMS, se han determinado mejoras adicionales sobre la especificidad del ensayo mediante el uso de ELISA con doble absorción que emplea el polisacárido capsular del serotipo 22F. La incorporación de esta preabsorción como 22F no modifica la correlación de $0,35 \mu\text{g/ml}$.

Así mismo, y como mecanismo de protección frente a la enfermedad invasiva, se determina la actividad (funcional) opsonofagocítica (OPA) de los anticuerpos inducidos por la vacuna mediante el ensayo OPA. Éste es considerado un criterio secundario para la autorización de nuevas vacunas conjugadas porque no hay un correlato de protección establecido para ello, lo que igualmente sucede con respecto a los parámetros de medida que determinan la inducción de memoria inmunológica³⁶¹.

En diversos países europeos y en Estados Unidos, se han llevado a cabo ensayos aleatorizados de “no inferioridad” (en Alemania con una serie primaria a los 2, 3 y 4 meses y en Estados Unidos con una serie primaria a los 2, 4 y 6 meses)³⁶²⁻³⁶⁴. En estos ensayos la respuesta inmune frente al neumococo se compara en base al criterio de no inferioridad sobre el porcentaje de sujetos con una IgG específica frente al polisacárido del serotipo en suero $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, un mes después de la serie primaria, y la comparación de las concentraciones medias geométricas de IgG.

De forma adicional, se comparan los títulos de anticuerpos funcionales (OPA) entre sujetos que recibieron VNC13v y VNC7v. Para los 6 serotipos adicionales estos valores se confrontan con la menor respuesta obtenida entre los 7 serotipos comunes de los sujetos que recibieron VNC7v.

Estudios de inmunogenicidad con la pauta 3+1

En el estudio 006 se demostró la no inferioridad de VNC13v para los 7 serotipos comunes, excepto para el serotipo 6B en el que no se alcanzó por un pequeño margen³⁶². Los 7 serotipos comunes cumplieron los criterios preestablecidos de no inferioridad para las GMC de IgG medidas por ELISA. Se cumplió la no inferioridad para los 6 serotipos adicionales, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de anticuerpos $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ y en la comparación de las GMC de IgG mediante ELISA.

La vacuna VNC13v indujo anticuerpos funcionales frente a la totalidad de los 13 serotipos vacunales. En cuanto a los 7 serotipos comunes, no hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de sujetos con títulos de OPA $\geq 1:8$. Para cada uno de los 7 serotipos comunes, $> 96\%$ de los sujetos vacunados con VNC13v alcanzaron un título de OPA $\geq 1:8$ un mes después de la serie primaria de vacunación. En cuanto a cada uno de los 6 serotipos adicionales, VNC13v indujo unos títulos de OPA $\geq 1:8$ en el 91,4% al 100% de los vacunados un mes después de la serie primaria. Se cumplió la no inferioridad para los 6 serotipos adicionales, basándose en el porcentaje de lactantes que alcanzaron unas concentraciones de anticuerpos $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ y en la comparación de las GMC de IgG mediante ELISA.

La correlación entre los anticuerpos IgG y la actividad OPA para todos los serotipos fue muy estrecha y sólo se objetivó una correlación parcial para el 6A.

A modo de ejemplo, los datos del serotipo 19A demuestran que la correlación entre la actividad OPA y la respuesta de anticuerpos tras la serie primaria fue excelente.

En este estudio 006 de Kieninger y cols.³⁶², concluyen que en la respuesta para los 7 serotipos comunes la concentración de IgG no demuestra diferencias a tener en cuenta en los serotipos compartidos por las dos vacunas y la respuesta OPA es similar; las

diferencias en la respuesta inmune de la VNC13v y la VNC7v son muy pequeñas no vulnerando los criterios de no inferioridad; la respuesta de anticuerpos OPA se incrementa con la dosis de recuerdo. Por otro lado, en cuanto a la respuesta para los 6 serotipos adicionales de la vacuna se produce una concentración de anticuerpos adecuada y por encima de los mínimos establecidos; la respuesta funcional de anticuerpos para el serotipo 6A en los vacunados con la VNC13v fue aproximadamente 10 veces mas elevadas que en la VNC7v; y la respuesta de anticuerpos frente al serotipo 19A es elevada y los resultados de la respuesta OPA se correlaciona adecuadamente con la producción de IgG frente a 19A.

Estudios de inmunogenicidad con la pauta 2+1

Con la pauta con dos dosis en la primovacunación a los 2 y 4 meses o a los 3 y 5 meses mas una dosis adicional de recuerdo a los 11 meses, los datos obtenidos en los trabajos de Espósito y cols.³⁶³ demostraron una buena respuesta de VNC13v no inferior a la obtenida con VNC7v para los serotipos comunes después de la dosis de recuerdo.

Más del 94% de los vacunados tuvieron una respuesta OPA tras las dosis de primovacunación adecuada para todos los serotipos y se incrementó a un 100% después de la dosis de recuerdo a los 11 meses.

Los resultados obtenidos demostraron una protección adecuada para los trece serotipos de la vacuna VNC13v.

En este trabajo se observó que después de la serie primaria (2 dosis) > 90% de los vacunados con VNC13v presentaban concentraciones $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ para muchos serotipos. Los serotipos 6B, 6A y 23F presentan una proporción de sujetos con respuesta $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ baja, pero esta proporción se incrementaba > 90% para todos los serotipos después de la dosis de recuerdo.

Estudio de la respuesta booster en un esquema 3+1

En el estudio 006 las medidas geométricas (GMTs) de IgG postdosis (3 prebooster y postbooster) en el grupo vacunado con VNC13v la respuesta tras la dosis de recuerdo fue excelente en los 13 serotipos a excepción del serotipo 3 cuyos valores alcanzaron el valor de $1 \mu\text{g/ml}$ ³⁶².

Si consideramos la inmunogenicidad tras la última dosis de la serie primaria y la postbooster de varios estudios con esquemas vacunales diferentes, se aprecia que tras la dosis booster la respuesta para el serotipo 3 en los distintos estudios realizados en Europa son los que muestra la tabla 7 apreciándose unas excelentes GMCs para este serotipo^{362,363,365,366}.

Tabla 7. Valores GMC del serotipo 3 en los diferentes estudios.

Estudio	País	Esquema vacunal (meses)	Post-primaria		Post-booster	
			≥ 0,35 µg/ml (%)	GMC	≥ 0,35 µg/ml (%)	GMC
006 ³⁶²	Alemania	2, 3, 4 y 11-12	98,2	1,55		1,02
500 ³⁶³	Italia	3, 5 y 11	92,8	1,15	93,9	1,22
501 ³⁶⁷	España	2, 4 , 6 y 15	90,3	0,97		1,07
007 ³⁶⁶	UK	2, 4 y 12	86	0,63		0,98

Inmunogenicidad de la vacuna VNC13v administrada a niños sanos mayores de 6 meses no vacunados previamente frente a neumococo (sujetos naive para vacuna neumocócica)

La inmunogenicidad de la VNC13v en niños mayores que no habían sido previamente vacunados, con edades comprendidas entre los 7 meses y los 5 años, fue evaluada comparando las concentraciones de anticuerpos según el esquema vacunal correspondiente a su edad. Se observó que VNC13v inducía respuestas inmunitarias frente a los 13 serotipos que eran comparables, o mayores que, las concentraciones de anticuerpos alcanzadas en lactantes tras una serie primaria de 3 dosis, demostrando así que la VNC13v puede usarse en lactantes mayores y niños de corta edad que no han recibido previamente la vacuna antineumocócica conjugada según el mismo calendario usado para la VNC7v.

En el estudio 3007³⁶⁷ se randomizaron tres grupos de niños que fueron vacunados según los siguientes esquemas:

- Grupo 1: 2 dosis de VNC13v desde los 7 meses hasta los 12 meses, con una dosis booster entre 12 y 16 meses
- Grupo 2: 2 dosis a los 12 y hasta los 24 meses
- Grupo 3: una única dosis a partir de los 24 meses y hasta menores de 72 meses

Cada uno de los tres esquemas vacunales muestran una respuesta inmune frente a los 13 serotipos comparable o superior a las concentraciones de anticuerpos IgG antineumocócicos obtenidas tras la serie primaria con un esquema de tres dosis.

Por lo general las GMCs variaron entre 1,94 y 8,04 µg/ml para el grupo 1, 1,86 y 6,45 µg/ml para el grupo 2 y 1,42 y 6,03 µg/ml para el grupo 3. Por lo tanto, en este estudio concluyeron que la vacuna neumocócica 13-valente se puede utilizar en lactantes mayores y niños pequeños que no han recibido previamente una vacuna neumocócica conjugada.

Coadministración de la vacuna VNC13v con otra vacunas

Se ha estudiado la administración concomitante de VNC13v con otras vacunas, tanto monovalentes como combinadas (incluyendo vacuna hexavalente): difteria-tétanos-tosferina (DTPa), hepatitis A, hepatitis B, polio inactivada (VPI), *H. influenzae* tipo b, sarampión-rubeola-parotiditis, varicela, vacunas frente a meningococo C conjugadas y antirotavíricas. No se observaron diferencias significativas en las respuestas inmunes frente a las diferentes vacunas en administración concomitante^{362,363,368,369}.

Los diversos estudios realizados con diferentes pautas y esquemas de vacunación y la coadministración con diferentes preparados vacunales han permitido facilitar la inclusión de forma inmediata de la vacuna VNC13v, en cualquier calendario utilizado en los países de América y Europa^{3362,363,368,369}.

En el estudio 006 los autores estudiaron la inmunogenicidad de la VNC13v comparada con la VNC7v y coadministraron las dos vacunas con un preparado que contenía los siguientes antígenos vacunales: DTPa, VPI, Hib y hepatitis B. Se analizó la

inmunogenicidad de los serotipos de neumococos comunes en las dos vacunas y los serotipos adicionales que aportaba la vacuna VNC13v y la respuesta de tres de los antígenos vacunales coadministrados: Hib (antiPRP), difteria y hepatitis B y los resultados demostraron que no había inferioridad de la respuesta inmune para los antígenos analizados y tampoco diferencias en la respuesta inmune de las dos vacunas neumocócicas conjugadas para los serotipos comunes a las dos y que la respuesta a los serotipos adicionales que aportaba la vacuna VNC13v tenía unos rangos de IgG y capacidad OPA acordes con los estándares exigidos no viéndose afectados por la coadministración con otras vacunas³⁶².

Asimismo los estudios 501 y 3007 ambos desarrollados en España estudiaron la coadministración de la vacuna VNC13v con las vacunas de la serie primaria del calendario vacunal: Infanrix Hexa^R (Hib, DTPa, VPI, hepatitis B) y la vacuna conjugada meningocócica conjugada C que en el estudio 501 era el preparado Menigitec^R y en el 3007 era Neisvac C^R, diferenciados ambos por la proteína transportadora que en el caso de Meningitec^R es el mutante diftérico CRM₁₉₇ y en el caso de Neisvac C^R se trata del toxoide tetánico. El esquema de administración en ambos estudios fue 2, 4, 6 meses para la serie primaria y 15 meses para la dosis booster. Esta dosis booster fue Infanrix penta^r (DTPa-VPI/Hib)^{365,367}.

Las conclusiones del estudio 501 fueron que la tolerabilidad de la vacunación con VCN13v fue similar a la VCN7v, la vacuna VNC13v no sufrió alteraciones en su respuesta inmune cuando fue coadministrada con la vacuna hexavalente o la vacuna pentavalente y que la vacuna VNC13v consigue una respuesta inmune robusta para los 13 serotipos³⁶⁵.

Las conclusiones del estudio 3007 fueron que la vacuna VNC13v no tuvo impacto en la respuesta inmunológica de los antígenos vacunales con los que se coadministró, produjo una respuesta inmune sustancial después de la segunda y tercera dosis de la serie primaria y que la menor respuesta inmune de los serotipos 6B y 23F tras la segunda dosis, fue notablemente aumentada tras la tercera dosis de vacuna de la serie primaria³⁶⁷.

La conclusión de todos estos estudios demuestra que la vacuna VNC13v era compatible con los diversos esquemas vacunales y que se podía coadministrar con las vacunas habituales tanto en serie primaria como con las dosis booster.

Administración de la vacuna conjugada neumocócica de 13 serotipos en niños que habían recibido la pauta incompleta o completa de Prevenar^R

El estudio 008 realizado en Francia por Grimpel y cols. evaluó la seguridad e inmunogenicidad antineumocócica de una dosis booster de VNC13v administrada a los 12 meses de edad, tras una serie primaria de vacunación de tres dosis de VNC13v o tras una serie primaria de vacunación de tres dosis de VCN7v³⁶⁹.

Se vacunaron con un esquema vacunal 2, 3, 4 y 12 meses y recibieron aleatoriamente 4 dosis de VNC13v (a los 2, 3, 4 y 12 meses de edad), 4 dosis de VNC7v (a los 2, 3, 4 y 12 meses de edad) o 3 dosis de VNC7v a los 2, 3, 4 meses, seguida de una dosis de VNC13v a los 12 meses de edad. Se administró concomitantemente a los 2, 3, 4 y 12 meses de edad Infanrix penta^R.

Las conclusiones de este estudio demostraron que en los lactantes que recibieron 3 dosis de VCN7v seguida de una dosis de VNC13v en el segundo año de vida, la respuesta inmune para los 7 serotipos comunes fue comparable con aquellos que recibieron la dosis booster con VCN7v; la dosis booster con VNC13v tras la serie primaria de vacunación con VCN7v también indujo una respuesta robusta para los 6 serotipos adicionales que fue comparable con la respuesta inmune observada tras la serie primaria de vacunación con 3 dosis con VNC13v, aunque algo menor que la respuesta booster observada en niños que habían completado la serie primaria de vacunación con VNC13v; una dosis booster de VNC13v era bien tolerada y seguida tras una serie primaria de vacunación con VNC13v o VNC7v. Estos datos indicaban que era necesaria una dosis única de VNC13v cuando se había administrado una serie primaria con VNC7v para obtener unos niveles apropiados de anticuerpo antipolisacárido para los 6 serotipos adicionales³⁶⁹.

Vacunación con la vacuna VNC13v a niños que ya han recibido la serie completa de vacunación con VNC7v

Niños que hayan recibido las 4 dosis correspondientes a la vacunación antineumocócica con vacuna Prevenar^R de 7 serotipos, pueden recibir una sola dosis de vacuna VNC13v y así estar también protegidos frente a los 6 serotipos adicionales de forma segura y eficaz.

El estudio 3007 analizó 2 grupos de niños que hubiesen recibido mas de 3 dosis de Prevenar de 7 serotipos a los que se administró la vacuna 13v: niños entre 15 y 24 meses que recibieron dos dosis de VNC13v y niños entre 2 y 5 años que recibieron una dosis de VNC13v.

Los datos de este estudio demostraron que una o dos dosis de VNC13v en los niños ya vacunados con mas de tres dosis de VNC7v producía una respuesta inmune elevada para los 7 serotipos comunes y una respuesta inmune significativa para los 6 serotipos adicionales. Asimismo, los niños previamente vacunados con VNC7v toleraron perfectamente la vacunación con una o dos dosis de VNC13v a pesar de haber recibido 5 o 6 dosis de vacuna conjugada antineumocócica. Por lo tanto, la vacuna VNC13v puede ser usada con seguridad en niños vacunados previamente con vacunas VNC7v para proporcionar protección adicional frente a los serotipos 1, 3, 5, 6F, 7F y 19A³⁶⁷.

Seguridad y reacciones adversas

La seguridad de la vacuna se evaluó en diferentes ensayos clínicos controlados en los que se administraron 14.267 dosis a 4.429 lactantes sanos desde 6 semanas de edad en la primera vacunación y desde los 11 a los 16 meses de edad en la dosis de refuerzo. En todos los ensayos en lactantes, VNC13v se administró de forma concomitante con las vacunas pediátricas sistemáticas^{356,370-372}.

También se evaluó la seguridad en 354 niños no vacunados previamente (de 7 meses a 5 años de edad).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección, fiebre, irritabilidad, disminución del apetito y aumento y/o disminución del sueño.

Se notificó un aumento de las reacciones en el lugar de inyección en los niños mayores de 12 meses en comparación con las tasas observadas en lactantes durante la serie primaria con VNC13v.

Se enumeran por sistema corporal y por frecuencia para todos los grupos de edad las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o procedentes de la experiencia post-comercialización. La frecuencia se define de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$).

En los estudios clínicos, el perfil de seguridad de Prevenar 13 fue similar al de Prevenar 7. Las siguientes frecuencias se basan en las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la vacunación en los ensayos clínicos con Prevenar 13:

- *Trastornos del sistema inmunológico:*

Raras: Reacción de hipersensibilidad, broncoespasmo incluidos edema facial, disnea; reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido shock; angioedema.

- *Trastornos del sistema nervioso:*

Raras: Convulsiones (incluidas convulsiones febriles)

- *Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: Disminución del apetito

Poco frecuentes: Vómitos, diarrea

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Raras: Erupción (rash); urticaria o erupción similar a la urticaria.

Muy raras: Eritema multiforme.

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Muy frecuentes: Cualquier eritema en el lugar de inyección, induración/tumefacción o dolor/ dolor a la palpación; somnolencia; mala calidad

del sueño, eritema o induración/ tumefacción de 2,5-7,0 en el lugar de inyección (tras la dosis de refuerzo y en niños mayores de 2 a 5 años de edad).

Frecuentes: Fiebre > 39 °C; alteración del movimiento en el lugar de inyección (debida al dolor); eritema o induración /tumefacción de 2,5-7,0 cm en el lugar de inyección (tras la serie del lactante).

Poco frecuentes: Eritema o induración/tumefacción > 7,0 cm en el lugar de inyección; llanto.

Raras: Episodio hipotónico de hiporespuesta; urticaria en el lugar de inyección; dermatitis en el lugar de inyección; prurito en el lugar de inyección; rubefacción.

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Muy raras: Linfadenopatía (localizada en la zona del lugar de inyección).

- *Trastornos del sistema inmunológico:*

Raras: Reacción anafiláctica/anafilactoide, incluido shock; angioedema.

- *Información adicional en poblaciones especiales:*

Apnea en recién nacidos muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación).

Sobredosis

Debido a su presentación en jeringa precargada, la sobredosis con Prevenar 13 es improbable. Sin embargo, se han notificado casos de sobredosis de Prevenar 13, es decir, dosis posteriores administradas antes del momento recomendado respecto a la dosis previa. En general, los acontecimientos adversos notificados con sobredosis se corresponden con los comunicados con dosis administradas siguiendo el calendario recomendado de Prevenar 13.

Los parámetros de seguridad, solicitados y no solicitados, para las reacciones generales y locales se evaluaron de un modo uniforme usando diarios electrónicos en todos los estudios.

2. Resumen de las publicaciones

2.1. IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA: PAPEL DE LOS HEMOCULTIVOS

⇒ Artículo 1

Título: Epidemiologic impact of blood culture practices and antibiotic consumption on pneumococcal bacteriemia in children.

Autores: A. Pérez, M. Herranz, M. Segura, E. Padilla, F. Gil, G. Durán, F. Ferres, A. Esteve, D. Blanquer, **E. Bernaola.**

Revista: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27: 717-24

En los últimos años ha surgido una gran controversia sobre las grandes diferencias observadas entre EE.UU. y Europa en la epidemiología de la ENI. En 2000, antes de la comercialización de la vacuna neumocócica heptavalente (VCN7v), algunos metanálisis evidenciaban en niños menores de 2 años tasas de incidencias muy superiores y una mayor carga de enfermedad producida por serotipos incluidos en la vacuna heptavalente en EE.UU. respecto a Europa. Puesto que las diferencias en la incidencia se debían casi exclusivamente al mayor número de bacteriemias ocultas diagnosticadas en EE.UU. ya que la incidencia de neumonías y meningitis (neumocócicas) era similar en ambos continentes, se formuló la hipótesis de que estas diferencias se debían a la práctica más frecuente de hemocultivos en niños de 3 a 36 meses con fiebre sin foco y recuento leucocitario igual o mayor de $15.000/\text{mm}^3$ en EE.UU. Por el contrario, en Europa solo era habitual la extracción de hemocultivos de niños con formas clínicas graves, por lo que se detectaban pocos casos de bacteriemia oculta y la incidencia global de ENI resultaba considerablemente menor.

En este sentido, si se tiene presente que la principal herramienta diagnóstica de las infecciones neumocócicas invasivas es el hemocultivo, resulta plausible pensar que las variaciones en la frecuencia de obtención de éste podrían ser responsables de las diferentes tasas de incidencia de ENI observadas entre distintas regiones. Si estas

variaciones se deben fundamentalmente a los diferentes protocolos diagnósticos a la hora de solicitar hemocultivos en el niño de 3-36 meses con fiebre sin foco, también cabría esperar diferencias sustanciales en la presentación clínica y en la distribución de serotipos.

En España un informe de expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo en abril de 2006 desaconsejó la vacunación infantil sistemática con VCN7v en contraposición a lo recomendado por el Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Esta propuesta se basó en buena parte en los datos de la Comunidad de Navarra en el periodo 2001-2005.

Entre los argumentos esgrimidos en este grupo para cuestionar la efectividad de la vacuna estaban:

- La tasa de incidencia global de ENI disminuyó modestamente a pesar del incremento progresivo de la cobertura vacunal. Específicamente al comparar la temporada 2000-2002 con la 2004-2005, la tasa de incidencia global de ENI en menores de 5 años tan solo descendió un 12% (de 77 a 67 casos por 100.000 niños a pesar de que un 27% de los niños menores de esta edad podrían haber estado vacunados a finales de 2005).
- Aunque el porcentaje de casos causados por serotipos vacunales disminuyó un 69% la proporción de casos por serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente, aumentó un 36%, lo cual fue interpretado como un fenómeno de remplazo.
- Los niños que habían recibido la VNC7v tuvieron un riesgo 6 veces más alto de infecciones invasoras causadas por serotipos no vacunales. Finalmente, resultó especialmente llamativo el incremento significativo de casos por el serotipo 19A al comparar el periodo prevacunal 2000-2002 con el periodo postvacunal 2003-2005 (2003-2005 (7,5 vs 31,7%; $p=0,001$).

Con la excepción de la Comunidad de Madrid que inició la vacunación sistemática con fondos públicos en 2006, la VNC7v no fue incluida en el calendario sistemático de inmunizaciones de ninguna comunidad autónoma.

Objetivos

- Evaluar la influencia de las variaciones en los criterios clínicos para practicar hemocultivos sobre las diferencias en la incidencia, formas de presentación clínica y distribución de serotipos de la enfermedad neumocócica invasora
- Evaluar el impacto de las variaciones en los criterios clínicos para practicar hemocultivos sobre la efectividad de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente
- Evaluar la influencia del consumo de antibióticos sobre las variaciones interregionales en la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasora

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de los episodios de bacteriemia neumocócica en los niños entre 3 meses y 14 años, sin enfermedad de base, diagnosticados en los Servicios de Urgencias pediátricos de dos hospitales de la Comunidad de Navarra (Hospital de Estella y Hospital Virgen del Camino de Pamplona) y los Servicios de dos hospitales de Mallorca (Son Dureta y Manacor), durante el periodo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2004.

Se decidió la participación de estos hospitales debido a que en ellos se diagnosticaron más del 95% de los casos de ENI de ambas regiones durante los 5 años estudiados y porque el protocolo diagnóstico del niño entre 3 y 36 meses con fiebre sin foco y buen aspecto general era diferente. Mientras que en los hospitales de Navarra era habitual la extracción de muestras de sangre para hemograma, proteína C reactiva y hemocultivo, en los de Mallorca generalmente sólo se realizaba urianálisis y urocultivo.

En los niños con hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* se recogieron los siguientes datos: edad, foco de infección, serotipos, sensibilidad antibiótica y evolución del paciente. Las tasas de incidencia anual acumulada (casos por cada 100.000 niños/año) se calcularon utilizando como denominador los datos poblacionales para los diferentes grupos de edad del Instituto Nacional de Estadística. Adicionalmente, se calcularon las tasas de incidencia de las tres principales presentaciones clínicas de la bacteriemia oculta, neumonía y meningitis. Con el fin de evaluar la relación de los serotipos con las

tres presentaciones clínicas estudiadas, éstos se dividieron en dos grupos: en el grupo de los menos virulentos se incluyeron los serotipos vacunales más el 6A, 19 A y 23F mientras que el grupo de los más virulentos quedó integrado por los serotipos 1 y 7F.

Resultados

Durante el periodo de estudio se obtuvieron 14.492 hemocultivos de 208.558 niños visitados en los Servicios de Urgencias de los Hospitales de Navarra y 5.219 hemocultivos de 143.572 en los hospitales de Mallorca (RR=1,9; 95% CI: 1.85-1.97). El número anual de niños atendidos en los Servicios de Urgencias fue 39.625-44.689 en Navarra y 27.241-31.402 en Mallorca. Se detectaron 95 casos de bacteriemia en Navarra y 37 en Mallorca. La tasa de incidencia anual acumulada en niños atendidos menores de 14 años fue 26,6 por 100.000 niños/año en Navarra y 7,3 por 100.000 niños/año en Mallorca. Las tasas de incidencia anual acumulada en niños menores de 2 años fueron de 121 y 33, por 100.000 niños/año y 66 y 7,1 respectivamente (RR=0,9; 95% CU: 0.6-1.4).

Los resultados de nuestro estudio indican que las diferencias observadas en la incidencia, presentación clínica y distribución de serotipos entre Navarra y Mallorca se debieron principalmente al mayor número anual en el número de hemocultivos realizados en los niños con fiebre sin foco por los pediatras de urgencias de los Hospitales de Navarra.

En cambio, la tasa de incidencia de meningitis neumocócica con hemocultivo positivo fue similar en ambas regiones (RR =0,8; p= 0,98).

Pensamos que nuestro estudio demuestra que la búsqueda exhaustiva de las formas menos graves de enfermedad invasora, particularmente la bacteriemia oculta, es la razón fundamental de las diferencias observadas en la tasa de incidencia, en la presentación clínica y distribución de serotipos entre distintos países desarrollados. Cuando se ajustan estas incidencias por el número de hemocultivos realizados queda patente que estas diferencias no son reales y pueden explicarse por la práctica más común de hemocultivos en los niños menores de 2-3 años con fiebre elevada en las regiones de mayor incidencia. Nuestros resultados indican que las variaciones interregionales en las prácticas de obtención de hemocultivos en el Servicio de Urgencias podrían también

contribuir a explicar, al menos en parte, las grandes discrepancias observadas en la incidencia de la ENI entre las diferentes comunidades autónomas en España.

Asimismo, para tener una visión aproximada de la situación vacunal en ambas regiones realizamos un cálculo hipotético de la cobertura vacunal en la población diana en 2002 y 2003 basados en el número de dosis vendidas.

Primero, calculamos el número de individuos que pudieron haber completado una supuesta pauta de 2 + 1 dividiendo el número de dosis distribuidas entre 3.

El porcentaje de individuos vacunados se estimó dividiendo esa cifra entre la población menor de 2 años. No se estimó la cobertura de 2004 debido a los problemas de abastecimiento de la vacuna durante ese año. Así la cobertura vacunal estimada en niños menores de 2 años a finales de 2002 y 2003 fue 22% y 27% en Navarra y 10% y 17% en Mallorca.

A juzgar por el incremento en la incidencia de bacteriemias en la Comunidad de Navarra en el periodo 2002-2003, parece razonable pensar que la eficacia de la VNC7v fue mucho menor de la esperada en esta región.

Una peculiaridad de Mallorca es que aproximadamente el 30% de la población tiene contratado algún seguro de salud, a diferencia de Navarra donde prácticamente toda la población es atendida en la Sanidad pública. Aunque la mayoría de los derrames y empiemas son tratados en la Sanidad pública.

Se puede considerar que en Mallorca es mayor el consumo de antibióticos de amplio espectro, es posible que el impacto de la neumonía bacteriemia haya sido subestimado al ser atendidos un porcentaje de niños en la sanidad privada con las dificultades que pueden tener para realizar hemocultivos y técnicas complejas para el diagnóstico etiológico.

Un hallazgo relevante difícilmente justificable por el mayor número de hemocultivos obtenidos en los niños con fiebre sin foco fue la mayor tasa de incidencia y el mayor riesgo de bacteriemia por los serotipos 1 y 7F en Navarra.

Conclusiones

- Los resultados presentados sugieren que la variación en las prácticas para obtener hemocultivos es una explicación poco probable de alguna diferencia importante observada en la epidemiología de las bacteriemias neumocócicas entre ambas regiones.
- La menor incidencia de neumonías bacterianas y la menor incidencia de bacteriemias por serotipos sensibles a los antibióticos en Mallorca podría responder más al mayor consumo de antibióticos de amplio espectro en Mallorca.

2.2. EFECTO DE LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE

2.2.1. Efectos totales de la vacuna en población infantil

⇒ **Artículo 2**

Título: Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study.

Autores: M. Guevara, A. Barricarte, L. Torroba, M. Herranz, A. Gil-Setas, F. Gil, **E. Bernaola**, C. Ezpeleta, J. Castilla, Working Group for Surveillance of Pneumococcal Disease in Navarra.

Revista: Euro Surveill. 2016; 21(14): pii=30186

Las vacunas neumocócicas conjugadas (VNCs) se licenciaron para su uso en niños y estuvieron disponibles en el mercado privado en España en 2001 (VCN7v), 2009 (VCN10v) y 2010 (VCN13v). Este estudio evalúa los cambios en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y el patrón de serotipos aislados en Navarra, entre el periodo de uso de VCN7v (2004-2009) y el periodo de la vacuna VCN13v (2014).

La vacuna conjugada de 7 serotipos probó de forma inequívoca su importante efectividad en prevenir las infecciones neumocócicas invasivas producidas por neumococos incluidos en la vacuna 7 valente. El impacto mostró variaciones en distintos países, según la cobertura vacunal, y distribución de la cobertura en relación de cada programa vacunal de esta vacuna.

Con posterioridad la cobertura vacunal se hizo más reducida ya que no contemplaba las nuevas vacunas conjugadas neumocócicas de 10 y de 13 serotipos. En las bases de la “no inferioridad” fueron licenciadas las nuevas vacunas.

En 2015 existían pocos trabajos en la literatura sobre el efecto directo de la vacuna VNC13v frente a ENI y todos utilizaban el método de cohortes indirectas. Las vacunas neumocócicas demostraron que podían reducir la incidencia de la enfermedad en niños no vacunados al reducir la transmisión. El efecto “rebaño” ha sido estudiado en grupos de edad no vacunados, pero no en niños diana para ser vacunados.

En Navarra, las vacunas neumocócicas estuvieron disponibles en el mercado privado en junio 2001 (VCN7v), noviembre de 2009 (VNC10v) y junio de 2010 (VNC13v) y no financiadas por el Ministerio de Sanidad, salvo en escasas zonas de España en un primer momento, para prevenir la ENI en los niños con factores de riesgo (anomalías cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, renales, diabetes, cáncer, inmunosupresión, VIH, hemoglobinopatías y fístulas de líquido cefalorraquídeo y otras). La Asociación Española de Pediatría (AEP) recomendó la vacuna de 13 serotipos a todos los niños menores de 5 años. Inmediatamente los pediatras españoles de acuerdo con las directrices de la AEP y su Comité de Vacunas inician la vacunación mayoritariamente en el mercado privado, siendo las vacunas sufragadas por las familias siguiendo las directrices de la AEP. Inmediatamente la cobertura de esta vacuna fue creciendo progresivamente, llegando a un 78% de la población menor de 2 años. Desde 2010 la vacuna de 13 serotipos ha sido la preponderante. En los años 2016-2017, la vacunación se introduce universalmente en todas las comunidades autónomas con un esquema de 2 + 1 (a los 2-4 y 11-12 meses) en todo el territorio de España.

A partir del cambio de la vacuna de 7 serotipos por la vacuna 13 valente, la incidencia de la enfermedad por todos los serotipos disminuye un 69% desde 60,7 hasta 18,7 casos/100.000 en niños menores de 5 años. Esta dinámica de disminución es similar a lo observado en otros países.

Objetivos

El objetivo de este estudio fue estimar el efecto de la vacuna VNC13v en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora en vacunados (efecto directo) y el efecto total en vacunados y no vacunados (efecto indirecto) en niños menores de 5 años.

Resultados

Los casos de ENI fueron analizados por el Laboratorio Nacional de neumococos del Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda (Madrid).

El reemplazo de la vacuna 7 valente por la vacuna 13 valente fue seguido por una reducción directa (90%) de enfermedad ENI debida a serotipos vacunales. La efectividad de la vacuna 13 valente fue excelente en varios estudios en diversos países: 86% Quebec, 75% Gran Bretaña.

En el análisis de nuestra casuística por el momento no se ha realizado una disminución de la efectividad de la vacuna de 13 serotipos. Tuvimos dos fallos vacunales por serotipo 3 por la vacuna VNC13v que recibieron las dosis correctas de vacuna. Se registraron dos fallos vacunales. Este estudio es pionero en señalar el efecto indirecto.

Conclusiones

- La vacuna VNC13v se demostró muy efectiva en prevenir las ENI por serotipos vacunales. Con la cobertura vacunal cerca del 76% en niños, la vacuna conjugada ha demostrado importantes beneficios y similares en los vacunados y no vacunados con un efecto indirecto importante.
- Es necesario continuar la vigilancia epidemiológica a fin de estar preparados para desarrollar nuevas vacunas si se hacen necesarias.
- Los importantes beneficios de la vacunación individual hacen que sea necesario monitorizar una vigilancia exhaustiva de la epidemiología de la infección neumocócica en la edad pediátrica y también en los adultos.

2.2.2. Efecto de la vacuna en poblaciones especiales: prematuros

⇒ Artículo 3

Título: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants.

Autores: F. Martín-Torres, H. Czjka, K.J. Center, J. Wysocki, E. Majda-Stanislawski, F. Omeñaca, **E. Bernaola Iturbe**, D. Blazquez Gamero, A. Concheiro-Guisán, F. Giménez-Sánchez, L. Szenborn, P.C. Giardina, S. Petterson, W.C. Gruber, D.A. Scoot, A. Gurtman.

Revista: Pediatrics. 2015; 135: e876

Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad neumocócica invasora, principalmente los nacidos con < 32 semanas de gestación. Por lo tanto, el estudio en este grupo de población de la seguridad de la vacuna neumocócica es fundamental así como la respuesta inmune que puedan desarrollar para prevenir la ENI.

Objetivos

- Evaluar la respuesta inmune y el perfil de seguridad de la vacuna neumocócica 13 valente (VNC13v) en dos grupos de población: recién nacidos a término *vs.* recién nacidos prematuros.
- Estudiar la respuesta primaria y secundaria inducida por la vacuna neumocócica 13 valente un mes después de las dosis primarias y medirlo un mes después de la cuarta dosis (recuerdo) y comparar la respuesta de anticuerpos vacunales.

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico de fase 4, dividido en 2 brazos (recién nacidos a término y recién nacidos prematuros). Los niños fueron evaluados por el investigador valorando su situación clínica.

Los prematuros fueron clasificados de acuerdo a su edad gestacional:

- 32-37 semanas de gestación
- 29-32 semanas de gestación
- < 29 semanas de gestación

Todos los niños incluidos en el estudio recibieron la vacuna 13-valente antineumocócica Prevenar 13v a los dos, tres y cuatro meses de vida (seria primaria) y una dosis a los 12 meses de vida (dosis de recuerdo).

Esta vacuna contiene los siguientes polisacáridos de serotipos neumocócicos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F conjugados individualmente con una proteína diftérica no tóxica. Cada 0,5 ml en jeringa contiene 2,2 µg de cada serotipo exceptuando el serotipo 6B que está presente con el doble de cantidad 4,4 µg.

Asimismo, todos los niños recibieron las vacunas de calendario correspondientes a su edad (difteria, tétanos, tos ferina, polio inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B y vacuna de meningococo C conjugada) a los 2, 3 y 4 meses.

La respuesta inmune se evaluó por las concentraciones de anticuerpos en suero: inmunoglobulina G (IgG) y la actividad opsonofagocítica (OPA).

Una determinación de OPA fue usada para evaluar la funcionalidad de los anticuerpos.

Esta determinación se realizó en los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.

Se valoraron la persistencia de anticuerpos a los 12 y 24 meses después de la cuarta dosis de recuerdo.

Resultados

El estudio multicéntrico reclutó a 200 recién nacidos (100 a término y 100 prematuros) con edades desde 41 a 98 días.

Los padres o responsables de los recién nacidos recogieron diariamente por escrito los siguientes síntomas: reacciones sistémicas, disminución de apetito, somnolencia, fiebre, necesidad de antipiréticos tras la vacunación.

Los niños prematuros mostraron un incremento de riesgo de padecer una enfermedad neumocócica especialmente los nacidos menores de 32 semanas de gestación.

Este riesgo se debe a varios factores:

- Reducida transferencia de anticuerpos madre-hijo.
- Disminución de la respuesta a *Streptococcus pneumoniae* debido a la inmadurez de la respuesta inmune en los grandes prematuros.

Por este motivo es necesario conocer mejor la respuesta vacunal en los recién nacidos de edad gestacional menor de 32 semanas.

Conclusiones

- Si bien la respuesta inmune de la vacuna neumocócica (Prevenar) un mes después de la serie primaria fue baja en recién nacidos prematuros con respecto a los nacidos a término es probable que se proporcione una adecuada protección frente a la enfermedad. La cuarta dosis de recuerdo demuestra una respuesta similar de anticuerpos en los pretérminos y los a término. Esta aseveración fue sustentada por los valores OPA similar en los dos grupos (a término y prematuros).
- La vacuna fue bien tolerada en prematuros y a término y los efectos adversos fueron consistentes con la enfermedad común en esta población.
- Estos resultados refuerzan la importancia de ser escrupulosos con el intervalo de dosis entre las dosis primarias y no demorar la dosis de recuerdo a los 11-12 meses.

Nota del doctorando: El esquema vacunal para los prematuros es de 3 dosis en la serie primaria a los 2, 3 y 4 meses y recuerdo a los 11-12 meses. Se debe hacer un esquema vacunal de 2 + 1 en los recién nacidos a término.

2.2.3. Efecto de la vacuna VNC13v concomitante con otras vacunas

⇒ Artículo 4

Título: Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain.

Autores: J. Diez-Domingo, A. Gurtman, **E. Bernaola**, F. Gimenez-Sánchez, F. Martinon-Torres, V. Pineda-Solas, A. Delgado, P. Infante-Marquez, J.Z. Liang, P.C. Giardina, W.C. Gruber, E.A. Emini, D. A. Scott

Revista: Vaccine. 2013; 31: 5486-94

El polisacárido-proteína conjugado para obtener vacunas frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b ha demostrado un impacto extraordinario reduciendo la mortalidad y morbilidad pediátrica. El incremento de protección por serotipos responsables de morbilidad y mortalidad infantil de las infecciones neumocócicas invasivas es la vacuna neumocócica ya disponible, con los serotipos adicionales a la vacuna de 7 serotipos constituyendo la vacuna de 13 serotipos sumando al Prevenar de 7 serotipos 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, los serotipos 1, 3, 5, 6, 7F y 19F, ofreciendo un aumento de serotipos adicionales y aumentando la protección para esta enfermedad.

La concurrente administración de rutina de vacunas en el primer año de vida de los niños obliga a realizar una coadministración de diferentes preparados vacunales. En esta estrategia de coadministración de diferentes preparados vacunales en 1 o 2 actos vacunales se pretenden coadministrar todos los preparados vacunales correspondientes a su edad y a las necesidades de su calendario vacunal.

Esta coadministración vacunal debe registrar si existe algún efecto secundario y por otra parte si la eficacia del preparado vacunal disminuye su potencia para proteger de las enfermedades para las que estamos vacunando.

Objetivos

- Analizar la respuesta inmune para VNC13v y meningococo C (MnCCV) evaluando su administración con (CRM₉₇) cuando los dos preparados vacunales se administran a los 2, 4 y 15 meses de edad (esquema vacunal recortado 2 + 1)

Nota del doctorando: Este esquema vacunal frente a neumococo contempla una tercera dosis en primovacunación cuando el esquema vacunal es 3+1 (no siendo necesario cuando el esquema vacunal con este preparado es 2+1).

- Comparar la respuesta inmune inducida por MnCCV-CRM₁₉₇ administrada concomitantemente con VNC13v, su seguridad y su capacidad inmunogénica y con VNC7v.

Disño del estudio

Estudio de fase 3 en donde se evalúa la inmunogenicidad, seguridad y tolerabilidad de la vacuna VNC13v en niños que reciben la vacunación del calendario infantil. Los niños se randomizaron 1:1 para recibir VNC13v o VNC7v. Cada niño recibió las dosis a los 2, 4 y 6 meses seguida de los 15 meses.

Resultados

Se analizaron en dos estudios la respuesta inmune de antígenos vacunales concomitantes cuando van acompañadas con VNC13v o VNC7v.

Los criterios de no-inferioridad se basan en estudios que comparan las proporciones de respondedores y la relación de la concentración media geométrica/media geométrica de los títulos (GMC/GMT) se realizó para todos los antígenos concomitantes cuando se comparan preparados que se acompañan de la vacuna neumocócica 13-valente y la 7-valente.

Tras las dos dosis la GMT de los anticuerpos MnC fueron 191 para VNC13v y 266 para VNC7v, siendo la ratio de 0.72. Tras la dosis de recuerdo, la ratio fue de 0.59.

La proporción de respondedores tras dos dosis es > 84% para todos los serotipos de neumococo excepto para el 6B (57,3%) y 23F (68,1%). La proporción de respondedores

tras la dosis de recuerdo aumenta en todos los serotipos, siendo la proporción de respondedores > 90% en todos los serotipos.

Las reacciones locales y la duración de las mismas son similares en ambos grupos de estudio. Los efectos adversos mas comunes son infección respiratoria superior y gastroenteritis.

Conclusiones

- La inmunogenicidad de la dosis 2 + 1 de MnCCV-CRM₁₉₇ con VNC13v comparada con VNC7v tuvo una GMT inferior, pero el significado clínico de ello es desconocido.
- VNC13v es inmunogénica, con una respuesta inmune antineumocócica frente a los 13 serotipos durante la primoinfección, incrementándose en la dosis de recuerdo.
- VNC13v ha sido segura en la dosis 3 +1 administrada concomitantemente con MnCCV-CRM₁₉₇

⇒ **Artículo 5**

Título: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety.

Autores: F. Martín-Torres, F. Gimenez-Sanchez, A. Gurtman, **E. Bernaola**, J. Diez Domingo, A. Carmona, M. Sidhu, D.A. Sarkocy, W.C. Gruber, E.A. Emini, D.A. Scott, on behalf of the 3007 study group.

Revista: Pediatric Infectious Disease Journal. 2012; 31: 392-9

Cuando diferentes vacunas pediátricas son administradas conjuntamente de rutina en un mismo acto vacunal, es importante tener en cuenta que no haya interferencias entre ellas.

La administración de varios preparados vacunales conjuntamente es necesaria si se aplica el calendario de vacunas de nuestro país y, en general, el de todos los países de nuestro entorno.

Es importante coadministrarlas en el mismo acto vacunal siempre que esté indicado en las fichas técnicas de cada preparado. La respuesta inmune para la vacuna del meningococo serogrupo C, conjugado con toxoide tetánico (MnCC-TT) y la coadministración de los antígenos de difteria y tétanos de forma rutinaria con antígenos vacunales: pertussis acelular, virus de la hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b y polio inactivada (DTaP-HBV-IPV/Hib) se han comportado desde el punto de vista de la respuesta inmune suficiente para cada una de los componentes vacunales, mostrando una respuesta de anticuerpos similar a cuando se administran los seis componentes vacunales de forma singular.

La vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos y la vacuna hexavalente (DTaP-HBV-IPV/Hib) cuando se administran concomitantemente con la vacuna heptavalente más los seis nuevos componentes de la vacuna neumocócica 13-valente, los serotipos del componente neumocócico, tiene una respuesta adecuada alcanzando una respuesta anticorpal suficiente similar a la obtenida cuando se coadministra la vacuna neumocócica VNC7v. Además, los estudios de inmunogenicidad y seguridad de la vacuna VNC13v han demostrado que no existe una interferencia entre los nuevos y antiguos serotipos que se adjuntan.

Objetivos

- Demostrar que no hay inferioridad de la respuesta vacunal MnCC-TT para difteria y tétanos administradas con VNC13v comparado con VNC7v. Las respuestas para difteria y tétanos fueron de interés particular siendo el uso de toxina diftérica modificada y toxina tetánica como carrier de esta vacuna. El calendario vacunal contiene estos antígenos: difteria, tétanos, pertussis acelular, hepatitis B, virus de polio inactivado, *Haemophilus influenzae* tipo b.
- Comprobar la inmunogenicidad y seguridad de VNC13v.

Diseño del estudio

En este estudio doble ciego los sujetos fueron randomizados a ciegas para recibir vacunas neumocócicas: VNC13v o VNC7v. Se randomizaron 1:1 para recibir la vacuna neumocócica a los 2, 4, 6 y 15 meses, concomitantemente con MnC-TT, meningococo conjugado con toxoide tetánico. El resto de las vacunas del calendario se administraron según el calendario vacunal español.

Se realizaron tres extracciones de sangre a los 4, 6 y 12 meses.

Se registraron las reacciones que pudieron padecer los niños como:

- Reacciones locales: enrojecimiento, dolor e inflamación.
- Reacciones generales: disminución de apetito, irritabilidad, incremento o disminución de sueño y fiebre.

Estas reacciones fueron monitorizadas y valoradas en intensidad y duración.

Resultados

La respuesta inmune frente a MnCC-TT con antígenos de difteria y tétanos administrado con VNC13v no fue inferior cuando las vacunas fueron administradas con VNC7v (96,6% primovacunación) y (99,4% recuerdo). Las concentraciones después de las dosis primarias alcanzaron una concentración de inmunoglobulina G para todos los serotipos excepto el serotipo 3 (86,2%) que posteriormente se incrementa a 98,1-100% para todos los restantes serotipos, y en la dosis de recuerdo la cifra para el serotipo 3 es 93,6%.

Las reacciones locales y generales en los dos grupos VNC7v o VNC13v con los diferentes antígenos son leves cuando aparecen. No hay constancia de que la reactogenicidad sea diferente entre la vacuna neumocócica de 7 y de 13 serotipos.

Conclusiones

- La respuesta inmune para MnCC-TT y otras componentes vacunas infantiles (DTPa-IPV/Hib, DTaP-IPV+Hib) no fueron inferiores cuando se aplicaron concomitantemente con VNC13v y comparada con VNC17v.

- La vacuna VNC13v no interfiere con MnCC-TT u otras vacunas del calendario y además produce una intensa respuesta inmune frente a todos los serotipos vacunales con un perfil de seguridad excelente tanto en lactantes como niños mayores.

⇒ **Artículo 6**

Título: Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b, when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Autores: F. Gimenez-Sánchez, D.M. Kieninger, K. Kueper, F. Martinon-Torres, **E. Bernaola**, J. Diez-Domingo, K. Steul, C. Juergens, A. Gurtman, P. Giardina, J.Z. Liang, W.C. Gruber, E.A. Emini, D.A. Scott, on behalf of the 501 and 006 study groups.

Revista: Vaccine. 2001; 29: 6042-48

La infección por *Streptococcus pneumoniae* es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Globalmente el costo anual de la enfermedad neumocócica ha sido estimada en un millón de muertes anuales en niños menores de 5 años. La vacuna neumocócica de 7 serotipos conjugada (VNC7v) ha demostrado eficacia en estudios para prevenir la infección invasiva, la otitis media y neumonía en niños, infecciones causadas por serotipos vacunales, siendo un arma importante para evitar la morbilidad y mortalidad producida por la enfermedad neumocócica en todo el mundo.

En la actualidad la vacuna conjugada neumocócica es de 13 serotipos añadiendo a los anteriores serotipos los seis serotipos siguientes: 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A. Estos serotipos contenidos en la vacuna VNC13v son los habituales en producir enfermedad invasiva.

Un importante componente del programa de desarrollo clínico de la VNC13v ha sido desarrollar la coadministración de las vacunas comunes a las edades infantiles adecuadas, para que la respuesta inmune fuera positiva. Tanto la VNC13v como la

VNC7v pueden ser coadministradas con otras vacunas pediátricas sin que se produzca una interferencia inmunológica, y sin reducción de eficacia y tolerabilidad.

Objetivos

- Comparar la respuesta inmune inducida por unos determinados antígenos en Infanrix^R hexa cuando se coadministra con la vacuna VNC13v y con la vacuna VNC7v un mes después de la administración de la vacuna.
- En el estudio español se evaluó la respuesta inducida por el antígeno de difteria un mes después de la segunda dosis.

Diseño del estudio

Estudio realizado de forma simultánea en dos países, Alemania y España, para evaluar la inmunogenicidad de los siguientes antígenos.

- En el estudio alemán se estudiaron los siguientes antígenos: toxoide diftérico, el polisacárido PRP de *Haemophilus influenzae* tipo b y el antígeno S de la hepatitis B.
- En el estudio español: toxoide diftérico, el polisacárido PRP de *Haemophilus influenzae* tipo b, toxoide tetánico, poliovirus tipo 1, 2 y 3, y tres componentes acelulares de pertussis (hemaglutinina filamentosa, pertactina, toxoide pertusico), así como análisis pos-hoc del polisacárido Hib (anti-PRP).

Resultados

Se comprueba que todos los antígenos se pueden combinar sin que haya una disminución de respuesta a antígenos y anticuerpos en los grupos VCN7v y VNC13v y todos los componentes del preparado vacunal generan robustas respuestas de anticuerpos en ambos grupos con la excepción del toxoide diftérico, que fue notablemente superior en el grupo VCN7v comparado con el VNC13v en ambos estudios.

En los dos estudios el porcentaje de respondedores para todos los antígenos concomitantes supera el 87% excepto para el antígeno Hib con concentraciones de

anticuerpos anti-PRP mayores o iguales a 1,0 µg/ml después de la serie infantil particularmente en los estudios realizados en Alemania (58,4% en niños del grupo VNC13v y 54% en niños del grupo VNC7v). Sin embargo, el 89,5% de sujetos después de la vacunación con VNC13v y el 86,9% después de la VNC7v cuando finaliza la serie primaria presentan un nivel mayor o igual a 0,15 µg/ml, lo cual es considerado suficiente como protección.

Para los componentes de tosferina, la proporción de respondedores fue similar en el grupo de VNC13v y VNC7v; en definitiva, no hubo una clara diferencia con respecto al correlato de protección de tos ferina.

Estos resultados confirman la posibilidad de la administración concomitante de VNC13v e *Infanrix^R hexa/Infanrix^R-IPV+Hib* (difteria, tétano, tos ferina, hepatitis B, polio inactivada y *Haemophilus influenzae* tipo b) para que sea más fácil la administración de combinados de antígenos vacunales.

Conclusiones

- Administrando VNC13v a niños sanos no se aprecia impacto en la respuesta inmune administrando concomitante antígenos en las vacunas combinadas *Infanrix^R hexa* o *Infanrix^R-IPV+Hib*.
- Se comprobaron altas respuestas tras las dosis de recuerdo, que indican la capacidad de desarrollar memoria inmunológica. Como sucede con la VNC7v, la VNC13v puede ser administrada con *Infanrix^R hexa* o *Infanrix^R-IPV+Hib* como parte de un calendario de rutina vacunal y nacional.

2.3. VACUNA Y NEUMONÍA CON EMPIEMA

⇒ Artículo 7

Título: Pneumococcal vaccination and pneumonia associated with pleural effusion in a pediatric population.

Autores: E. Bernaola, F. Gil, M. Herranz, A. Gil-Setas, M. Guevara, J. Castilla.

Revista: Pediatric Infectious Disease Journal. 2018; 37: e87-e92

El derrame pleural paraneumónico (PPE) se define como una “efusión” en el pulmón, asociada con infección pulmonar. De acuerdo con su presentación clínica se divide en tres distintos estadios:

- PPE simple: en un estadio inicial se produce un exudado generalmente esteril,
- PPE complicado: el derrame forma tabiques de fibrina que son detectados por ultrasonidos,
- Empiema: estadio definido por la presencia de bacterias y/o derrame purulento en la cavidad pleural.

Se estima que aproximadamente el 10% de las neumonías en pacientes pediátricos se pueden complicar por PPE o empiemas, el porcentaje aumenta hasta aproximadamente al 30% en los pacientes hospitalizados.

Streptococcus pneumoniae es el agente etiológico más frecuente en PPE entre el 50-75% de los PPE en la población pediátrica.

La introducción de la vacuna conjugada neumocócica 7v coincide con cambios epidemiológicos en la incidencia de PPE importantes en América, Europa y otros países del mundo.

Un incremento igual se comunicó antes de la introducción de la vacuna. Por lo que este incremento de PPE probablemente tuvo una incidencia multifactorial.

Algunos estudios etiológicos de PPE usando métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa han demostrado este aumento de serotipos vacunales de una forma progresiva.

Pocos estudios han sido realizados en zonas en que la vacunación infantil no era universal.

El motivo de este estudio fue conocer el efecto directo e indirecto de la vacunación neumocócica conjugada en el riesgo de PPE en niños menores de 15 años en una región en la que se utilizó la vacuna, pero no fue incluida en el calendario vacunal de la Comunidad por lo que la vacunación fue relativamente baja.

Objetivo

El objeto de este trabajo fue estudiar el efecto de una vacunación neumocócica no sistemática en la incidencia de la neumonía asociada con derrame pleural paraneumónico en vacunados y no vacunados con la vacuna conjugada neumocócica.

Diseño del estudio

Se analizaron los casos de menores de 15 años que fueron diagnosticados de neumonía asociada a derrame pleural en un hospital terciario en Navarra entre 1995 y 2014.

La atención sanitaria de la población de Navarra menor de 15 años es cubierta por el Servicio Público de Salud. El estatus vacunal de los casos fue obtenido de la historia clínica computerizada de los Servicios de Salud de la Comunidad.

El análisis de regresión logística incluía el status vacunal, los grupos de edad y los periodos:

- pre-vacunal (1995-2001),
- periodo administrando vacuna neumocócica VNC7v (2002-2010),
- tercer periodo con vacuna VNC13v (2011-2014)

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 321 casos de PPE. El riesgo de PPE se incrementó entre el periodo prevacunal y el periodo de VNC7v (OR=3.34; 95% CI: 2.37-4.71), mientras que la vacunación con VNC7v resultó ser un factor de riesgo independiente (OR=1.44, 95% CI: 1.09-1.89) en el mismo análisis.

En el periodo de administración de VNC13v, el riesgo de PPE volvió al nivel del primer periodo entre niños vacunados con vacuna VNC13v (OR=1.07; 95% CI: 0.56-2.04) mientras que los niños no vacunados (OR=1.69; 95% CI: 0.96-2.98) y una media de vacunados con VNC7v (OR=3.64; 95% CI: 2.15-6.17) manteniendo un incremento del riesgo de PPE.

La media de días de ingreso fue de 11,91 y 47,7% de pacientes que necesitaron algún procedimiento quirúrgico (toracocentesis, toracostomía o toracoscopia video asistida).

No se encontraron diferencias significativas debido a la vacunación en la cifra de hospitalización: no vacunados 11,98%, vacunados VNC7v 11,63% y vacunados VNC13v 58% ($p = 0,578$).

No se encontraron diferencias en el tratamiento quirúrgico entre vacunados previamente y los no vacunados.

La media anual de PPE fue de 16,13 casos por 100.000 niños por debajo de los 15 años.

La cobertura vacunal se fue incrementando en todos los grupos de no vacunados y vacunados previamente.

Conclusiones

- La introducción no sistemática de la vacuna VNC7v conllevó a un incremento de la incidencia de PPE.
- La posterior introducción de la vacuna VNC13v se asoció con la vuelta a los niveles de incidencia de la PPE del periodo prevacunal, principalmente en niños vacunados con la vacuna VNC13v.

3. Conclusiones

Las conclusiones de este trabajo:

- Con respecto al papel de los hemocultivos, la variación en las prácticas para su obtención es una explicación poco probable de alguna diferencia importante observada en la epidemiología de las bacteriemias neumocócicas entre la región de Navarra y la región de Mallorca.
- La menor incidencia de neumonías bacterianas y la menor incidencia de bacteriemias por serotipos sensibles a los antibióticos en Mallorca podría responder más al mayor consumo de antibióticos de amplio espectro en Mallorca.
- La vacuna VNC13v se demostró muy efectiva en prevenir las ENI por serotipos vacunales. Con la cobertura vacunal cerca del 76% en niños, la vacuna conjugada ha demostrado importantes beneficios y similares en los vacunados y no vacunados con un efecto indirecto importante.
- Los importantes beneficios de la vacunación individual hacen que sea necesario monitorizar una vigilancia exhaustiva de la epidemiología de la infección neumocócica en la edad pediátrica y también en los adultos.
- Si bien la respuesta inmune de la vacuna neumocócica (Prevenar) un mes después de la serie primaria fue baja en recién nacidos prematuros con respecto a los nacidos a término es probable que se proporcione una adecuada protección frente a la enfermedad. La cuarta dosis de recuerdo demuestra una respuesta similar de anticuerpos en los pretérminos y los a término. Esta aseveración fue sustentada por los valores OPA similar en los dos grupos (a término y prematuros).
- La vacuna fue bien tolerada en prematuros y a término y los efectos adversos fueron consistentes con la enfermedad común en esta población.
- La inmunogenicidad de la dosis 2 + 1 de MnCCV-CRM₁₉₇ con VNC13v comparada con VNC7v tuvo una GMT inferior, pero el significado clínico de ello es desconocido.

- La vacuna VNC13v no interfiere con MnCC-TT u otras vacunas del calendario y además produce una intensa respuesta inmune frente a todos los serotipos vacunales con un perfil de seguridad excelente tanto en lactantes como niños mayores.
- Administrando VNC13v a niños sanos no se aprecia impacto en la respuesta inmune administrando concomitante antígenos en las vacunas combinadas Infanrix^R hexa o Infanrix^R-IPV+Hib.
- Se comprobaron altas respuestas tras las dosis de recuerdo, que indican la capacidad de desarrollar memoria inmunológica. Como sucede con la VNC7v, la VNC13v puede ser administrada con Infanrix^R hexa o Infanrix^R-IPV+Hib como parte de un calendario de rutina vacunal y nacional.
- La introducción no sistemática de la vacuna VNC7v conllevó a un incremento de la incidencia de PPE.
- La posterior introducción de la vacuna VNC13v se asoció con la vuelta a los niveles de incidencia de la PPE del periodo prevacunal, principalmente en niños vacunados con la vacuna VNC13v.

4. Bibliografía

1. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Witm, WC. The Gram-Positive Cocci Part II: Streptococci, Enterococci, and the "Streptococcus-like" Bacteria. En: Konema EW ed. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5111 ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1997.
2. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennet's Principies and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingston; 2000.
3. Ryan HJ. Estreptococos. En: Kenneth J. Ryan, C. George Ray, eds. Sherris Microbiología Médica. Barcelona: Doyma; 2000.
4. Teele DW. Pneumococcal infections. En: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
5. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. En: Pickering LK ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 490-500.
6. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). J Clin Microbiol. 1998; 36: 3447-54.
7. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. N Engl J Med. 2000; 343: 1917-24.
8. Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines (4th ed). Philadelphia, WB Saunders, 2003.
9. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18: 543-51.
10. Black S, Shinefield H, Firernan B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and irnrnunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infects Dis J. 2000; 19: 187-95.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recomendation of the Advisory Committe on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2000; 49 (RR09): 1-38.
12. American Academy of Pediatrics. Committe on Infectious Diseases. Policy Stament: recomendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prennar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. Pediatrics. 2000; 106: 362-6.

13. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001; 344: 403-9.
14. Robinson KA, Baugharn W, Rothrock G, Banett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA.* 2001; 285: 1729-35.
15. Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, Ardit M, Tan TQ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics.* 1998; 102: 538-45.
16. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald E, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 141-7.
17. Schmitt HJ. The epidemiology of pneumococcal disease in Europe. *Acta Paediatr.* 2000; Suppl 435: 1-50.
18. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulations and use, Part I. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 100-21.
19. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulations and use, Part II. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 122-40.
20. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet.* 2001; 357: 950-52.
21. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 1105-7.
22. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Segura F, Fontanals D. Incidencia de la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. *Vacunas.* 2002; 3: 13-7.
23. Blanco A, Jiménez F, Asensi F, Bernaola E, De Juan F, García J, et al. (Comité Asesor de Vacunas de la AEP). Incidencia de la infección neumocócica invasora en niños menores de dos años. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Situación en España. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 287-9.
24. Pineda V, Pérez A, Domingo M, Laramona H, Segura F, Fontanals D. Neumonía neumocócica bacteriémica en la infancia. *An Esp Pediatr.* 2002; 57: 408-13.

25. Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Anton J, Segura F. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in an area of Barcelona, Spain. *Acta Pediatr.* 2002; 91: 1251-6.
26. Scott JA, Hall AJ, Dagan R, Dixon JM, Eykyn SJ, Fenoll A, et al. Serogroup specific and geography in 7,000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis.* 1996; 22: 973-81.
27. Sniadack DH, Schwatiz 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: 503-10.
28. Fenoll A, Martín C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain 1979-1989. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 56-66.
29. Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Brown RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med.* 1978; 299: 735-40.
30. Casal J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*: serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 22: 222-5.
31. Latorre C, Juncosa T, Sanfeliu I. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients. *J Antimicrob Chemother.* 1982; 22: 659-65.
32. Liñares J, Garau J, Domínguez C, Pérez JL. Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from patients with community acquired pneumococcal disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983; 23: 545-7.
33. Marion A, Guylas M, Muñoz R. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis.* 1991; 163: 542-8.
34. Geslin P, Buu-Ho Y, Frémaux A, Acar JF. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1970-1990. *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 95-8.
35. Pérez-Trallero E, García-Arenzana JM, Urbieta M. Erythromycin resistance streptococci. *Lancet.* 1988; 2: 444-5.
36. García-Leoni ME, Cercenado E, Rodeño P, Bernaldo de Quirós JCL, Martínez- Hernández E, Bouza E. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 427-35.
37. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain 1979-90. *Clin Infect Dis.* 1992; 15: 99-105.

38. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. Clin Infect Dis. 1992; 15:77-83.
39. Latorre C, Muñoz C, Trujillo G, Juncosa T, Clarós P. Susceptibility of pneumococci isolated from middle ear effusions to antimicrobial agents commonly used in otitis media. J Antimicrob Chemother. 1994; 33: 186-7.
40. Nava JM, Bella F, Garau J, Lite J, Morera MA, Martí C, et al. Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population-based study. Clin Infect Dis. 1994; 19: 884-90.
41. Lefevre JC, Bertrand MA, Faucon G. Molecular analysis by pulsed-field gel electrophoresis of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from Toulouse, France. Eur J Microbiol Infect Dis. 1995; 14: 491-7.
42. Viladrich PF, Cabellos C, Palières R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, et al. High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to broad spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 218-20.
43. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Elliott JA, et al. Prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. N Engl J Med. 1995; 33: 481-6.
44. Baquero F. Epidemiology and management of penicillin-resistant pneumococci. Curr Opin Infect Dis. 1996; 9: 372-9.
45. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 1997; 24 (Suppl. 1): S85-S88.
46. Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesses H, Dellamonica P. Pneumococcal resistance patterns in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997; 16: 644-7.
47. Latorre C. *Streptococcus pneumoniae* isolated from a pediatric population: changes in ten years. Acta Paediatr. 1998; 87: 940-4.
48. Fenoll A, Jada I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. Acta Paediatr. 2000; 435: S1-S7.
49. Stratchounski LS, Kretchikova OI, Kozlov RS, Reshedko GK, Stetsioyk OU, Tarasova GD, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from healthy children in day-care centers: results of a multicenter study in Russia. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 196-200.
50. Roy C. Resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos. Med Clin. 1983; 81: 299-301.

51. Melander E, Ekdahl K, Jonsson G, Molstad S. Frequency of penicillin-resistant pneumococci in children in correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 172-77.
52. Roban DJ, Bouchillon SK, Karlowsky JA, Johnson JL, Butler DL, Miller LA, et al. A comparative in vitro surveillance study of gemifloxacin activities against 2632 recent *Streptococcus pneumoniae* isolates from across Europe, North America and South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 3008-11.
53. Goldstein FW. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: selection by both beta-lactam and no beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 44: 141-4.
54. Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CI, De la Hoz F, Hortal M, Camau T, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 959-67.
55. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: tenth informational supplement (aerobic dilution). M100-S10 (M7) Table 20. January 2000. MIC interpretative standards for *Streptococcus pneumoniae*. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
56. Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA). Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma. *Rev Esp Quimioterap.* 2000; 13: 73-86.
57. Dagan R, Englehard D, Piccard E, and the Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. *JAMA.* 1992; 268: 3328-32.
58. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis.* 1996; 174: 752-9.
59. Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA.* 1996; 268: 3323-7.
60. Gray BM, Converse GM, Dillon HCJ. Epidemiology studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis.* 1980; 142: 923-33.
61. Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 517-23.

62. Guillemont D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998; 279: 365-70.
63. Haddad J Jr, Saiman L, San Gabriel P, Chin NX, Whittier S, Deeter RG, et al. Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media undergoing ventilating tube placement. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 432-7.
64. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Lieberman A. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 880-5.
65. Aniansson G, Alm B, Andersson B, Larsson P, Nylén O, Peterson H, et al. Nasopharyngeal colonization during the first year of life. J Infect Dis. 1992; 165 (Suppl 1): S38-42.
66. Jebaraj R, Cherian T, Raghupathy P, Brahmadathan KN, Lalitha MK, Thomas K, et al. Nasopharyngeal colonization of infants in southern India with *Streptococcus pneumoniae*. Epidemiol Infect. 1999; 123: 383-8.
67. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and development of otitis media in children. J Infect Dis. 1997; 175: 1440-5.
68. Schettini F Jr, Miragliotta G, Carucci A, Mosca A, Del Vecchio GC, Laforgia N, et al. Nasopharyngeal colonization of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children: percentage of carriers, serotypes distribution and antibiotic resistance. Minerva Pediatr. 2003; 55: 439-45.
69. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. J Infect Dis J. 1996; 174: 1352-5.
70. Lieberman A, Dagan R, Leibovitz E, Yagupsky P, Fliss DM. The bacteriology of the nasopharynx in childhood. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1994; 9: S151-S154.
71. Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, Reed GW, Batson AB, Palmer PS, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicillin. J Pediatr. 1995; 127: 533-7.
72. Lloyd-Evans N, O'Dempsey TJ, Baldeh I, Secka O, Demba E, Todd JE, et al. Nasopharyngeal carriage of pneumococci in Gambian children and their families. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15: 866-71.

73. Coles CL, Kanungo R, Rahmathullah L, Thulasiraj R, Katz J, Santosham M, et al. Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young South Indian infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 289-95.
74. Boken DJ, Chartrand SA, Goering RV, Kruger R, Harrison CJ. Colonization with penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in child-care center. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 879-84.
75. Boken DJ, Chartrand SA, Smith Moland E, Goering RV. Colonization with penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child care center. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 667-72.
76. Yagupsky P, Porat N, Fraser D, Prajgrod F, Merires M, McGee L, et al. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. *J Infect Dis.* 1998; 177: 1003-12.
77. Givon-Lavi N, Dagan R, Fraser D, Yagupsky P, Porat N. Marked differences in pneumococcal carriage and resistance patterns between day care centers located within a small area. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 1274-80.
78. Sá-Leão R, Tomasz A, Sanchez IS, Brito-Avó A, Vilhelmsson SE, Kristinsson KG. Carriage of internationally spread clones of *Streptococcus pneumoniae* with unusual drug resistance patterns in children attending day care centers in Lisbon Portugal. *J Infect Dis.* 2000; 182: 1153-60.
79. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Katopodis GD, Geslin P, Jacobs MR, Beratis NG. Carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greek infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19: 288-93.
80. Gwaltney JM Jr, Sandae MA, Austrian R, Hendley JO. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. II. Relation of transfer of *Streptococcus pneumoniae* to incidence of colds and serum antibody. *J Infect Dis.* 1975; 132: 62-8.
81. Fainstein V, Musher DR, Cate TR. Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. *J Infect Dis.* 1980; 141: 172-6.
82. Dagan R, Fraser D. Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: S79-S88.
83. Kellner JD, McGeer A, Cetrons MS, Low DE, Butler JC, Matlow A, et al. The use of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 279-86.
84. Fraser DW, Darby CP, Koehler RE, Jacobs CF, Feldman RA. Risk factors in bacterial meningitis: Charleston country, South Carolina. *J Infect Dis.* 1973; 127: 271-7.

85. Centers for Diseases Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1997; 46: 1-24.
86. Centers for Diseases Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 5th edition. Chapter 14. [Consultado: febrero 2018]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/pneumo.pdf>
87. Centers for Diseases Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children - United States, 1987-1995. MMWR. 1996; 45: 901-6.
88. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schawartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. Pediatrics. 1999; 103: E28.
89. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. N Engl J Med. 1997; 337: 970-6.
90. Bemaola I, Aristegui J, Herranz M, García C, Fernández C y grupo de estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica del País Vasco y Navarra. Estudio sobre la incidencia de Enfermedad Neumocócica Invasora en niños de 0-5 años en el País Vasco y Navarra. An Esp Pediatr. 2002; 57: 301-9.
91. Pérez C, Salís G, Miguel D, De la Iglesia P, Viejo G, Martín MA. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. An Esp Pediatr. 2002; 57: 310-6.
92. Casado Flores J, Fenoll A, Aristegui Fernández J, Rodrigo De Liria C, Martín Sánchez JM, Berrón S, et al. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. An Esp Pediatr. 2002; 57: 295-300.
93. Gray BM, Dillon HC Jr. Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Antibody to types 3, 6, 14 and 23 in the first two years of life. J Infect Dis. 1988; 158: 948-55.
94. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodríguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. Clin Infect Dis. 1996; 22: 100-6.
95. Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, Goff DA. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. J Infect Dis. 1988; 157: 256-63.

96. Rauch AM, O'Ryan M, Van R, Pickering LK. Invasive disease due to multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Houston, Texas day care center. *Am J Dis Child*. 1990; 144: 923-7.
97. Doyle MG, Monow AL, Van R, Pickering LK. Intermediate resistance of *S. pneumoniae* to penicillin in children in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11: 831-5.
98. Hoge CW, Reichler MR, Dominguez EA, Bremer JC, Mastro TD, Hendricks KA, et al. An epidemic of pneumococcal disease in an overcrowded, inadequately ventilated jail. *N Engl J Med*. 1994; 331: 643-8.
99. Mercat A, Nguyen J, Dautzenberg B. An outbreak of pneumococcal pneumonia in two men's shelters. *Chest*. 1991; 99: 147-51.
100. Nourti JP, Butler JC, Crutcher JM, Guevara R, Welch D, Holder P, et al. An outbreak of multidrug-resistant pneumococcal pneumonia and bacteremia among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1861-8.
101. Dayan PS, Chamberlain JM, Arpadi SM, Farley JJ, Stavola JJ, Rakusan TA. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in children infected with HIV: presentation, course, and outcome. *Pediatr Emerg Care*. 1998; 14: 194-7.
102. King JC Jr, Vink PE, Farley JJ, Smilie M, Parks M, Lichenstein R. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 1997; 99:575-80.
103. Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W, Tenbergen-Meekes AJ, de Graeff-Meeder BR, Hiemstra I, et al. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 91: 110-9.
104. Connungham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 1989; 9: 22-3.
105. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1247-51.
106. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev*. 1991; 359-95.
107. Tuomanen EI, Astrian R, Mesure HR. Pathogenesis of pneumococcal infections. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1280-4.
108. Sáez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, Mertsola J, McCracken GH Jr. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: Current concepts and therapeutic implications. *J Pediatr*. 1990; 116: 671-84.

109. Quagliarello VJ, Scheld WM. Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology and progress. *N Engl J Med.* 1992; 327: 864-72.
110. Sáez-Llorens X. Patogénesis de la meningitis bacteriana. Implicaciones terapéuticas. *An Esp Pediatr.* 2002; 57 (Suppl 1): S14-8.
111. Giebink GS. The microbiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1989; 8 (Suppl 1): S18-20.
112. Bluestone CD, Stephenson JS, Martín LM. Ten year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11 (Suppl 8): S7-11.
113. del Castillo F, García Perea A, Baquero-Tiago F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: a prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 541-3.
114. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM, et al. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance. A report from drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 1-9.
115. Schwartz LE, Brown RB. Purulent otitis media in adults. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 2301-4.
116. Tonnaer El, Graamans K, Sanders EA, Curfs JH. Advances in understanding the pathogenesis of pneumococcal otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 546-52.
117. Musher D, Dagan R. Is the pneumococcus the one and only in acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 399-400.
118. Olson LC, Jackson MA. Only the pneumococcus? *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 849-50.
119. Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media: I. Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 178-83.
120. Pichichero ME. Recurrent and persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 911-6.
121. Heikkinen T, Ghaffar F, Okorodudu AO, Connaitre T. Serum interleukin 6 in bacterial and non-bacterial otitis media. *Pediatrics.* 1998; 102: 291-5.
122. Rodríguez WJ, Schwartz RH. *S. pneumoniae* causes acute otitis media with high fever and more redness of TMs than *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 942-4.
123. McCormick DP, Lim-Media E, Saeed K, Baldwin CD, Chonmaitree T. Otitis media: Can clinical finding predict bacterial or viral etiology? *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 256-9.
124. Bluestone ChD. Management of otitis media in infants and children: current role of old and new antimicrobial agents. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7 (Suppl 11): S129-36.
125. Daly KA, Giebink S. Clinical epidemiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19 (Suppl 5): S31-6.

126. Baraibar R. Incidence and risk factors of acute otitis media in children. *Clin Microbiol Infect.* 1997; 3 (Suppl 3): S13-22.
127. Wald ER, Milmo GJ. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med.* 1981; 304: 749-54.
128. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998; 152: 244-8.
129. O'Brien KI, Dowell SF, Schwartz B. Acute sinusitis: Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics.* 1998; 101: 174-7.
130. Gwaltney JM. Acute-community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 1209-25.
131. Lewis K, Cherry JD. Mastoiditis. En: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
132. Bahadori RS, Schwartz RH, Ziai M. Acute mastoiditis in children: An increase in frequency in Northern Virginia. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 212-5.
133. Bluestone CD. Acute and chronic mastoiditis and chronic suppurative otitis media. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1998; 19: 12-26.
134. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Kim KS, Givner LB, Bradley JS, et al. Pneumococcal mastoiditis in children. *Pediatrics.* 2000; 106: 695-9.
135. Shan SS, Alper ER, Zwerling L, McGowan KL, Bell LM. Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 389-92.
136. Djuretic T, Ryan MJ, Miller E, Fairley CK, Goldblatt D. Hospital admissions of children due to pneumococcal pneumonia in England. *J Infect Dis.* 1998; 37: 54-8.
137. Vuori E, Peltola H, Kallio MJT, Leinonen M, Hedman K, SE-TU study Group. Etiology of pneumonia and other common childhood infections requiring hospitalization and parental antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 566-72.
138. Heiskinen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 986-91.
139. Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS, Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 824-5.
140. Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 718-9.

141. Bradley JS. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 592-8.
142. Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: Guidelines for treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 251-3.
143. McCracken Jr GH. Diagnosis and management of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 924-8.
144. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 293-8.
145. McCracken Jr GH. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 373-7.
146. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumonia. A prospective UK study. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 408-12.
147. Toikka P, Juvén T, Virkki R, Leinonen M, Mertsola J, Ruuskanen O. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in community acquired pneumonia. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 413-4.
148. Toikka P, Virkki R, Mertsola J, Ashom P, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteriemic pneumococcal pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 568-72.
149. Totapally BR, Walsh WT. Pneumococcal bacteriemia in childhood. A 6-year experience in a community hospital. *Chest.* 1998; 113: 1207-14.
150. Burke JP, Klein JO, Gezon HM, Finland M. Pneumococcal bacteriemia: review of 111 cases, 1957-1969, with special reference to cases with indetermined focus. *Am J Dis Child.* 1971; 121: 353-9.
151. Friis B, Eiken M, Homsleth A, Jensen A. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Pediatr Scand.* 1990; 79: 219-25.
152. Conea AG. Diagnosis approach to pneumonia in children. *Semin Respir Infect.* 1996; 11: 131-8.
153. Tan TQ, Mason EO Jr, Wald ER, Barson WJ, Shutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics.* 2002; 110: 1-6.
154. Lathan-Sadler BA, Morell VW. Viral and atypical pneumonias. *Prim Care.* 1996; 23: 837-8.
155. Short Wr, Tunkel AR. Changing epidemiology of bacterial meningitis in the United States. *Curr Infect Dis Rep.* 2000; 2: 327-33.

156. Rodrigo C. Bacteriemia oculta en niños: estado de la cuestión. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1994; 12: 277-9.
157. Klein JO. The febrile children and occult bacteremia. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1219-20.
158. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracker GH Jr, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med*. 1993; 22: 1198-210.
159. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. 2000; 36: 602-14.
160. Kupperman N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 46: 1073-109.
161. McLellan D, Giebink GS. Perspectives on occult bacteremia in children. *J Pediatr*. 1986; 109: 26-30.
162. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, Shaw KN, McGowan KL. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics*. 2000; 106: 505-11.
163. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteriemia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* b era. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998; 152: 624-8.
164. Shapiro ED, Aaron NH, Wald ER, Chiponis D. Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteremia. *J Pediatr*. 1986; 109: 15-9.
165. Korones DN, Shapiro ED. Occult pneumococcal bacteremia: what happens to the child who appears well at reevaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13: 382-6.
166. Rothrock SG, Harper MB, Green SM, Clark MC, Bachur R, McIlmail DP, et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? Meta analysis. *Pediatrics*. 1997; 99: 438-44.
167. Bachur RG, Harper MB. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteriemia. *Pediatrics*. 2000; 105: 502-9.
168. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: A cost-effectiveness analysis. *Pediatrics*. 2001; 108: 835-44.
169. Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003; 361(9375): 2139-48.
170. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13: 302-17.

171. Vázquez JA. Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo del serogrupo C en España. *An Esp Pediatr.* 2002; 57 (Supl 1): 3-6.
172. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, Van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicator and outcome. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 1390-7.
173. Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics.* 1998; 102: 1087-97.
174. Tuomanen E, Tomasz A, Hengstler B, Zak O. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect Dis.* 1985; 151: 859-68.
175. Mencia S, Casado J, Marín C, González-Vicent M, Ruiz MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Esp Pediatr.* 2000; 53: 94-9.
176. Navas E, Salieras L, Gisbert R, Domínguez A, Timoner E, Ibáñez D, et al. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine.* 2005; 23: 2342-8.
177. Iglesias I, García-Arenzana JM, Valiente A, Gomariz M, Pérez Trallero E. Meningitis neumocócica en la población pediátrica de Guipúzcoa. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; 19 (Supl 1): 11.
178. Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo De Liria C, Martínón JM, Fernández Pérez C. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr.* 2002; 56:5-9.
179. Bation LL, Dunkle LM, Habib FH. Septic arthritis in childhood. A 13-year review. *AJDC* 1987; 141: 898-900.
180. Peters TR, Burnbaugh DE, Lawton AR, Crowe JE Jr. Recurrent pneumococcal arthritis as the presenting manifestation of X-linked. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 1287-8.
181. Gorense MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1988; 81: 849-56.
182. Powderly WG, Stanley SL Jr, Medoff G. Pneumococcal endocarditis: Report of a series and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1986; 8: 786-91.
183. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernández-Viladrich P, Fernández-Guerrero ML, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 130-9.

184. DiNubile MJ, Albornoz MA, Sturnacher RJ, Van Uiter BL, Paluzzi SA, Bush LM, et al. Pneumococcal soft-tissue infections: possible association with conjunctive tissue diseases. *J Infect Dis.* 1991; 193: 897-900.
185. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
186. Macias MA, Mason EO Jr, Ocera HY, LaRocco MT. Comparison of E test with standard broth microdilution for determining antibiotic susceptibilities of penicillin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 430-2.
187. Bradley JS, Kaplan SL, Klugman KP, Leggiardo RJ. Consensus: management of infections in children caused by *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to penicillin. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 1037-41.
188. American Academy of Pediatrics. Therapy for children with masive pneumococcal infections. *Pediatrics.* 1997; 99: 89-99.
189. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med.* 1995; 333: 474-80.
190. Brook I. Reliability of the microbiology of spontaneously draining acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 571-3.
191. Dowell SF, Marcy SM, Philips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media: Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics.* 1998; 101: 165-71.
192. Paradise JL. Changing perspectives on otitis media: Diagnosis risk factors, management and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1998; 9: 39-41.
193. Roger G, Caries P, Pango B, Thien HV, Polonovski JM, Begue P, et al. Management of acute otitis media caused by resistant pneumococci in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 11: 631-8.
194. Klein JO. Clinical implications of antibiotic resistance for management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 1084-9.
195. Wald ER, Mason EO Jr, Bradley JS, Barson WJ, Kaplan SL. US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in children hospitals between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 34-9.
196. Canafax DM, Yuan Z, Chonmaitree T, Deka K, Russlie HQ, Giebink GS. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 149-56.

197. Dagan R, Abramson O, Leibovitz E, Greenberg D, Lang R, Goshen S, et al. Bacteriologic response to oral cephalosporins: Are established susceptibility breakpoints appropriate in the case of acute otitis media? *J Infect Dis.* 1997; 176: 1253-9.
198. Gehanno P, Nguyen L, Bany B, Deniennic M, Pichon F, Goehrs JM, et al. Eradication by ceftriaxone of *Streptococcus pneumoniae* isolates with increased resistance to penicillin in causes of acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 16-20.
199. Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 1040-5.
200. Thomson D, Oster G, McGarry LJ, Klein JO. Management of otitis among children in a large health insurance plan. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 239-44.
201. Chonmaitree T, Heikkinen T. Viruses and acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 571-3.
202. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 574-81.
203. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156: 1114-9.
204. Kozyrsky AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, et al. Treatment of acute otitis media with shortened course of antibiotics: A meta-analysis. *JAMA.* 1998; 279: 1736-42.
205. Hoberman A, Paradise JL, Coher R. Duration therapy for acute otitis media. Concise review. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 471-2.
206. Pichichiero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 929-37.
207. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Clinical Practice Guideline. *Pediatrics.* 2004; 113: 1451-65.
208. Wald E. Diagnosis and management of sinusitis in children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1998; 9: 4-11.
209. Ogle JW. Acute mastoiditis. En: Kaplan SL, ed. *Current Therapy in Pediatric Infectious Diseases.* 3. ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1993; p. 9-10.
210. Pineda V. Neumonía comunitaria grave en la población infantil. Implicaciones terapéuticas. En: Rello J, Vallés J, eds. *Infecciones graves: Implicaciones terapéuticas de la neumonía extrahospitalaria grave.* Barcelona: Edika Med, 1999; p. 97-113.

211. Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 811-38.
212. Asensio O, Blanco J, Moreno A, Pérez J, Salcedo A, Sanz L. Tratamiento de los derrames pleurales paraneumónicos. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 272-82.
213. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005; 352: 21-46.
214. Naraqui S, Kirkpatrick GP, Kabins S. Relapsing pneumococcal meningitis isolation of an organism with decreased susceptibility to penicillin G. *J Pediatr*. 1974; 85: 671-3.
215. Gartner JC, Michaels RH. Meningitis from a pneumococcus moderately resistant to penicillin. *JAMA*. 1979; 241: 1707-9.
216. Lapointe JR, Joncas JH. Meningitis in a Canadian infant due to pneumococcus resistant to penicillin and chloramphenicol. *J Pediatr*. 1983; 103: 580-2.
217. McCracken GH Jr, Nelson JD, Kaplan SL, Overtuff GD, Rodríguez WJ, Steele RW. Consensus report: antimicrobial therapy for bacterial meningitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 1987; 6: 501-5.
218. Fernández-Viladrich P, Gudiol F. Tratamiento actual de la meningitis neumocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1991; 9: 591-3.
219. Asensi F, Pérez-Tamarit D, Otero MC, Gallego M, Llanes S, Abadía C, et al. Imipenem-cilastatin therapy in a child with meningitis caused by a multiply resistant pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 895.
220. Alonso J, Madrigal V, García-Fuentes M. Recurrent meningitis from a multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* strain treated with erythromycin. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 254-5.
221. Bradley JS, Connor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 871-3.
222. Sloas MM, Banett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11: 662-6.
223. John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 188-93.

224. Catalán MJ, Fernández JM, Vázquez A, Varela de Seijas E, Suárez A, Bernaldo de Quirós JC. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant to *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 1994; 18: 766-9.
225. Flórez C, Silva G, Mertín E. Cefotaxime failure in pneumococcal meningitis caused by a susceptible isolate. Pediatr Infect Dis J. 1996; 15: 723-4.
226. Martín Fontelos P, Barreiro Casal G, Villota Anieta J, Pérez Jurado ML, García López M, Mellado Peña MJ, et al. Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefotaxima. An Esp Pediatr. 1996; 44: 395-6.
227. Michaus ML, Pérez L, De Pablos M, Lezaun MJ, López J. Fallo terapéutico con cefotaxima en dosis altas en meningitis neumocócica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1997; 15: 276-7.
228. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267-84.
229. Friedland IR, Shelton S, París M, Rinderknecht S, Ehrett S, Krisher K, et al. Dilemmas in diagnosis and management of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12: 196-200.
230. Bégué P, Olivier C, Astruc J, Bounillon A. Choix du traitement antibiotique initial pour la méningite à pneumocoque de l'enfant. Dilemmes en 1995. Arch Pédiatr. 1995; 10 (Suppl 1): S61-64.
231. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 1988-92.
232. Liñares J, Tubau F. Meningitis neumocócica y cefalosporinas de tercera generación. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1996; 14: 1-6.
233. Doit C, Barre J, Cohen R, Bonacorsi S, Bourrillon A, Bingen EH. Bactericidal activity against intermediately cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis treated with high doses of cefotaxime and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 2050-2.
234. Friedland IR, Klugman KP. Cerebrospinal fluid bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with meningitis treated with high-dosage cefotaxime. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 1888-91.
235. Bradley JS, Scheld WM. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. Clin Infect Dis. 1997; 24 (Suppl 2): S213-21.

236. París MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH Jr. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 1320-4.
237. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Martas A, Tubau F, Fernández A, Viladrich PF, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 2158-60.
238. Wald ER, Kaplan SL, Masan EO Jr, Sabo D, Ross L, Ardit M, et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics.* 1995; 95: 21-8.
239. Kanra GY, Ozen H, Secmeer G, Ceyhan M, Ecevit Z, Belgin E. Beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 490-4.
240. Bhatt SM, Cabellos C, Nadol JB Jr, Halpin C, Lauretano A, Xu WZ, et al. The impact of dexamethasone on hearing loss in experimental pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 93-6.
241. Kleiman MB, Weinberg GA, Reynolds JK, Allen SD. Meningitis with beta-lactam resistant *Streptococcus pneumoniae*: the need for early repeat lumbar puncture. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 782-4.
242. Wong WY, Overturf GD, Powards DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: Epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis and vaccination. *Clin Infect Dis.* 1992; 14: 1124-36.
243. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immunoglobulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991; 325: 73-80.
244. Weeks JC, Tierney MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1991; 325: 81-6.
245. Salleras L, Sánchez F, Prats G, Garau X. Vacuna antineumocócica 23-valente. En: Salleras Sanmartí L (ed). *Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones* (2a ed). Barcelona. Masson, 2003; p. 363-97.
246. Wright AE, Morgan WP, Colebrook L. Observations on prophylactic inoculation against pneumococcus infection, and on the results which have been achieved by it. *Lancet.* 1914; 1: 87-95.
247. Francis T Jr, Tillett WS. Cutaneous reactions in pneumonia. The development of antibodies following the intradermal injection of type-specific polysaccharide. *J Exp Med.* 1930; 52: 573-85.

248. Ekwurzel GM, Simmons JS, Dublin LI. Studies on immunizing substances in pneumococci. VIII Repmi on field tests to determine the prophylactic value of a pneumococcus antigen. Public Health Rep. 1938; 53: 1877-93.
249. McLeod CM, Hodges RG, Heidelberger M. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. J Exp Med. 1945; 82: 445-65.
250. Austrian R. Pneumococcal infection and pneumococcal vaccine. N Engl J Med. 1977; 297: 938-9.
251. Austrian R. Prevention of pneumococcal infection by immunization with capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: current status of polyvalent vaccines. J Infect Dis. 1977; 136 (Suppl 1): S38-42.
252. American Academy of Pediatrics. Committee Infectious Diseases. Recommended childhood immunization schedule United States, January-December 2001. Pediatrics. 2001; 107: 202-4.
253. Blanco A, Jiménez F, Asensi F, Bernaola E, de Juan Martín F, García J, et al. Por el Comité Asesor de Vacunas (CAV). Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003-04. An Esp Pediatr. 2003; 58: 1-5.
254. Decker MD, Edwards KM. Combinations vaccines: problems and promise. J Pediatr. 2000; 137: 291-5.
255. Rubin LG. Pneumococcal vaccine. Pediatr Clin North Am. 2000; 47: 269-85.
256. Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. Ann Intern Med. 1984; 101: 325-30.
257. Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. Am J Med. 1987; 83: 425-30.
258. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. Ann Intern Med. 1988; 108: 653-7.
259. 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: 1453-60.
260. Butler JC, Breinman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: An evaluation of current recommendations. JAMA. 1993; 270: 1826-31.
261. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case- control study. Arch Intern Med. 1995; 155: 2336-40.

262. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 2666-77.
263. Ortqvist A, Hedlund J, Burman LA, Elbel E, Hofer M, Leinonen M, et al. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle aged and elderly people. *Lancet.* 1998; 351: 399-403.
264. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiserler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1318-27.
265. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *J Infect Dis.* 1990; 161: 728-35.
266. Siber GR, Gorham C, Martín P, Corkery JC, Schiffman G. Antibody response to pre-treatment immunization and post-treatment boosting with bacterial polysaccharide vaccines in patients with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 467-75.
267. Ammann AJ, Addiego J, Wara DW, Lubin B, 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.
268. Nichol KL, Baken L, Vuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung diseases. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2437-42.
269. Salleras L, Domínguez A, Navas E, Prats G. Eficacia, efectividad y eficiencia de la vacunación antineumocócica en las personas de 65 años o mayores. *Vacunas.* 2000; 1: 75-9.
270. Lee HJ, Kang JH, Hemichsen J, Komadsen HB, Jang SH, Shin HY, et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. *Vaccine.* 1995; 13: 1533-8.
271. Furth SL, Neu AM, Case B, Lederma HM, Steinhoff M, Fivus B. Pneumococcal polysaccharide vaccine children with chronic renal disease: A prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr.* 1996; 128: 99-101.
272. Campins M, Rodrigo MJ, Callís L, Pinart N, Cruz MJ, de Gracia J, et al. Inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos en niños con enfermedad renal crónica. *An Esp Pediatr.* 2000; 52: 220-4.
273. Ruiz Contreras J. Vacunas neumocócicas: ¿una solución a diferentes problemas? *An Esp Pediatr.* 2000; 52: 207-11.

274. Salleras L, Domínguez A, Navarro JA. Vacuna antineumocócica conjugada. En: Sallieras Sanmartín L (ed). Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones (2a ed). Barcelona, Masson, 2003: 399-420.
275. Anderson EL, Kenedy DJ, Geldmacher KM, Donnelly J, Mendelman PM. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Pediatr*. 1996; 128: 649-53.
276. Ahman H, Kayhty H, Tamminen P, Vuorela A, Malinoski F, Eskola J. Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine PncCRM is well-tolerated and able to induce antibody response in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 135-9.
277. Dagan R, Melamed R, Muallen M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis*. 1996; 174: 1271-8.
278. Black S, Shinefield H. Issues and challenges: pneumococcal vaccination pediatrics. *Pediatr Ann*. 1997; 26: 355-60.
279. Dagan R, Melamed R, Zamir O, Leroy O. Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccines containing 6B, 14, 19F and 23F polysaccharides conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid in young infants and their boosterability by native polysaccharide antigens. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 1053-9.
280. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1341-8.
281. Obaro SK, Adegbola RA, Chang I, Banya WA, Jaffar S, Mc Adam KW, et al. Safety and immunogenicity of a nonavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM 197 administered simultaneously but in a separate syringe with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines in Gambian infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 463-9.
282. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC, Sacerdote DM, et al. Response to heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 685-91.
283. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reinsinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States Infants. *Pediatrics*. 1998; 101: 604-11.
284. Ahman H, Kayhty H, Lehtonene H, Leroy O, Froeschle J, Eskola J. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine is immunogenic in early infancy and able to induce immunologic memory. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 211-6.

285. Daum RS. Pneumococcal vaccines for children: an update. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 823-4.
286. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM 197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 757- 63.
287. Anttila M, Eskola J, Ahman H, Kayhty H. Differences in the avidity of antibodies evoked by four different pneumococcal conjugate vaccines in early childhood. *Vaccine.* 1999; 17: 1970-7.
288. Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine. FDA. [Consultado en junio 2017]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm137038.pdf>
289. Obaro SK, Enwere GC, Deloria M, Jaffar S, Goldblatt D, Brainsby K, et al. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine in combination with diphtheria, tetanus toxoid, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 940-7.
290. Whitney CG, Pickering LK. The potential of pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 961-70.
291. Advice of the French Superior Council on Public Health (section on transmissible diseases) relative to vaccination by heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (Prennar). Meeting of March 8, 2002. *Arch Pediatr.* 2002; 9: 862-4.
292. Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children?. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 18-21.
293. Pelton SI, Klein JO. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics.* 2002; 110: 805-14.
294. Fraser D, Givon-Lavi N, Bilenko N, Dagan R. A decade (1989-1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: implications for vaccine choice. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 421-7.
295. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1737-46.
296. Lin PL, Michaels MG, Janosky J, Ortenso M, Wald ER, Mason EO Jr. Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2003; 111: 896-9.

297. Kim NH, Lee J, Lee SJ, Lee H, Kim KH, Park SE, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM-197) protein conjugate; Prevnar in Korean infants: Differences that are found in Asian children. *Vaccine* 2007; 25: 7858-65.
298. Esposito S, Pagni L, Bosis S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2005; 23: 1703-8.
299. Kayhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 108-14.
300. Goldblatt D, Southerne J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J, et al. Immunogenicity and boosting after a reduce number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 312-9.
301. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:10-6.
302. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Eeatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* 2003; 362: 355-61.
303. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1455-63.
304. Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 524-32.
305. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski S, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 21-9.
306. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Sevent valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: Changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *S. pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 1015-22.
307. Messina MC. Impact of PCV7 on serotype distributions and antibiotic resistance in IPD in children, Dalias, Texas from 1999-2003. 44th ICAAC. 2004; abstract G-527.
308. Editorial. The decline in invasive pneumococcal disease. *Pediatrics*. 2004; 113: 617-18.
309. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 Children's Hospitals in the United

- States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004; 113: 443-9.
310. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for PID after use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Kaiser Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 485-9.
311. Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, Bell LM, Shaw KN. Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia. *Pediatrics*. 2001; 108: E23.
312. Stoll ML, Rubín LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 671-5.
313. Hertz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3 to 36 month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 293-300.
314. Gabriel ME, Aiuto L, Kohn N, Barone SR. Management of febrile children in the conjugate pneumococcal vaccine era. *Clin Pediatr*. 2004; 43: 75-82.
315. Colmenares JP, Craig AS, Chu PS, Schaffner W. Emergency department evaluation of febrile children after the introduction of Prevnar. *Tenn Med*. 2005; 98: 184-6.
316. Centers for Disease Control and Prevention. Impact of PCV7 on serotype distribution and direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003. *MMWR*. 2005; 54: 893-7.
317. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006; 295: 1668-74.
318. Musher DM. Pneumococcal vaccine-direct and indirect ("herd") effects. *N Eng J Med*. 2006; 354: 1522-4.
319. Fry AM, Zell ER, Schuchat A, Butler JC, Whitney CG. Comparing potential benefits of new pneumococcal vaccines with the current polysaccharide vaccine in the elderly. *Vaccine*. 2002; 21: 303-11.
320. Väkeväinen M, Eklund E, Eskola J, Kayhty H. Cross-reactivity of antibodies to type 6B and 6A polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*, evoked by pneumococcal conjugate vaccines in infants. *J Infect Dis* 2001; 184: 789-93.

321. Yu X, Gray B, Chang S, Ward JI, Edwards KM, Nahm MH. Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants. *J Infect Dis* 1999; 180: 1569-76.
322. Jakobsen H, Sigurdsson VD, Sugurdardottir S, Schulz D, Jonsdottir I. Pneumococcal serotype 19F conjugate vaccine induces cross-protective immunity to serotype 19A in a murine pneumococcal pneumonia model. *Infect Immun*. 2003; 71:2956-9.
323. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, Active Bacterial Core Surveillance Team. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis* 2005; 192: 1988-95.
324. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Saly J, Korgenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of non vaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 21-9.
325. Steenhoff A, Shamir S, Ratner A, Patil S, McGowan K. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 907-14.
326. González B, Hulten K, Lamberth L, Kaplan SH, Mason E and the Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: and increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 301-5.
327. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2007; 297: 1784-92.
328. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United states, 1998-2003. *MMWR*. 2005; 54: 893-7.
329. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 2006; 144: 1-9.
330. McBean AM, Park YT, Caldwell D, Yu X. Declining invasive pneumococcal disease in the U.S. elderly. *Vaccine*. 2005; 23: 3641-5.
331. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005; 294: 2043-51.

332. Fletcher M, Leeming J, Catwright, Finn A. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 559-60.
333. Byington CI, Spencer LY, Johnson TA, Pavía AT, Allen D, Mason EO, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 434-40.
334. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 499-504.
335. Schultz KD, Fan LL, Pinsky J, Ochoa L, Smith EO, Kaplan SI, et al. The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics.* 2004; 113: 1735-40.
336. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Claark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcomes of empyema in children in the north east of England. *Thorax.* 2004; 59: 522-5.
337. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavía A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 250-4.
338. Gupta R, Crowley S. Increasing paediatric empyema admissions. *Thorax.* 2006; 61: 179-80.
339. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, Bronsdon M, Weatherholtz R, Reid R, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis* 2007; 196: 1211-20.
340. Millar EV, O'Brien KL, Watt JP, Bronsdon MA, Dallas J, Whitney CG, et al. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 8-15.
341. Mintegi S, Benito J, Gonzalez M, Astobiza E, Sanchez J, Santiago M, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine in the management of highly febrile children aged 6 to 24 months in an emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2006; 22: 566-9.
342. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet.* 2003; 361: 2189-95.
343. Jacobs MR. Prevention of otitis media: role of pneumococcal conjugate vaccines in reducing incidence and antibiotic resistance. *J Pediatr.* 2002; 141: 287-93.
344. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccination for cochlear implants recipients. *MMWR.* 2002; 51: 931.

345. Hendley JO. Clinical practice. Otitis media. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1169-74.
346. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 732-8.
347. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 810-5.
348. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 779-81.
349. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 1139-46.
350. Dagan R, Barkai G, Leibovitz E, Dreifuss E, Greenberg D. Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance?: The pneumococcus paradigm. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 981-6.
351. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Aarbogast PG, Halasa NB, Mitchel E, et al. Elimination of racial differences in invasive pneumococcal disease in young children after introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 726-31.
352. Hennessy TW, Singleton R, Bulkow LR, Bruden DL, Hurlburt DA, Parks D, et al. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease, antimicrobial resistance and colonization in Alaska Natives: progress towards elimination of a health disparity. *Vaccine* 2005; 23: 5464-73.
353. Mahon B, Hsu K, Karumuri S, Kaplan Sh, Mason E, Pelton S. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine*. 2006; 24: 2514-20.
354. Darling N, Santibanez T, Santoli J. National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months, United States, 2004. *MMWR*. 2005; 54: 717-21.
355. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. Evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 494-501.
356. European Medicines Agency (EMA). Prevenar 13 pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) Procedure No.: EMEA/H/C/001104/II/0028. [Consultado:

- febrero 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf)
357. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultado: febrero 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html?multiple=prevenar+13>.
358. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanguet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 1012-20.
359. Muñoz-Almagro C, Esteva C, Fernández de Sevilla M, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect* 2009; 59: 75-82.
360. World Health Organization. Recommendations for the Production and Control of Pneumococcal Vaccines. WHO Expert Committee on biological Standardization 45 report Ginebra Annex 2. WHO Technical Report Series WHO 2005 N° 927, 64-98.
361. Lockhart SP, Hackell JG, Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines: Emerging clinical information and its implications. *Expert Rev Vaccines.* 2006; 5: 553-64.
362. Kieninger DM, Keuper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination in Germany. *Vaccine.* 2010; 28: 4192-203.
363. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17: 1017-26.
364. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, Juergens C, Laudat F, Emini EA, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine* 2013; 31(45): 5289-95.
365. Díez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine in healthy infants receiving routine vaccinations in Spain. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium.
366. Hughes JY, Snape MD, Klinger CL, et al. Immunogenicity of booster doses of 13-valent pneumococcal conjugated and Hib/MenC vaccines given at 12 months of age in the UK. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium.

367. Martínón-Torres F, Giménez-Sánchez F, Gurtman A, Bernaola E, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine in healthy infants receiving routine vaccinations in Spain. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium.
368. Klinger CL, Snape TJ, Layton H, et al. Immunogenicity of DTPa-IPV-Hib and MenC vaccines in the UK when administered with a 13-valent pneumococcal conjugated vaccine. Presented at the 48th Annual ICAAC/IDSA October 25-28, 2008, Washington DC.
369. Grimprel E, Laudat F, Baker SA, et al. Immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugated vaccine given with routine paediatric vaccination to healthy children in France. Presented at the 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease (ESPID), June 9-13, 2009, Brussels, Belgium.
370. US Food and Drug (FDA). Prevnar 13. [Consultado: febrero 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM574852.pdf>
371. Tseng HF, Sy, LS, Liu IL, Qian L, Marcy SM, Weintraub E, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine*. 2013; 31: 2578-83.
372. Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA, PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010; 125: 866-75.

Anexo

Epidemiologic impact of blood culture practices and antibiotic consumption on pneumococcal bacteraemia in children

A. Pérez · M. Herranz · M. Segura · E. Padilla · F. Gil ·
G. Durán · F. Ferres · A. Esteve · D. Blanquer ·
E. Bernaola

Received: 11 September 2007 / Accepted: 18 February 2008 / Published online: 18 March 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract This study examined the roles of two different diagnostic approaches to children with fever of unknown origin in determining the patterns of pneumococcal bacteraemia in two Spanish regions by comparing their main epidemiologic characteristics. Whereas a blood culture is routinely obtained in this setting in Navarre, this is not generally the case in Majorca. Additionally, the potential role of antibiotic consumption in each region was also analysed. Cumulative incidences in children under the age of 14 years were 26.6 per 100,000 child-years in Navarre (121.1 in children <2 years of age) and 7.3 per 100,000

child-years in Majorca (33.3 in children <2 years of age). In contrast, the incidences per 1,000 blood cultures were similar in both regions. The relative risks of occult bacteraemia, bacteraemic pneumonia and meningitis among the children of Navarre compared to Majorcan children were 11.8, 2.6 and 0.8, respectively. The risk for less virulent (vaccine serotypes plus 6A, 19A and 23A) and for more virulent serotypes (1 and 7) was 4.9 and 3.1 times higher in Navarre, respectively. The number of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) doses administered between 2003 and 2004 were also higher in Navarre. Conversely, antibiotic

A. Pérez (✉)
Paediatric Department, Fundación Hospital Manacor,
Ctra. Manacor-Alcudia,
07500 Manacor, Islas Baleares, Spain
e-mail: arperez@hospitalmanacor.org

M. Herranz · E. Bernaola
Paediatric Infectious Diseases Unit, Hospital Virgen del Camino,
Irunlarrea, 7,
31007 Pamplona, Spain

M. Segura
Clinical Microbiology Laboratory, Hospital Son Dureta,
Andrea Doria, 55,
Palma 07014 Islas Baleares, Spain

E. Padilla
Clinical Microbiology Laboratory, Fundación Hospital Manacor,
Ctra. Manacor-Alcudia,
07500 Manacor, Islas Baleares, Spain

F. Gil
Paediatric Department,
Hospital Virgen del Camino,
Irunlarrea, 7,
31007 Pamplona, Spain

G. Durán
Paediatric Department, Hospital García Orcoyen,
Santa Soria, 22,
31200 Estella, Spain

F. Ferres
Paediatric Department, Hospital Son Dureta,
Andrea Doria, 55,
07014 Palma, Mallorca, Spain

A. Esteve
Centre for Epidemiological Studies on HIV/AIDS in Catalonia,
Hospital Germans Trias i Pujol,
Ctra. del Canyet,
08916 Badalona, Barcelona, Spain

D. Blanquer
Internal Medicine Department, Fundación Hospital Manacor,
Ctra. Manacor-Alcudia,
07500 Manacor, Islas Baleares, Spain

resistance and paediatric prescriptions for broad-spectrum antibiotics were greater in Majorca. Although the most salient differences between both regions, including the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in Navarre, appeared to be confounded by the higher frequency of blood cultures taken there, certain differences in serotype composition may be explained by the higher antibiotic consumption in Majorca.

Introduction

The recent advent of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has generated substantial interest in the epidemiologic study of invasive pneumococcal disease (IPD) in children. In this context, data collected from Western Europe and North America have highlighted lower IPD and occult bacteraemia (OB) incidences, and lower serotype coverage by PCV7 among European children [1–2].

It has been hypothesised that these differences are mostly linked to the less extensive practice of taking blood cultures from well-appearing children aged 3 to 36 months with high fever of unknown origin (FUO) at risk for OB on our continent [1–2].

Recently, notable regional disparities in IPD rates have also been observed in Spain [3]. For example, in 2003, the annual incidence in children under 2 years of age in the region of Navarre was reported to be 180 per 100,000 child-years, compared to 53 per 100,000 child-years on the island of Majorca. It must be pointed out that almost all of the IPD cases in these regions are diagnosed in the Emergency Rooms of four hospitals, where two different assessment criteria are applied in this scenario.

The purpose of this study was to evaluate the influence of these approaches on the epidemiological profile of pneumococcal bacteraemia in both regions. In addition, since there are extensive geographic variations in the overuse of antibiotics and the antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Spain [4–5], we also sought to determine whether these factors had an influence on the epidemiologic profile in these regions.

Material and methods

Setting and study design

This study was conducted in two Spanish regions. One of these was Majorca, the largest of the Balearic Islands, located in the Western Mediterranean. Majorca has a population of 758,822, with a paediatric population younger than 15 years of age of 107,121. The population of our island comprises approximately 75% of the total

population of the archipelago. Approximately 30% of Majorca's population is covered by private health insurance and they tend to use alternately the health resources of private and public sectors. The other region was Navarre, an autonomous community in the northeast of Spain with an estimated population of 584,734, including a paediatric population of 76,048. In this region, primary and hospital care are provided entirely by the public sector.

Both of these regions have standards of living that are ranked among the highest in the country, with a gross domestic product greater than the mean level of the European Union.

The participating hospitals were as follows: Hospital Son Dureta in Palma, Majorca and Hospital Virgen del Camino in Pamplona, Navarre, both teaching tertiary hospitals, and the main referral centres of these provinces. The former is a 774-bed hospital with 42 paediatric beds and specialised units, including Paediatric Surgery, Haematology/Oncology, Neonatal and Paediatric Intensive Care. The latter is a 584-bed hospital with 49 paediatric beds and the same specialised units as Hospital Son Dureta. Majorca's Fundación Hospital Manacor, with 200 beds, and Hospital García Orcoyen de Estella in Navarre, with 92 beds, are two urban county hospitals associated with the previously mentioned institutions. Their general paediatric wards have 12 and 6 beds, respectively.

Almost the whole population of Navarre is served by both hospitals. On the other hand, although the hospitals of Majorca belong to the public sector, they normally admit all patients with suspected invasive infections from private clinics or private paediatric offices. Therefore, more than 95% of the IPD cases of both regions are identified in the four hospitals.

A case was defined as a child between 3 months and 14 years of age, without underlying illness, with a positive blood culture for *Streptococcus pneumoniae* in the emergency rooms of these centres between 1st January 2000 and 31st December 31 2004. Patients were retrospectively recruited using laboratory reports. Subsequently, clinical records were reviewed for age, PCV7 immunisation, source of bacteraemia and outcome.

Approaches and clinical definitions

While children with serious focal bacterial infections and those with FUO who appear to be ill receive a complete sepsis workup in all four hospitals, the approach to healthy and well-appearing children aged 3 to 36 months with a rectal temperature $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ and no apparent source of infection differs greatly in the two regions. Whereas the white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), urinalysis, and blood and urine cultures are routinely taken in the hospitals of Navarre, in Majorca, these patients are

managed with no laboratory testing at the initial visit, with the exception of a urinalysis and a urine culture. On the other hand, the standard practice in children with lobar pneumonia in all four hospitals is to obtain the WBC, CRP and blood culture, irrespective of their clinical appearance, before intravenous or oral antibiotics are prescribed.

OB was defined as pneumococcal bacteraemia in febrile children aged 3 to 36 months without any apparent source of infection (acute otitis media was not considered as a proven focus) and who otherwise appeared to be well or minimally ill. The diagnosis of bacteraemic pneumonia was based on the combination of a positive blood culture by *S. pneumoniae* and a lobar consolidation or pleural effusion on chest radiographs. Finally, we defined meningitis as a pneumococcal bacteraemia associated with a clinical picture compatible with this entity plus an increased number of neutrophils and protein, and a decreased glucose concentration on cerebrospinal fluid analysis.

Microbiology

Only positive blood cultures for *S. pneumoniae* were recorded. A single venous blood sample was inoculated in the paediatric bottle of the BACTEC automated blood culture system (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) at the four hospitals. Serotyping was performed at the Laboratorio de Referencia de Neumococos (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain) by Quellung reaction and/or dot blot assay (Statens Seruminstitut, Copenhagen, Denmark). The cumulative incidences of the ten most frequent serotypes recovered in each region were individually compared. Furthermore, to analyse the serotype distribution in relation to clinical presentation, serotypes were segregated into two groups. PCV7 serotypes plus serotypes 6A, 19A and 23A were clustered into the group of less virulent serotypes (LVS), while the group of more virulent serotypes (MVS) was composed of serotypes 1 and 7. Also, the incidences of bacteraemia cases in Navarre caused by serotypes 6A and 19A and those caused by serotypes 1 and 7, before (between 1st January 1997 and 30th June 2001) and after (between 1st July 2001 and 31st December 2004) the licensure of PCV7 in Spain, were compared. The minimum inhibitory concentration (MIC) for penicillin and erythromycin was determined by the agar dilution method and interpreted according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints [6].

Vaccination rates

PCV7 was licensed in our country in June 2001. The Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics has recommended the use of PCV7 in healthy children under 2 years of age and in older children

attending day-care centres and with other IPD risk factors [7]. The Committee recommends a primary series of three injections at 2, 4 and 6 months, followed by a booster dose during the second year of life. Although the vaccine is publicly funded for children with predisposing conditions in all Spanish regions, to date, it has only been financed for healthy children by the Public Health Department of Madrid.

A fraction of the immunised children under 2 years of age in 2002 and 2003 was calculated by taking the number of Prevenar® (Wyeth Lederle Vaccines, Madison, NJ) units sold and dividing it by three. In this case, the denominator value used was the population of children younger than this age reported by the National Statistics System (NSS) that year for these regions. Data for 2004 were not available due to vaccine shortage in Spain that year.

Antibiotic consumption

Annual antibiotic consumption data between 2002 and 2004 were obtained from Intercontinental Marketing Services Health S.A. (IMS Health S.A.). Only prescriptions for amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, oral cephalosporins, clarithromycin and azithromycin were analysed, as they are the main oral antibiotics used in the treatment of the most frequent community-acquired infections in children. Antibiotic consumption was estimated in paediatric prescriptions per 1,000 inhabitants below the age of 14 years.

Statistical analysis

Cumulative incidences were computed as the ratio of incident cases to the at-risk population at the beginning of the observation period. For the denominator of the cumulative incidence, the annual population of children under 14 years old of Navarre and Majorca reported by the NSS from 2000 to 2004 was considered. Ninety-five percent confidence intervals (95% CI) of the cumulative incidences were calculated. The relative risk (RR) and its 95% CI were reported to compare the risk of bacteraemia, clinical syndromes and serotypes for the populations of Navarre and Majorca. The chi-square test with continuity correction was used to compare antibiotic resistance between the population groups.

Results

Incidences

Over the study period, in which the annual population and the annual number of paediatric emergency visits remained relatively stable in both regions, 14,492 paediatric blood

cultures were collected from 208,558 children examined in the emergency rooms in Navarre, while 5,219 were collected from 143,572 children in Majorcan hospitals (RR: 1.9; 95% CI: 1.85–1.97). There were 95 episodes of pneumococcal bacteraemia in Navarre and 37 in Majorca. The mean age was 2.3 years in Navarre (age range: 4 months to 13 years) and 2.1 years in Majorca (age range: 3 months to 9 years). The incidences were 26.6 per 100,000 child-years in Navarre and 7.3 per 100,000 child-years in Majorca (RR: 3.7; 95% CI: 2.5–5.4). Among those below the age of 2 years, the incidences were 121.1 and 33.3 per 100,000 child-years for the two hospitals in Navarre and Majorca, respectively (RR: 3.8; 95% CI: 2.3–6.1). In contrast, the incidences per 1,000 blood cultures were 6.6 and 7.1, respectively (RR: 0.9; 95% CI: 0.6–1.4). The annual number of blood cultures taken and the bacteraemia incidences in each region are presented in Table 1.

Clinical presentation

Data on the source of bacteraemia are limited to OB, pneumonia and meningitis (Tables 2 and 3). OB was the most frequent presentation in the region of Navarre, where this entity was detected in nearly 50% of the patients. Once the diagnosis of OB was made, all of the patients were treated with antibiotics and no complications were seen during the follow up in both regions. Pneumonia was the most common focus in Majorca, where it represented 54% of cases, compared to 38% in Navarre. However, in absolute terms, the incidence of bacteraemic pneumonia in Navarre, which is not a mild manifestation of IPD, was more than double that seen in Majorca. Among the patients with bacteraemic pneumonia of both regions, the percentages of cases complicated with pleural effusion or empyaema, and the number of admissions did not differ (39 and 90%, respectively). Likewise, meningitis incidences were virtually the same in both regions.

Three Majorcan patients died (case fatality rate of 7.9%); two died of meningitis and one of sepsis. Conversely, no deaths were reported in Navarre.

Serotype distribution

Ninety-three percent of the strains in Navarre and 73% in Majorca were available for serotyping. The relative risks for the ten most frequent serotypes isolated are shown in Table 2. When the serotypes were categorised according to clinical presentation (Table 3), it can be noticed that LVS were responsible for the major proportion of OB cases in Navarre (76% of cases in which the serotype was available). In contrast, MVS were mostly associated with more severe presentations in the patients of both regions, especially bacteraemic pneumonia. The incidence of serotypes 6A and 19A in Navarre increased significantly from 0.6 in the pre-vaccine period to 6.9 per 100,000 child-years in the post-vaccine period (RR: 11.5; 95% CI: 2.7–49.6). Indeed, serotype 19A had never been isolated in this region until the introduction of PCV7. The incidences of serotypes 1 and 7 in Navarre in the pre- and post-vaccine periods were 2.4 and 3.1 per 100,000 child-years, respectively (RR: 1.3; 95% CI: 0.5–3.3).

Antibiotic resistance

The overall proportion of pneumococcal bacteraemia cases caused by penicillin-nonsusceptible organisms was much higher among Majorcan children when compared to their counterparts in Navarre (54.3% vs. 32.6%; $P=0.043$). In addition, erythromycin resistance was also greater among Majorcan isolates (45.7% vs. 30.3%; $P=0.159$), although this regional difference was not statistically significant.

Immunisation rates and antibiotic consumption

The absolute number of PCV7 doses sold in 2002 and 2003 were 6,860 and 9,100 in Navarre, and 5,037 and 9,800 in Majorca. The percentages of children under the age of 2 assumed to be immunised with PCV7 at the end of these years were 22 and 27% in Navarre, and 10 and 17% in Majorca. There were 11 cases of pneumococcal bacteraemia registered in PCV7- immunised children in Navarre.

Table 1 Annual trends in blood cultures and bacteraemia incidences in Navarre and Majorca

	Navarre			Mallorca		
	BCT	BBT	PBI	BCT	BBT	PBI
2000	1,992	4.5 (2.1–8.6)	56.6 (18.3–132.1)	809	6.2 (2–14.4)	26.6 (5.5–77.8)
2001	3,692	6.8 (4.4–10.0)	169.4 (96.7–275.1)	878	6.8 (2.5–14.9)	33.2 (9–84.9)
2002	1,987	6 (3.1–10.6)	67.6 (27.1–139.3)	964	2.1 (0.3–7.5)	7.2 (0.2–39.9)
2003	3,101	7.7 (5–11.5)	153.2 (89.1–245.4)	1,168	11.1 (5.9–19)	46.1 (18.5–94.9)
2004	3,720	6.7 (4.4–10)	148.6 (86.5–238)	1,400	7.9 (3.9–14.1)	44.9 (18.1–92.6)

BCT=blood cultures taken per year; BBT=bacteraemia incidence/1,000 blood culture-years; PBI=pneumococcal bacteraemia incidence/100,000 child-years under the age of 2

Table 2 Annual incidences/100,000 child-years of occult bacteraemia calculated for children aged 3 to 36 months and of bacteraemic pneumonia and meningitis calculated for children aged 3 months to 14 years

	Navarre				Majorca				RR ^a (95% CI)			
	Incidences (95% CI)				Incidences (95% CI)							
	Occult bacteraemia	Bacteraemic pneumonia	Meningitis	Occult bacteraemia	Occult bacteraemia	Bacteraemic pneumonia	Meningitis	Bacteraemic pneumonia	Occult bacteraemia	Bacteraemic pneumonia	Meningitis	Occult bacteraemia
2000	29.6 (8.1–75.9)	1.5 (0–8.3)	0	11.4 (1.4–41.1)	2.1 (0.3–7.5)	1 (0–5.8)	0.7 (0–7.9)	2.6 (0.5–14.2)	–	–	–	
2001	76.7 (38.3–137.3)	17.5 (9.1–30.6)	1.5 (0–8.1)	5.3 (0.1–29.3)	3.1 (0.6–8.9)	1 (0–5.7)	5.7 (1.6–20.3)	14.3 (1.9–111)	5.7 (1.6–20.3)	1.4 (0–22.3)	1.4 (0–22.3)	
2002	26.1 (7.1–66.9)	8.4 (3.1–18.3)	0	0	2 (0.2–7.1)	0	4.3 (0.9–21.3)	–	4.3 (0.9–21.3)	–	–	
2003	66.7 (33.3–119.4)	9.5 (3.8–19.5)	2.7 (0.3–9.8)	8.8 (1.1–31.8)	4.7 (1.5–11.1)	2.8 (0.6–8.3)	2 (0.6–6.3)	7.6 (1.7–34.2)	2 (0.6–6.3)	1 (0.2–5.7)	1 (0.2–5.7)	
2004	81.1 (44.3–136.1)	13.2 (6.3–24.2)	1.3 (0–7.3)	0	7.5 (3.2–14.7)	1.9 (0.2–6.8)	1.8 (0.7–4.5)	–	1.8 (0.7–4.5)	0.7 (0–7.8)	0.7 (0–7.8)	
2000–2004	57.2 (47.6–76.8)	10.1 (7.1–14)	1.1 (0.3–2.9)	4.9 (1.6–11.3)	3.9 (2.4–6.1)	1.4 (0.6–2.8)	2.6 (1.5–4.4)	11.8 (4.7–29.7)	2.6 (1.5–4.4)	0.8 (0.2–2.8)	0.8 (0.2–2.8)	

^a Navarran children vs. Majorcan children

Out of the 11, 9 were fully immunised. All the episodes were caused by non-vaccine serotypes. None of the sample patients in Majorca had received the PCV7. Regional data on antibiotic consumption are depicted in Table 4.

Discussion

Our results suggest that the main epidemiologic differences between these regions were apparent and were confounded by the higher number of blood cultures collected in Navarre, especially from children with FUO. This suggestion could be supported by a number of facts. First, whereas the incidences in children under the age of 14 years varied more than 3-fold, the incidences per 1,000 blood cultures were similar in both regions. The second reason could be the sharply greater incidence of OB in Navarre compared to Majorca. Third, virtually no differences at all were seen in meningitis incidences, suggesting that blood cultures were drawn from the sickest children at similar rates in both regions [2]. Fourth, although LVS were the most common isolates recovered in both areas, the absolute burden of each was far higher in Navarre. This is not surprising, bearing in mind that these serotypes have been found to be involved in the vast majority of OB cases [8–9]. In addition, even the emergence of serotypes 6A and 19A during the post-vaccine period in Navarre is likely to be at least partially explained by temporal variations in blood culturing rates. For example, the cumulative incidence of IPD in children under 2 years of age in the 1998–2001 period in this region, registered in a previous study [10], was ~1.6-fold lower compared to that reported here in the 2003–2004 period. Interestingly, this was accompanied by a ~5-fold increase in the annual number of blood cultures taken there from 1999 to 2004 (data not shown). Finally, it is worth noting that temporal fluctuations in blood culturing rates also exerted a confounding influence on the vaccine effectiveness in Navarre. For example, it is particularly noteworthy to see the 2002–2003 period, in which, despite the 25% rise in the number of vaccine doses administered, the incidences of pneumococcal bacteraemia in children under 2 years of age and OB increased more than 2-fold, coinciding with a ~1.6-fold rise in the number of blood cultures processed in this region.

With regard to bacteraemic pneumonia, it is possible that there were no significant differences in blood culture practices among the four hospitals, because patients with bacteraemic pneumonia of both cohorts largely required hospitalisation and showed the same percentages of complications, suggesting that the threshold of disease severity considered to be necessary for ordering a blood culture in patients with lobar pneumonia were similar in all four hospitals. However, based on the differences in

Table 3 Regional comparison of serotype incidences per 100,000 child-years

	Navarre Incidence	Majorca Incidence	RR (95% CI)
Ten most prevalent serotypes			
19F	4.2 (2.4–6.9)	0.4 (0–1.4)	10.7 (2.7–46.8)
19A	3.9 (2.1–6.6)	0	–
14	3.1 (1.5–5.5)	2.2 (1.1–3.9)	1.4 (0.6–3.3)
1	2.5 (1.2–4.8)	0.8 (0.2–2)	3.2 (1–10.4)
6A	2.2 (1–4.4)	0.4 (0–1.4)	5.7 (1.2–26.9)
18C	1.7 (0.6–3.7)	0.2 (0–1.1)	8.6 (1–71.1)
3	1.4 (0.5–3.3)	0	–
6B	1.1 (0.3–2.9)	0.4 (0–1.4)	2.9 (0.5–15.6)
23F	1.1 (0.3–2.9)	0.2 (0–1.1)	5.7 (0.6–51)
15C	0.8 (0.2–2.5)	0	–
Less vs. more virulent serotypes			
Less virulent serotypes	18.2 (14.1–23.2)	3.7 (2.3–5.8)	4.9 (2.9–8.1)
More virulent serotypes	3.1 (1.5–5.5)	1 (0.8–3.4)	3.1 (1.1–9)
Serotypes categorised according to disease			
Less virulent serotypes			
Occult bacteraemia	41.6 (28.4–58.7)	1.9 (0.2–7)	21.4 (5.1–89.4)
Bacteraemic pneumonia	5.9 (3.6–9)	2.2 (1.1–3.9)	2.7 (1.3–5.7)
Meningitis	0.8 (0.2–2.5)	0.8 (0.2–2)	1.1 (0.2–4.8)
More virulent serotypes			
Occult bacteraemia	1.3 (0–7.3)	0	–
Bacteraemic pneumonia	2.5 (1.2–4.8)	0.8 (0.2–2)	3.2 (1–10.4)
Meningitis	0	0.2 (0–1.1)	–

regional antibiotic use and antibiotic resistance shown in the present study, it could be speculated that a higher number of children with pneumonia in Majorca may have been treated with antibiotics in private paediatric offices where blood cultures are not performed. Furthermore, it is worth mentioning that febrile children with or without a clear focus of infection are often managed without blood testing in hospital emergency departments of the private sector on our island, due to budget- and logistic-related constraints. Consequently, it is also likely that the actual incidence of bacteraemic pneumonia in Majorca may have been underestimated, due to insufficient blood culture sampling rates.

Nevertheless, it is unlikely that one of most the striking differences between the populations, the higher incidence

of MVS reported in Navarre, was associated with the regional differences in blood culture rates because these serotypes have seldom been reported to cause OB, but, rather, cause more severe focal infections [1–2, 11]. On the other hand, this dissimilarity does not seem to be explained by an increased incidence of bacteraemia cases caused by these serotypes after the introduction of PCV7, because their small increase in the post-licensure period in this region was not statistically significant. However, the fact that the burden of pneumococcal bacteraemia caused by serotypes that are still susceptible to a wide range of antibiotics, such as 1, 3, 7 and 18C [2, 11], was significantly higher in Navarre points to the possibility that this difference appears to be more related to the lower ecological impact on serotype populations exerted by the

Table 4 Community antimicrobial consumption in Navarre and Majorca

Antibiotics	Navarre		Majorca			
	Prescriptions/1,000 inhabitants <14 years of age					
	2002	2003	2004	2002	2003	2004
Amoxicillin	376	358	385	383	363	365
Amoxicillin/clavulanate	370	366	356	387	400	428
Oral cephalosporins	277	268	240	420	412	347
Clarithromycin	97	82	70	145	140	111
Azithromycin	225	208	169	241	230	206

more limited use of antibiotics in this region in comparison with Majorca. This is even more relevant when considering the higher levels of exposure to antibiotics with a powerful selective activity, such as broad-spectrum penicillins, oral cephalosporins and long-acting macrolides, in our region [12].

Our study has several weaknesses. (1) Its retrospective design. (2) The specific number of blood cultures taken from children aged 3 to 36 months with FUO was not measured. (3) We were unable to control the variable adherence of our clinicians to these diagnostic strategies, especially in the hospitals in Navarre, which is illustrated by the large difference in the bacteraemia incidences and blood cultures taken in this territory from one year to the next. (4) In Spain, there is no accurate data available on vaccination rates with PCV7. As such, the rates are not monitored by the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs because IPD is not a disease of compulsory declaration. Therefore, the vaccine uptake in both regions was roughly estimated under the hypothetical assumption that children vaccinated during their first two years of life would have received three injections.

The management of children with FUO has been long debated over the last few decades. In fact, whether infants and toddlers who are highly febrile, though otherwise appear to be well, with no focal source of infection, need blood testing or can be managed by only relying on clinical judgement is still a subject of controversy. Although these viewpoints seem to be unreconciled, we believe that, despite the limitations set forth above, they have played a major role in defining the epidemiologic profile of paediatric pneumococcal bacteraemia in these populations. In Navarre, the profile is comparable to that found in the United States [13], where many experts recommend obtaining blood cultures from well-appearing children with FUO. Such an approach is supported by studies in which patients with underdiagnosed and non-treated bacteraemia were more likely to have complications, such as persistent bacteraemia or severe focal infections [14–15]. Conversely, the pattern in Majorca is similar to that of other European countries, where it has been well documented that most clinicians perceive OB as a self-limited and uncomplicated manifestation of IPD and, therefore, are unwilling to take blood samples in this clinical context [16–23]. Further evidence is needed to ascertain whether or not the widespread use of pneumococcal conjugate vaccines can definitely tilt the balance in favour of the latter approach [24–26].

Our observations also provide further evidence that the introduction of PCV7 in our continent has led to a heightened IPD awareness, which seems to have resulted in a trend toward an increasing number of blood cultures performed in emergency departments [9] and in a more

sensitive epidemiologic surveillance in some European regions [23]. Both factors should be taken into account to determine the true impact of PCV7 in a given region.

Finally, our research suggests that the overuse and misuse of antibiotics are not only responsible for variations in antibiotic resistance, but they may also drive some of the variations in the epidemiology of IPD among different regions within a given country. In Spain, the higher rates of antibiotic consumption and resistance to antibiotics in *S. pneumoniae* are serious health problems throughout the country, but are of special concern in certain Southern regions [4–5, 27]. The most efficient way of solving these problems, for the time being, is to encourage the judicious use of antibiotics through training programmes, along with universal vaccination with PCV7.

Acknowledgements We would like to thank William Hausdorff, Cesar García-Rey and Roman Pallares for their valuable comments and critical review of this manuscript.

References

- Hausdorff WP, Saber G, Paradiso PR (2001) Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 357:950–952
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR (2000) Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 30:100–121
- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*: Estudio de la incidencia de la enfermedad en menores de 5 años, 2004 [in Spanish]
- García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J (2004) Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother* 54:465–471
- Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2004) Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 42:5571–5577
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (2005) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 15th informational supplement. M100-S15. NCCLS, Wayne, PA
- Bernaola-Iturbe E, Jiménez-Sánchez F, Baca-Cots M, de Juan Martín F, Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Gómez-Campderá A, Martínón-Torres F, Picazo JJ, Pineda-Solás V (2007) Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2008. *An Esp Pediatr* 68:63–69
- Alpern ER, Alessandrini EA, McGowan KL, Bell LM, Shaw KN (2001) Serotype prevalence of occult pneumococcal bacteremia. *Pediatrics* 108:E23
- Benito-Fernández J, Mintegi-Raso S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez-Etxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S (2007) Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumo-

- coccal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J* 26:667–671
10. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, García C, Arranz L, Durán G, Pérez L, Bastida M, Canduela C, Herranz-Aguirre M, Garrote E, Fletcher MA, Pérez C (2007) Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:303–310
 11. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP (2005) Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 5:83–93
 12. Dagan R, Barkai G, Leibovitz E, Dreifuss E, Greenberg D (2006) Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance?: the pneumococcus paradigm. *Pediatr Infect Dis J* 25:981–986
 13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2000) Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 49:1–38
 14. Harper MB, Bachur R, Fleisher GR (1995) Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 14:760–767
 15. Kuppermann N (1999) Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatr Clin North Am* 46:1073–1109
 16. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR (2000) Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 31:482–487
 17. Rüggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, von Kries R, Reinert RR, Schrotten H (2004) Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. *Infection* 32:78–81
 18. Eriksson M, Henriques B, Ekdahl K (2000) Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish children. *Acta Paediatr Suppl* 435:35–39
 19. Venetz I, Schopfer K, Mühlemann K (1998) Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985–1994. Swiss Pneumococcal Study Group. *Int J Epidemiol* 27:1101–1104
 20. de Neeling AJ, van Pelt W, Hol C, Ligtoet EE, Sabbe LJ, Bartelds A, van Embden JD (1999) Temporary increase in incidence of invasive infection due to *Streptococcus pneumoniae* in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 29:1579–1580
 21. D’Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco P, Rizzo C, Monaco M, Massari M, Demicheli V, Pantosi A; Italian PNC-Euro Working Group (2005) Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 23(19):2494–2500
 22. Tarallo L, Tancredi F, Schito G, Marchese A, Bella A; Italian Pneumonet Group (Società Italiana Pediatria and Associazione Italiana Studio Antimicrobici e Resistenze) (2006) Active surveillance of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in Italian children. *Vaccine* 17(24):6938–6943
 23. Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A; Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group (2006) Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics* 118:801–809
 24. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB (2001) Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 108:835–844
 25. Kuppermann N (2002) The evaluation of young febrile children for occult bacteremia: time to reevaluate our approach? *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:855–857
 26. Mintegi S, Benito J, González M, Astobiza E, Sánchez J, Santiago M (2006) Impact of the pneumococcal conjugate vaccine in the management of highly febrile children aged 6 to 24 months in an emergency department. *Pediatr Emerg Care* 22:566–569
 27. Cars O, Mölstad S, Melander A (2001) Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 357:1851–1853

Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case–control study

M Guevara^{1,2,3}, A Barricarte^{1,2,3}, L Torroba^{2,4}, M Herranz^{2,5}, A Gil-Setas^{2,4}, F Gil⁶, E Bernaola^{2,5}, C Ezpeleta^{2,4}, J Castilla^{1,2,3}, Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Invasive Disease in Navarra⁷

1. Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, Spain
2. Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain
3. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain
4. Department of Clinical Microbiology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
5. Department of Pediatrics, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain
6. Department of Pediatrics, Hospital García Orcoyen, Estella, Spain
7. Members of the group are listed at the end of the article

Correspondence: Marcela Guevara (mguevare@navarra.es)

Citation style for this article:

Guevara M, Barricarte A, Torroba L, Herranz M, Gil-Setas A, Gil F, Bernaola E, Ezpeleta C, Castilla J, Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Invasive Disease in Navarra. Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case–control study. *Euro Surveill.* 2016;21(14):pii=30186. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.14.30186>

Article submitted on 11 March 2015 / accepted on 07 October 2015 / published on 07 April 2016

We estimated the direct, indirect and total effects of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease (IPD) in children. A population-based cohort study followed children aged between 2.5 and 59 months between 2001 and 2014 in Navarra, Spain. IPD incidence was compared by PCV status and period. All cases diagnosed from July 2010 to December 2014 and eight matched controls per case were analysed to estimate the adjusted direct effect of PCV13. A total of 120,980 children were followed and 206 IPD cases were detected. Compared with unvaccinated children in the baseline period (2001–2004), overall IPD incidence in 2011–2014 (76% average PCV coverage) declined equally in vaccinated (total effect: 76%; hazard ratio (HR): 0.24; 95% confidence interval (CI): 0.14–0.40) and unvaccinated children (indirect effect: 78%; HR: 0.22; 95% CI: 0.09–0.55). IPD incidence from non-PCV13 serotypes increased among vaccinated children (HR: 2.84; 95% CI: 1.02–7.88). The direct effect of one or more doses of PCV13 against vaccine serotypes was 95% (odds ratio: 0.05; 95% CI: 0.01–0.55). PCV13 was highly effective in preventing vaccine-serotype IPD. The results suggest substantial and similar population-level vaccine benefits in vaccinated and unvaccinated children through strong total and indirect effects.

Introduction

The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has proved highly effective in preventing invasive pneumococcal disease (IPD) caused by the serotypes included in its formulation [1,2]. However, its impact

has varied across countries due to factors that may include differences in serotype distribution, vaccination coverage and characteristics of vaccination programmes [3,4]. New, higher valency pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) containing 10 (PCV10) and 13 (PCV13) serotypes were licensed on the basis of non-inferiority of immunogenicity compared with PCV7 [5]; thus, post-licensure studies are required to assess their effects under real-life conditions.

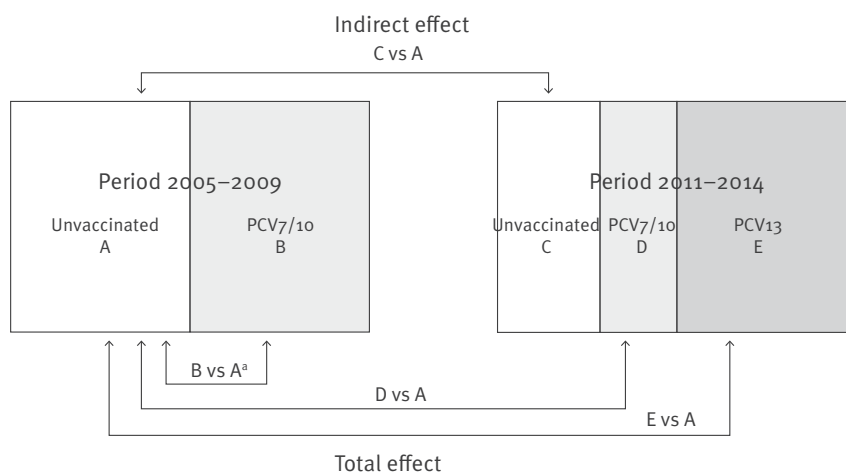
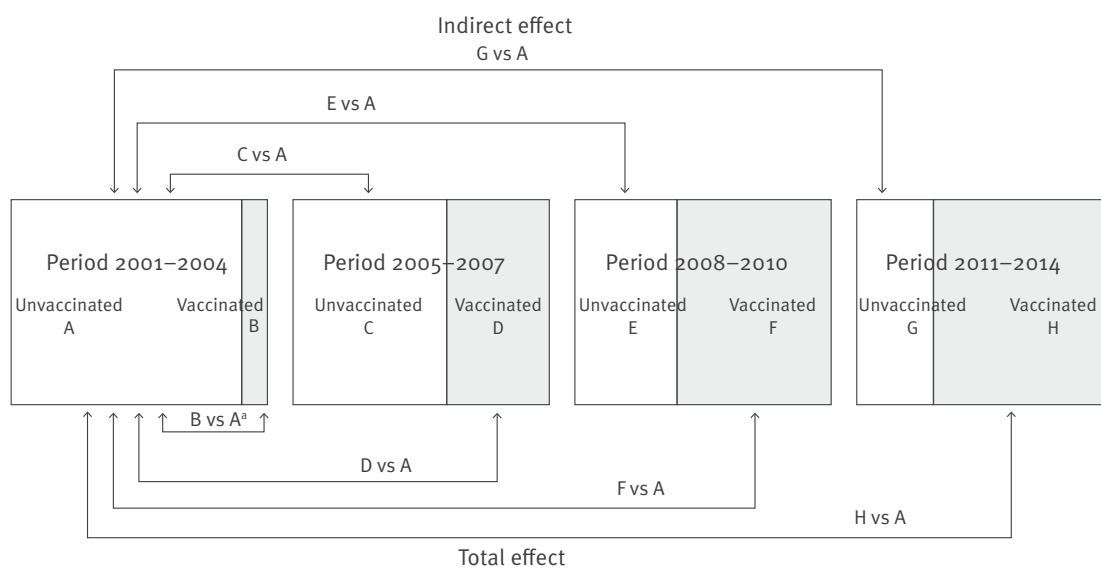
To date (June 2015), there are few studies published on the direct effect of PCV13 against IPD, and all except one have used the indirect cohort method and have hence been limited to evaluating it against vaccine serotypes rather than total IPD [6–8]. PCVs can also reduce IPD incidence among unvaccinated individuals as a result of reduced transmission. This indirect or ‘herd’ effect has been studied in unvaccinated age groups [9–12], but not in children targeted for vaccination. The total effect accounts for both the direct and indirect effects on vaccinated individuals [13,14].

In Navarra, Spain, PCVs became available for private purchase in June 2001 (PCV7), November 2009 (PCV10) and June 2010 (PCV13), and are publicly funded only for children with selected IPD risk factors, including cardiovascular, respiratory, neurological, renal or hepatic disease, diabetes, cancer, immunosuppression, HIV infection, haemoglobinopathy, and cerebrospinal fluid leak [15]. The Spanish Association of Paediatrics recommends PCV for all children younger than 5 years [16], and coverage has increased progressively through

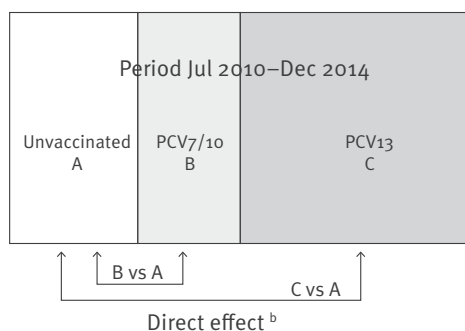
FIGURE

Scheme of the main study groups and the comparisons made, cohort and case-control study, effects of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children, Navarra, Spain, 2001–2014

Cohort study



Case-control study



PCV: pneumococcal conjugate vaccine.

a B vs A in the cohort study is the direct effect in the baseline period.

b The direct effect in the case-control study is estimated by the odds ratio of vaccination vs non-vaccination in cases compared with controls.

TABLE 1

Incidence of invasive pneumococcal disease in children younger than 5 years and younger than 2 years by conjugate pneumococcal vaccine status and period, Navarra, Spain, 2001–2014

Age	Period	Unvaccinated with PCV			Vaccinated with PCV			Total		
		Number of cases	PY	Incidence rate per 100,000 PY	Number of cases	PY	Incidence rate per 100,000 PY	Number of cases	PY	Incidence rate per 100,000 PY
75 days to 59 months	2001–2004	77	102,845	75	10	13,162	76	87	116,007	75
	2005–2007	27	47,597	57	33	43,232	76	60	90,829	66
	2008–2010	13	32,025	41	23	61,310	38	36	93,335	39
	2011–2014	5	30,482	16	18	94,454	19	23	124,937	18
75 days to 23 months	2001–2004	51	34,626	147	9	7,014	128	60	41,640	144
	2005–2007	18	14,331	126	18	17,805	101	36	32,136	112
	2008–2010	8	10,700	75	11	22,697	48	19	33,397	57
	2011–2014	3	9,872	30	13	34,731	37	16	44,603	36

PCV: pneumococcal conjugate vaccine; PY: person-years.

Culture-negative cases were excluded (n=0, 2, 6 and 5 in each period, respectively).

the private market, reaching 78% in children up to 23 months of age in 2013 [17]. Most of the vaccinated children have received a complete 3+1 schedule, with doses at 2, 4 and 6 months plus a booster dose at 12–15 months. Since 2010, PCV13 has been the predominant PCV in use. After the change from PCV7 to PCV13, IPD incidence from all serotypes decreased by 69%, from 60.7 to 18.7 cases/100,000 inhabitants, in children younger than 5 years [17], in line with what has been observed in other countries [10,11,18–21].

The aim of this study was to estimate the effect of PCV13 on IPD incidence in vaccinated (direct and total effects) and unvaccinated (indirect effect) children younger than 5 years.

Methods

Study design

A population-based cohort study with follow-up during 2001–2014, and a nested case–control study from July 2010 to December 2014 were conducted in Navarra, a region with ca 640,000 inhabitants, including ca 34,700 aged less than 5 years, in 2014 [22]. The Navarra Ethical Committee for Medical Research approved the study protocol.

Sources of information and variables

The Navarra Health Service provides healthcare, free at point of service, to 97% of the inhabitants of the region. Clinical records have been computerised since 2000 and include reports from primary care, hospital admissions, the regional vaccination register, and laboratory test results.

Vaccination history was obtained from the regional vaccination register [23], which includes all doses received by children, including those acquired in the private market. Vaccine doses were counted starting 15 days

after their administration and the 14 days after receiving the first dose were not considered for the analysis. Cases of IPD were identified through the active laboratory-based surveillance. IPD was defined as isolation, PCR or antigen detection of *Streptococcus pneumoniae* from a normally sterile body site. Pneumococcal isolates were serotyped at the national reference laboratory (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) by the Quellung reaction or dot-blot assay, and were classified as PCV7 serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), additional PCV13 serotypes (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), or non-PCV13 serotypes.

Cohort study to evaluate the indirect and total vaccine effects

The cohort included children covered by the Navarra Health Service from birth to their fifth birthday, the end of the follow-up on 31 December 2014 or date of death, whichever occurred first. Cox regression was performed to obtain hazard ratios (HR) with their 95% confidence intervals (CI). Age in days was used as the underlying time scale, with entry time defined as age at 1 January 2001 or 75 days of age if it was later, and exit time as 59 months of age, age at IPD diagnosis or death, or at 31 December 2014, whichever occurred first. Calendar periods and PCV status were defined as time-dependent variables. Person-years (PY) at risk were used as the denominators of the IPD incidence rates. Since a culture was taken from all suspected cases and PCR and antigen detection were progressively introduced as complementary tests, culture-negative cases (n=13) were excluded to maintain comparability between the periods.

To evaluate the indirect and total effects of the PCVs with respect to the pre-vaccine situation, we considered four periods according to PCV use and coverage in children younger than 5 years: the baseline period (2001–2004) during which PCV7 use was low; the

TABLE 2

Estimates of the indirect and total effects of the pneumococcal conjugate vaccines, with unvaccinated children younger than 5 years in the period with low use of pneumococcal conjugate vaccine (2001–2004) as reference category, Navarra, Spain, 2001–2014

Serotypes	Period	Unvaccinated with PCV (indirect effect) ^a			Vaccinated with PCV (total effect) ^a		
		Number of cases	Hazard ratio (95% CI)	p value	Number of cases	Hazard ratio (95% CI)	p value
All serotypes	2001–2004	77	Reference		10	0.77 (0.40–1.49)	0.430
	2005–2007	27	0.80 (0.52–1.30)	0.317	33	0.90 (0.60–1.35)	0.589
	2008–2010	13	0.55 (0.30–0.98)	0.044	23	0.47 (0.29–0.74)	0.001
	2011–2014	5	0.22 (0.09–0.55)	0.001	18	0.24 (0.14–0.40)	<0.001
PCV7 serotypes ^b	2001–2004	36	Reference		1	0.15 (0.02–1.08)	0.058
	2005–2007	4	0.26 (0.09–0.73)	0.011	0	0 (0.00–UD)	<0.001 ^c
	2008–2010	1	0.09 (0.01–0.66)	0.018	0	0 (0.00–UD)	<0.001 ^c
	2011–2014	1	0.10 (0.01–0.70)	0.021	0	0 (0.00–UD)	<0.001 ^c
Additional PCV13 serotypes ^b	2001–2004	34	Reference		6	1.08 (0.45–2.57)	0.872
	2005–2007	15	1.00 (0.54–1.83)	0.987	22	1.37 (0.80–2.35)	0.251
	2008–2010	9	0.86 (0.41–1.79)	0.679	17	0.79 (0.44–1.41)	0.418
	2011–2014	4	0.40 (0.14–1.14)	0.085	3	0.09 (0.03–0.30)	<0.001
Non-PCV13 serotypes ^b	2001–2004	5	Reference		3	3.43 (0.82–14.42)	0.092
	2005–2007	4	1.85 (0.50–6.90)	0.358	9	3.66 (1.23–10.94)	0.020
	2008–2010	3	1.94 (0.46–8.10)	0.366	6	1.84 (0.56–6.04)	0.313
	2011–2014	0	0 (0.00–UD)	0.273 ^c	14	2.84 (1.02–7.88)	0.045

CI: confidence interval; PCV: pneumococcal conjugate vaccine; UD: undefined.

^a Cox regression adjusted for age as underlying time scale, sex and a variable that combines time periods and vaccination status.

^b Non-typed cases were excluded from analyses by serotype group (n=2, 6, 0 and 1 in each period, respectively).

^c p value obtained by the two-tailed mid-p exact test without specific correction.

period of increased PCV7 coverage (2005–2007); the period of high PCV7 coverage and transition to higher valency PCVs (2008–2010); and the period of PCV13 use (2011–2014). Children were considered as vaccinated if they had received at least one dose of PCV. The cohort analysis used a variable that combines time periods and vaccination status, while also adjusting for sex.

In another cohort analysis we evaluated the specific effect of the change from PCV7 to PCV13, considering two periods: 2005–2009, or the period of PCV7 use; and 2011–2014, or the period of PCV13 use. Three exclusive categories of vaccination status were defined in the following order: at least one dose of PCV13, at least one dose of PCV7 or PCV10, and no dose of PCV. The year 2010 was excluded from this analysis because this was a transition year with appreciable use of PCV7, PCV10 and PCV13.

The incidence of IPD in unvaccinated children during the baseline period was used as the reference to estimate the indirect effect by comparison with the IPD incidence in unvaccinated children in each PCV period, and to estimate the total effect by comparison with the incidence in vaccinated children in each PCV period (Figure) [13,14]. Where zero cases were observed in one group, the p value was obtained by the two-tailed mid-p exact test.

Case-control study to evaluate the direct vaccine effect

A case-control study, nested within the cohort, included as case patients all children born since June 2008 (as they might have received at least one dose of PCV13) and who were diagnosed with IPD by culture, PCR or antigen detection between July 2010 and December 2014. For each case, eight controls were selected from children with no previous IPD, individually matched by

TABLE 3

Estimates of the indirect and total effects of the pneumococcal conjugate vaccines, with unvaccinated children in the period 2005–2009 (period of use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine) as reference category, Navarra, Spain, 2005–2014

	Number of cases	Person-years	Hazard ratio (95% CI) ^a	p value
All serotypes				
Period 2005–2009, unvaccinated	37	69,667	Reference	
Period 2005–2009, vaccinated with PCV7/10	52	82,667	1.03 (0.67–1.58)	0.889
Period 2011–2014, unvaccinated (indirect effect)	5	30,482	0.30 (0.12–0.77)	0.012
Period 2011–2014, vaccinated with PCV7/10 (total effect)	1	29,976	0.09 (0.01–0.65)	0.017
Period 2011–2014, vaccinated with PCV13 (total effect)	17	64,376	0.39 (0.22–0.70)	0.002
PCV13 serotypes^b				
Period 2005–2009, unvaccinated	27	69,667	Reference	
Period 2005–2009, vaccinated with PCV7/10	36	82,667	0.92 (0.58–1.46)	0.714
Period 2011–2014, unvaccinated (indirect effect)	5	30,482	0.42 (0.16–1.08)	0.071
Period 2011–2014, vaccinated with PCV7/10 (total effect)	0	29,976	0 (0.00–UD)	<0.001 ^c
Period 2011–2014, vaccinated with PCV13 (total effect)	3	64,376	0.10 (0.03–0.32)	<0.001
Non-PCV13 serotypes^b				
Period 2005–2009, unvaccinated	6	69,667	Reference	
Period 2005–2009, vaccinated with PCV7/10	14	82,667	1.63 (0.62–4.24)	0.321
Period 2011–2014, unvaccinated (indirect effect)	0	30,482	0 (0.00–UD)	0.113 ^c
Period 2011–2014, vaccinated with PCV7/10 (total effect)	1	29,976	0.69 (0.08–5.94)	0.737
Period 2011–2014, vaccinated with PCV13 (total effect)	13	64,376	1.67 (0.63–4.43)	0.305

CI: confidence interval; NA: not applicable; PCV: pneumococcal conjugate vaccine; UD: undefined.

^a Cox regression adjusted for age as underlying time scale, sex and a variable that combines time periods and vaccination status.

^b Non-typed cases were excluded from analyses by serotype group (n=6 and 1 in each period, respectively).

^c p value obtained by the two-tailed mid-p exact test without specific correction.

paediatric practice, district of residence and date of birth (± 2 months). Of all the children who met these eligibility criteria, the eight with dates of birth closest to that of the case were selected. Previous inclusion of a twin was an exclusion criterion.

Healthcare computerised databases were used to obtain the sex, date of birth, paediatrician, district of residence, premature birth (<37 weeks' gestation), low birth weight (<2,500 g), major chronic illness (defined as cardiovascular, respiratory, neurological, renal or hepatic disease, diabetes, immunosuppression or cancer), primary care visits in the previous 12 months, other children younger than 5 years in the household, and parental income level (<EUR 18,000 and \geq EUR 18,000/year).

The reference date for cases was the date of symptom onset, and for controls, the date on which their age exactly matched the age in days of their corresponding case at the time of symptom onset. Different categorisations of PCV status were used to analyse the effect of either PCV13 including mixed schedules or PCV13-only schedules, with or without distinction of the number of doses received. Vaccination with PCV7 or PCV10 without PCV13, and non-PCV vaccination were assigned to two separate categories.

In different analyses we evaluated the effect of receiving PCV13 on the risk of IPD due to all serotypes, to PCV13 serotypes, to additional PCV13 serotypes and to non-PCV13 serotypes, using non-PCV vaccination as the reference. A sensitivity analysis was performed excluding children with any medical condition. Adjusted matched odds ratios (OR), with their 95% CI, were calculated using conditional logistic regression. We assessed for confounding by including additional variables one by one in the model. Covariates were removed if they did not change the OR by at least 15%. Vaccine effects were calculated as $(1 - \text{HR}) \times 100$ or $(1 - \text{OR}) \times 100$. Two-tailed p values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Evaluation of the indirect and total vaccine effects

Between 2001 and 2014, 120,980 children were followed. In the periods 2001–2004, 2005–2007, 2008–2010 and 2011–2014, we registered 116,007 PY, 90,829 PY, 93,335 PY and 124,937 PY of follow-up, of which 11%, 48%, 66% and 76%, respectively, corresponded to children who had received at least one dose of PCV. Considering the PCV with the highest valency received, in the period 2011–2014, 52% of PY corresponded to children with at least one dose of PCV13, 6% of PCV10 and 18% of PCV7. During the follow-up, 206 cases of

TABLE 4

Characteristics of cases and controls included in the case-control study of the direct effect of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children, Navarra, Spain, July 2010–December 2014

	Cases n=34	Controls n=272	p value (matched)
Demographics			
Median age in months (range)	18.9 (3.4–57.7)	18.9 (3.4–57.7)	NA
Male sex	24 (71%)	139 (51%)	0.037
Resides in urban area	23 (68%)	184 (68%)	1.000
Number of other persons in household			
1–2	7 (21%)	73 (27%)	0.476
3	12 (35%)	107 (39%)	
≥4	15 (44%)	92 (34%)	
Other children younger than 5 years in household	16 (47%)	102 (38%)	0.282
Parental income level			
< EUR 18,000/year	19 (56%)	148 (54%)	0.868
≥ EUR 18,000/year	15 (44%)	124 (46%)	
Primary care visits in the previous year			
0–2	6 (18%)	58 (21%)	0.309
3–7	17 (50%)	100 (37%)	
≥8	11 (32%)	114 (42%)	
Medical conditions			
Major chronic illness ^a	1 (3%)	7 (3%)	0.899
Premature birth or low birth weight	2 (6%)	11 (4%)	0.626
Any underlying medical condition ^b	3 (9%)	15 (6%)	0.451
Vaccination history			
Meningococcal C conjugate vaccine	34 (100%)	272 (100%)	1.000
23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	0 (0%)	0 (0%)	1.000
At least one dose of any PCV	27 (79%)	217 (80%)	0.957
At least three doses of any PCV	19 (56%)	164 (60%)	0.552
Highest valency PCV received			
No PCV vaccination	7 (21%)	55 (20%)	0.955
PCV7	2 (6%)	12 (4%)	
PCV10	1 (3%)	7 (3%)	
PCV13	24 (71%)	198 (73%)	

PCV: pneumococcal conjugate vaccine; NA: not applicable.

^a Defined as cardiovascular, respiratory, neurological, renal or hepatic disease, diabetes, immunosuppression or cancer.

^b Defined as major chronic illness, premature birth (<37 weeks' gestation), or low birthweight (<2,500 g).

IPD were registered, 84 of them in children who had received at least one dose of PCV. The IPD incidence rates decreased over the four periods: from 75 to 66, 39 and 18 per 100,000 PY, respectively (Table 1).

In the reference group, unvaccinated children in the period 2001–2004, 48% (36/75) of the serotyped cases were due to PCV7 serotypes and 93% (70/75) to PCV13 serotypes. We observed an increasing indirect effect of the PCVs in preventing IPD from all serotypes in unvaccinated children, which reached 45% (HR: 0.55; 95% CI: 0.30–0.98) in 2008–2010 and 78% (HR: 0.22; 95% CI: 0.09–0.55) in 2011–2014. This indirect effect was similar to the total (direct and indirect) protective effect in vaccinated children, which reached 53% (HR:

0.47; 95% CI: 0.29–0.74) in 2008–2010 and 76% (HR: 0.24; 95% CI: 0.14–0.40) in 2011–2014 (Table 2).

The PCV effect in preventing IPD due to PCV7 serotypes was earlier and more pronounced in vaccinated than in unvaccinated children, with only one vaccine failure in the period 2001–2004, and 100% total effect from 2005 to 2014. Unvaccinated children showed an important indirect effect of 74% (HR: 0.26; 95% CI: 0.09–0.73) in the period 2005–2007 and 90% (HR: 0.10; 95% CI: 0.01–0.70) in 2011–2014. In the latter period the total effect against IPD due to additional PCV13 serotypes was 91% (HR: 0.09; 95% CI: 0.03–0.30). The incidence of IPD due to non-PCV13 serotypes in vaccinated children in the period 2011–2014 was higher than in the

TABLE 5

Estimates of the direct effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and other pneumococcal conjugate vaccines in the case-control study, Navarra, Spain, July 2010–December 2014

Invasive pneumococcal disease serotypes	Cases	Controls	Crude effect ^a		Adjusted effect ^b	
	Vac./Unvac.	Vac./Unvac.	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
All serotypes						
≥1 dose PCV7/10, no PCV13	3/7	19/55	1.35 (0.28–6.42)	0.708	1.28 (0.25–6.52)	0.766
≥1 dose PCV13 (including mix)	24/7	198/55	0.90 (0.33–2.41)	0.828	0.91 (0.33–2.49)	0.848
≥1 dose PCV13 only	21/7	174/55	0.85 (0.29–2.50)	0.770	0.86 (0.29–2.56)	0.788
≥3 doses PCV13	14/7	123/55	0.75 (0.24–2.36)	0.622	0.75 (0.23–2.42)	0.629
≥1 dose PCV13, excluding children with any medical condition ^c	21/7	186/52	0.82 (0.31–2.21)	0.703	0.82 (0.30–2.24)	0.697
PCV13 serotypes						
≥1 dose PCV7/10, no PCV13	1/6	14/19	0.33 (0.03–3.27)	0.341	0.09 (0.01–1.66)	0.106
≥1 dose PCV13 (including mix)	3/6	47/19	0.15 (0.03–0.85)	0.032	0.05 (0.01–0.55)	0.014
≥1 dose PCV13 only	2/6	40/19	0.08 (0.01–0.76)	0.028	0.04 (0.00–0.57)	0.018
≥3 doses PCV13	2/6	35/19	0.10 (0.01–0.96)	0.046	0.04 (0.00–0.61)	0.021
≥1 dose PCV13, excluding children with any medical condition ^c	3/6	44/19	0.16 (0.03–0.90)	0.037	0.06 (0.01–0.58)	0.015
Additional PCV13 serotypes						
≥1 dose PCV7/10, no PCV13	1/5	11/14	0.41 (0.04–4.54)	0.466	0.13 (0.01–2.45)	0.174
≥1 dose PCV13 (including mix)	3/5	47/14	0.15 (0.03–0.86)	0.033	0.07 (0.01–0.70)	0.023
≥1 dose PCV13 only	2/5	40/14	0.08 (0.01–0.77)	0.029	0.05 (0.00–0.70)	0.027
≥3 doses PCV13	2/5	35/14	0.10 (0.01–0.97)	0.047	0.05 (0.00–0.76)	0.031
≥1 dose PCV13, excluding children with any medical condition ^c	3/5	44/14	0.16 (0.03–0.91)	0.039	0.08 (0.01–0.73)	0.026
Non-PCV13 serotypes						
≥1 dose PCV7/10, no PCV13	1/1	5/31	5.94 (0.32–111.11)	0.233	7.66 (0.38–154.19)	0.184
≥1 dose PCV13 (including mix)	18/1	124/31	5.44 (0.64–46.17)	0.121	6.75 (0.77–59.19)	0.085
≥1 dose PCV13 only	16/1	114/31	5.03 (0.50–50.33)	0.169	5.70 (0.59–55.23)	0.133
≥3 doses PCV13	9/1	69/31	4.48 (0.40–50.06)	0.223	5.08 (0.43–59.53)	0.196
≥1 dose PCV13, excluding children with any medical condition ^c	16/1	117/28	4.41 (0.52–37.18)	0.173	5.51 (0.64–47.19)	0.120

CI: confidence interval; Mix: schedules consisting of PCV13 and another PCV; OR: matched odds ratio with unvaccinated children as the reference group; PCV: pneumococcal conjugate vaccine; Unvac: unvaccinated (children with zero doses of any PCV); Vac: vaccinated.

^a Conditional logistic regression.

^b Conditional logistic regression adjusted for sex and parental income level.

^c Any medical condition was defined as major chronic illness (cardiovascular, respiratory, neurological, renal or hepatic disease, diabetes, immunosuppression or cancer), premature birth (<37 weeks' gestation), or low birthweight (<2,500 g).

reference group (HR: 2.84; 95% CI: 1.02–7.88) (Table 2).

Taking the period of PCV7 use (2005–2009) as the reference, we evaluated the effect of PCV13 in 2011–2014, obtaining an estimate of the indirect protective effect in unvaccinated children of 70% (HR: 0.30; 95% CI: 0.12–0.77) and a total effect in children with PCV13 of 61% (HR: 0.39; 95% CI: 0.22–0.70) against all-serotype IPD. In a similar analysis limited to IPD cases from PCV13 serotypes, the total effect was 90% (HR: 0.10; 95% CI: 0.03–0.32) (Table 3).

Evaluation of the direct vaccine effect

Between July 2010 and December 2014, 34 cases of IPD were included in the case–control study. The median age was 18.9 months (range 3.4–57.7 months). Clinical presentations were bacteraemia (17 cases), pneumonia (14 cases) and meningitis (three cases). In 30 cases the serotype was available: 10 cases were caused by PCV13 serotypes and 20 cases by non-PCV13 serotypes. There were two vaccine failures due to serotype 3 in immunocompetent children who had received four doses of PCV13. Additionally, there was one case due to serotype 19A (a PCV13-only serotype) in a child who had received three doses of PCV10 and a booster dose of PCV13. All but one of the seven cases in unvaccinated children were due to PCV13 serotypes, while most of the cases in vaccinated children (18 of 21) were caused by non-PCV13 serotypes.

The 34 cases and 272 matched controls presented similar sociodemographic characteristics and underlying medical conditions, with the exception of a higher proportion of males in cases (71% vs 51%, $p=0.037$) (Table 4).

Cases and controls were similar in PCV vaccination history: 27 cases (79%) and 217 controls (80%) had received at least one dose of any PCV, and 24 cases (71%) and 198 controls (73%) had received PCV13. There were no children with a single dose given 0–14 days before the reference date. The adjusted direct effect of at least one dose of PCV13 (including schedules consisting of PCV13 and another PCV) in preventing IPD caused by PCV13 serotypes was 95% (OR: 0.05; 95% CI: 0.01–0.55; $p=0.014$), and 93% (OR: 0.07; 95% CI: 0.01–0.70; $p=0.023$) when restricting the analysis to IPD due to additional PCV13 serotypes. Conversely, cases due to non-PCV13 serotypes had a higher odds of PCV13 vaccination than controls, although with a wide CI including the null effect (OR: 6.75; 95% CI: 0.77–59.19; $p=0.085$). As a result, we did not detect a significant direct effect of PCV13 in preventing all-serotype IPD (OR: 0.91; 95% CI: 0.33–2.49; $p=0.848$). Similar findings were obtained for schedules of PCV13 only, when analysing the effect of at least three doses of PCV13, and when excluding children with any medical condition (Table 5).

Discussion

In a cohort of children younger than 5 years followed up during the 14 years in which PCV7 was introduced and its subsequent replacement by PCV13, we observed large reductions in the incidence of IPD, both in vaccinated children (total effect, 76%) and in those not vaccinated (indirect effect, 78%). The effect against PCV-serotype cases was earlier and more pronounced in vaccinated than in unvaccinated children, but these differences disappeared when we evaluated the effect against IPD due to all serotypes.

The replacement of PCV7 by PCV13 was followed by a reduction of 90% in the incidence of IPD due to PCV13 serotypes in children who had received PCV13.

PCV13 effectiveness (direct effect) was 95% against IPD due to PCV13 serotypes.

Other studies have also reported a high effectiveness of PCV13 against IPD due to vaccine serotypes: 86% in Quebec, Canada [8], and 75% in the UK [7], in the first 3 and 3.5 years after PCV13 introduction, respectively. In our case–control analysis, as in the study from Quebec, the effectiveness estimate for non-PCV13 serotypes was negative, although with a wide CI including the null effect.

In our cohort analysis, the incidence of IPD due to non-PCV13 serotypes among children who had received PCV13 increased compared with the incidence in unvaccinated children in the pre-PCV period. This finding suggests some vaccine-induced replacement, a phenomenon well-documented for PCV7 [3,24–27], which may be beginning to occur with PCV13 [12,19–21,28]. Nevertheless, the initial incidence of non-PCV13 serotype IPD was low, and its increase has been much smaller than the reduction in vaccine serotype incidence, resulting in a considerable net population benefit of vaccination. The replacement effect may be a potential source of bias to be corrected for in indirect cohort studies [6,7].

The two vaccine failures observed in children completely vaccinated with PCV13 were due to serotype 3, for which different studies suggest lower effectiveness [6,7,11,29].

To the best of our knowledge, ours is the first study to estimate the indirect effect of PCV13 against IPD in children younger than 5 years, and the results are consistent with those of other studies that have described reductions in IPD incidence in unvaccinated age groups after the change to PCV13 [10,11,17–19]. A study in Boston in the United States between July 2010 and June 2012 observed an indirect effect against nasopharyngeal colonisation in unimmunised children as vaccine uptake reached 75% [30], however, we observed an indirect effect against PCV7 serotypes starting in the period 2005–2007, when coverage reached only 48%. The strong indirect effect of PCV13, added to serotype

replacement in vaccinated children, leads to apparently paradoxical results, such as the low or absent direct effect of the vaccine against all-serotype IPD. In this situation the total effect is the measure that best reflects the benefit in the vaccinated population.

This study has certain limitations. Although the study size was small, it was enough to sustain the statistically significant findings presented in the results but not for more disaggregated analysis. Some of the estimates' CIs were wide and should be interpreted with caution. In the comparisons between periods in the cohort study, we cannot rule out the possibility that some of the changes detected could have been due to temporal fluctuations in specific serotype incidence unrelated to vaccine use, giving an over- or underestimation of the indirect and total vaccine effects. However, the high effectiveness of PCV13 against vaccine serotypes was confirmed in the case–control study limited to the last period, in an analysis not affected by temporal fluctuations. The cohort analysis took into account age, sex, period and PCV status, but was not adjusted for other variables. Although some residual confounding could be possible, the results were consistent with those of the case–control analysis in which we did adjust for other variables. The fact that the same study has found a protective effect of PCVs for vaccine serotypes but not for non-vaccine serotypes also argues against important residual confounding. PCV7 was already available in the baseline period (2001–2004), with an average coverage of 11%; accordingly, some indirect effect cannot be ruled out. Nonetheless, the incidence of IPD in children younger than 5 years was still very high (75 per 100,000 PY), indicating little impact of vaccination. Few cases were not serotyped, and they were excluded from some analyses; however, sensitivity analyses were performed in the cohort study assigning these cases alternately to each serotype group (data not shown), and the main results were hardly affected. Only the indirect effect against PCV7 serotypes in the 2005–2007 period and the increased risk of non-PCV13 serotype IPD among vaccinated children in the 2011–2014 period lost statistical significance (p values 0.063 and 0.084, respectively).

This study also has a number of strengths. Population-based surveillance was active and consistent throughout the follow-up period. The case–control design achieved good comparability by individual matching, and was also adjusted for relevant covariables. The intermediate levels of vaccine coverage allowed a sufficient number of vaccinated and unvaccinated individuals to evaluate the direct and indirect effects.

In conclusion, PCV13 was highly effective in preventing vaccine-serotype IPD. With vaccine coverage around 76% in children, PCV benefits have been substantial and similar in vaccinated and unvaccinated children through strong total and indirect effects. Signs of possible serotype replacement in vaccinated children highlight the importance of ongoing surveillance and

development of new pneumococcal vaccines. Joint assessment of vaccine effects at the individual and population level helps to better understand the complex dynamics of changes in the epidemiology of IPD that follow changes in the pneumococcal vaccination programme. The important vaccine benefit at the population level supports the recommendation for universal PCV vaccination in children.

Members of the Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Disease in Navarra

Judith Chamorro, Mercedes Gabari, Pilar Artajo, Luz Peña, Nuria Clerigué, Isabel Polo, Carmen Martín, Ana Mazón, Laura Moreno-Galarraga, Natividad Viguria-Sánchez (Complejo Hospitalario de Navarra); José Leiva, Jorge M. Núñez-Córdoba (Clínica Universidad de Navarra); María Teresa Ortega, Montse Torres, José Javier García-Irure (Hospital Reina Sofía de Tudela); Laura Barrado, Francisco Lameiro (Hospital García Orcoyen de Estella); Nerea Álvarez (Servicio Navarro de Salud); Manuel García Cenoz, Fátima Irisarri, Maite Arriazu, Itziar Casado, Iván Martínez-Baz, Agurtzane Zabala and Jesús Castilla (Instituto de Salud Pública de Navarra).

Acknowledgements

This work was partially supported by SpIDnet (Assessing the impact of vaccination with the conjugate vaccines on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Europe), a network funded by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC/2012/038). We thank Dr Asunción Fenoll at the National Centre of Microbiology (Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Spain) for serotyping of the pneumococcal isolates.

Conflict of interest

Enrique Bernaola has collaborated as a researcher in a clinical trial of PCV13 for Pfizer Inc. All other authors declare no competing interests.

Authors' contributions

MG, AB and JC designed the study. MG and JC performed the statistical analyses and drafted the manuscript. MH, FG and EB participated in the data review and manuscript revision. LT, AG and CE were responsible for the microbiological results and participated in the manuscript revision. Members of the Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Invasive Disease in Navarra participated in the data collection and data review. All authors contributed to data interpretation, revised the article critically and approved the final version.

References

1. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495–502. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69637-2 PMID: 17071283
2. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RA, Nohynek H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7(4):CD004977. DOI: 10.1002/14651858.CD004977.pub2 PMID:19821336 PMID: 19821336

3. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011;378(9807):1962-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62225-8 PMID: 21492929
4. Rozenbaum MH, Boersma C, Postma MJ, Hak E. Observed differences in invasive pneumococcal disease epidemiology after routine infant vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(2):187-99. DOI: 10.1586/erv.10.163 PMID: 21332268
5. World Health Organization (WHO). Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Technical Report Series 927, fifty-fourth report. Annex 2. Geneva: WHO; 2005. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16102e/s16102e.pdf>
6. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.112 PMID: 21983361
7. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancoll M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):839-46. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70822-9 PMID: 25042756
8. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33(23):2684-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.005 PMID: 25887086
9. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013;32(1):133-45. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.005 PMID: 23684824
10. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1066-73. DOI: 10.1093/cid/ciu524 PMID: 25034421
11. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):301-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71081-3 PMID: 25656600
12. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535-43. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7 PMID: 25801458
13. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol*. 1997;146(10):789-803. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009196 PMID: 9384199
14. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634-42. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.006 PMID: 23856332
15. Instituto de Salud Pública de Navarra [Public Health Institute of Navarra]. Instrucciones sobre la vacunación de adultos y en situaciones clínicas especiales [Instructions on vaccination of adults and patients in special clinical situations]. *Boletín Informativo*. 2013;72:1-3. Spanish. [Accessed July 2015]. Available from: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/255921/BOL72INT.pdf>
16. Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Pediatrics, Moreno-Pérez D, Alvarez García FJ, Aristegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: 2012 recommendations. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(1):43.e1-23. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.10.008 PMID: 22177960
17. Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Disease in Navarre, Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32(22):2553-62. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.054 PMID: 24674661
18. Oxford Invasive Pneumococcal Surveillance Group, Moore CE, Paul J, Foster D, Mahar SA, Griffiths D, Knox K, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire region of England. *J Infect Dis*. 2014;210(7):1001-11. DOI: 10.1093/infdis/jiu213 PMID: 24719477
19. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.032 PMID: 24176490
20. Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections, Aguiar SI, Brito MJ, Horacio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, et al. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012. *Euro Surveill*. 2014;19(12):20750. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.12.20750 PMID: 24698140
21. Microbiologists of Epibac, Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*. 2015;33(2):359-66. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.011 PMID: 25448105
22. Instituto Nacional de Estadística, España [National Statistics Institute, Spain]. INEbase. Estadística del Padrón Continuo. Datos nacionales, por CCAA y por provincias. [Continuous Register Statistics. National level data, by autonomous community and province] [Accessed July 2015]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/&file=inebase>.
23. Aguilar I, Reyes M, Martínez-Baz I, Guevara M, Albeniz E, Belza M, et al. Use of the vaccination register to evaluate influenza vaccine coverage in seniors in the 2010/11 influenza season, Navarre, Spain. *Euro Surveill*. 2012;17(17):20154. PMID: 22551499
24. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007;297(16):1784-92. DOI: 10.1001/jama.297.16.1784 PMID: 17456820
25. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):1013-9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02904.x PMID: 19673968
26. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Keijzers WC, Bogaert D, et al. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA*. 2010;304(10):1099-106. DOI: 10.1001/jama.2010.1290 PMID: 20823436
27. Serotype Replacement Study Group, Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001517 PMID: 24086113
28. van der Linden M, Perniciero S, Imöhl M. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):207. DOI: 10.1186/s12879-015-0941-9 PMID: 25940580
29. Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(7):951-80. DOI: 10.1586/erv.11.76 PMID: 21806394
30. Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, Marchant CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(5):504-10. DOI: 10.1097/INF.000000000000279 PMID: 24670957

License and copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) Licence. You may share and adapt the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the licence, and indicate if changes were made.

This article is copyright of the authors, 2016.

13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm Versus Term Infants

Federico Martín-Torres, MD, PhD^a, Hanna Czajka, MD^b, Kimberly J. Center, MD^c, Jacek Wysocki, MD^d, Ewa Majda-Stanisławska, MD^e, Felix Omeñaca, MD^f, Enrique Bernaola Iturbe, MD^g, Daniel Blazquez Gamero, MD^h, Ana Concheiro-Guisán, MD, PhDⁱ, Francisco Gimenez-Sanchez, MD, PhD^j, Leszek Szenborn, MD^k, Peter C. Giardina, PhD^l, Scott Patterson, PhD^m, William C. Gruber, MDⁿ, Daniel A. Scott, MD^o, Alejandra Gurtman, MD^p

abstract

OBJECTIVES: This study evaluated the immune response and safety profile of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm infants compared with term infants.

METHODS: This Phase IV, open-label, 2-arm, multicenter, parallel-group study enrolled 200 healthy infants (preterm, $n = 100$; term, $n = 100$) aged 42 to 98 days. All subjects received PCV13 at ages 2, 3, 4 (infant series), and 12 (toddler dose [TD]) months, together with routine vaccines (diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus, and *Haemophilus influenzae* type b vaccine and meningococcal group C conjugate vaccine).

RESULTS: Most subjects achieved an anticapsular immunoglobulin G (IgG) antibody concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ for all serotypes: $>85\%$ after the infant series (except preterm infants for serotypes 5, 6A, and 6B) and $>97\%$ after TD (except for serotype 3). Preterm infants had overall lower IgG geometric mean concentrations compared with term infants; however, geometric mean fold increases after TD were similar for all serotypes. Opsonophagocytic activity results were consistent with IgG results and titers increased after TD in both groups for all serotypes, including serotype 3. PCV13 was generally well tolerated, with similar safety profiles in all preterm subgroups.

CONCLUSIONS: Immune responses were lower in preterm infants than in term infants. However, the majority of subjects in both groups achieved both pneumococcal serotype-specific IgG antibody levels after the infant series that exceeded the World Health Organization-established threshold of protection and functional antibody responses. Responses were uniformly higher after TD, reinforcing the importance of a timely booster dose. PCV13 was well tolerated regardless of gestational age.



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Preterm infants are at an increased risk of infections; therefore, vaccination is of particular importance. Because immune response data reported for preterm infants may vary according to gestational age and vaccination timing, vaccine responses in this population warrant additional research.

WHAT THIS STUDY ADDS: This study evaluated 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preterm infants. Results suggest that this vaccine was well tolerated and immunogenic; most subjects achieved serotype-specific immunoglobulin G antibody levels and functional antibody responses likely to correlate with protection against invasive disease.

^aTranslational Pediatrics and Infectious Diseases, Pediatrics Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela and Vaccine Research Unit, Genetics, Vaccines, Infections and Pediatrics Research Group (GENVIP), Healthcare Research Institute of Santiago, Santiago de Compostela, Spain; ^bWojewodzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. sw. Ludwika—Regional Infectious Diseases Outpatient Clinic, Krakow, Poland; ^cPfizer Inc, Collegeville, Pennsylvania; ^dPoznań University of Medical Sciences, Poznań, Poland; ^eMedical University of Lodz, Lodz, Poland; ^fHospital Infantil La Paz, Madrid, Spain; ^gServicio de Pediatría y Unidad de Investigación en Vacunas Fundación Miguel Servet Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; ^hPediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁱComplejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain; ^jHospital Torrecardenas, Almeria, Spain; ^kDepartment of Pediatric Infectious Diseases, Medical University, Wrocław, Poland; and ^lPfizer Inc, Pearl River, New York

Dr Martín-Torres provided clinical coordination of the recruiting network, subjects, and samples, as well as contributed to the design and development of the manuscript (which included review of drafts); Dr Czajka was involved in recruiting subjects, collecting data, and reviewing the manuscript drafts; Dr Center participated in the study design, monitored the safety of participating subjects during the study, participated in analysis and interpretation of the data, and contributed to manuscript development (which included review and revision of drafts); Dr Bernaola Iturbe approved the final protocol, participated as an investigator in the clinical trial, recruited and followed up with subjects, and reviewed the manuscript drafts;

Preterm infants are at increased risk for invasive pneumococcal disease (IPD), particularly infants born at <32 weeks of gestation.^{1,2} This risk may be due to several factors, including reduced materno-fetal transfer of pneumococcal antibodies³ and a decreased response to *Streptococcus pneumoniae* due to an immature immune system.⁴ Studies evaluating immune responses of preterm infants receiving pneumococcal vaccinations are scarce, and methodologic differences limit interpretation of the findings.^{2,5-7} However, the data suggest that gestational age (GA) and vaccination timing (eg, allowing for immune maturation) may affect the ability of preterm infants to respond adequately to immunization. To the best of our knowledge, to date, no study has evaluated the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm infants.

The present study evaluated the immunogenicity, safety, and tolerability of a dose schedule of PCV13 given with routine concomitant vaccines to preterm and term infants at 2, 3, 4, and 12 months of age.

METHODS

Objectives

The study's primary and secondary objectives were to describe the pneumococcal immune response induced by PCV13 when measured 1 month after the infant series and 1 month after the toddler dose, respectively, in preterm infants compared with term infants (≥ 37 weeks of gestation). Safety was evaluated in preterm and term infants, as measured by the incidence rates of local reactions, systemic events, and adverse events (AEs).

Study Design and Subjects

This open-label, Phase IV, 2-arm, multicenter, parallel-group study was approved by institutional review

boards and/or independent ethics committees. It was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki, the International Conference on Harmonisation, the Good Clinical Practice Guideline, and all local regulatory requirements.

Subjects were designated preterm or term based on GA at birth. At inclusion, all subjects were considered in generally healthy condition according to investigator judgment based on medical history and physical examination. Exclusion criteria included contraindication to routine pediatric vaccines, bleeding diathesis, history of culture-proven disease caused by *S pneumoniae*, immune deficiency or suppression, and any serious chronic disorders or major illnesses. Between October 2010 and February 2011, a total of 100 subjects per group were screened and enrolled across 5 sites in Poland (50 term and 50 preterm) and 6 sites in Spain (50 term and 50 preterm). Preterm infants were classified according to GA (32 to <37 completed weeks; 29 to <32 weeks; and <29 weeks). Medical history characteristics were collected for all subjects at enrollment. All subjects received PCV13 at 2, 3, 4 (infant series), and 12 (toddler dose) months of age. A long-term follow-up period to evaluate antibody persistence at 12 and 24 months after the toddler dose was ongoing at the time of the present report.

Vaccines Administered

The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar 13, Wyeth Pharmaceuticals Inc, Collegeville, PA; lot number E09498) contains polysaccharides of pneumococcal serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F individually conjugated to a nontoxic form of diphtheria toxin cross-reactive material 197. Each 0.5-mL dose, supplied as a single-dose syringe, contains 2.2 μg of each serotype, except type 6B, which contains 4.4 μg . PCV13 was administered by

intramuscular injection in the left anterolateral thigh muscle. In accordance with local routine vaccination plans, subjects also received 2 licensed vaccines in the right thigh: diphtheria-tetanus-acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus, and *Haemophilus influenzae* type b vaccine (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) at 2, 3, 4, and 12 months of age and meningococcal group C oligosaccharide conjugate vaccine (Meningitec, Wyeth Pharmaceuticals Inc) at 2, 4, and 12 months of age.

Immunogenicity Assessment

Blood samples were obtained 1 month after the third dose (~5 months of age), just before the toddler dose (~12 months of age), and 1 month after the toddler dose (~13 months of age). Blood samples were collected according to the Directive 2001/20/EC relating to ethical considerations for clinical trials performed in children.⁸ Immune responses, measured by using serotype-specific serum concentrations of anticapsular immunoglobulin G (IgG) and opsonophagocytic activity (OPA) titers to the 13 pneumococcal serotypes in PCV13, were determined for each blood sample. Anticapsular IgG-binding antibody concentrations were measured at each time point by using an enzyme-linked immunosorbent assay with results expressed in micrograms per milliliter⁹; an OPA microcolony assay¹⁰ was used to determine functional antibody (OPA) responses to the 13 pneumococcal serotypes, and results were expressed as OPA titers. OPA assays were only performed when serum volume was adequate to conduct the assay. Because of limits on the volume of sera available, the OPA assays were prioritized for the 6 additional serotypes (1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A), followed by the 7 common serotypes

(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F). The IgG and OPA testing was performed by Pfizer's Vaccine Research clinical testing laboratory.

Safety Assessment

Parents/legal guardians recorded local reactions (redness, swelling, and tenderness at injection site), systemic events (decreased appetite, irritability, increased sleep, and fever), and antipyretic medication use in an electronic diary on the evening of vaccination and for the next 6 days. AEs and serious AEs (SAEs) were collected from the signing of the informed consent form to 1 month after the toddler dose.

Statistical Analysis

Sample size estimation was based on the proportion of subjects achieving an IgG concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$, the threshold of protection established by the World Health Organization by using pooled data from 3 efficacy trials of pneumococcal conjugate vaccines^{11,12} and in a previous PCV13 study.¹³ A sample size of 80 evaluable subjects per group was determined to provide an estimation of the proportion for each serotype to be within 7.6% precision with a 2-sided 95% confidence interval (CI). Assuming a dropout rate of 20%, 200 subjects were enrolled to ensure that 160 subjects were evaluable (received all assigned vaccinations, had blood drawn as required, had ≥ 1 valid and determinate assay result for the analysis, and had no major protocol violations).

For each serotype, the proportion of subjects achieving an IgG concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ measured 1 month after the infant series was calculated with an exact, 2-sided 95% CI. The between-group difference in the proportion was computed with an exact, unconditional, 2-sided 95% CI and *P* value.¹⁴ The geometric mean concentration (GMC) ratio of the 2 groups with 2-sided 95% CIs were calculated for each serotype. The

same immunogenicity analyses were performed 1 month after the toddler dose. For the 3 preterm subgroups, the aforementioned descriptive statistics were summarized according to preterm subgroup after the infant series and after the toddler dose. OPA results after the infant series and toddler dose were analyzed as for IgG data.

All subjects who received ≥ 1 dose of PCV13 were included in the safety population. The proportion of subjects with local reactions and systemic events was summarized for each group. AEs were categorized according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* and summarized according to group for the infant series and toddler dose. Comparisons between preterm and term infants were constructed by using Fisher's exact test for proportions. Proportions were derived for the preterm subgroups, with no formal between-subgroup comparisons. All statistical analyses were performed by using SAS version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

RESULTS

Preterm Versus Term Infants

Two hundred subjects were screened and enrolled (100 per group);

preterm infants were additionally classified into preterm subgroups according to GA at birth (32 to <37 weeks, $n = 25$; 29 to <32 weeks, $n = 50$; and <29 weeks, $n = 25$). All subjects were white. Mean GA was 30.8 weeks (range: 26.0–36.3 weeks) among preterm infants and 39.5 weeks (range: 37.0–42.0 weeks) among term infants, with a mean birth weight of 1.5 and 3.3 kg, respectively. The number of reported medical history characteristics was higher for preterm infants (83.0%) than for term infants (43.0%) (Table 1, Supplemental Table 6). All subjects completed the infant series; 98% completed the toddler dose. Subject disposition is presented in Fig 1.

One month after the infant series, $>85\%$ of subjects achieved an IgG antibody concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ (Table 2); the proportion of responders was statistically significantly lower, however, among preterm infants for serotypes 5, 6A, and 6B compared with term infants. One month after the toddler dose, the proportion of subjects in both the term and preterm groups achieving the $0.35\text{-}\mu\text{g/mL}$ threshold was $>97\%$ for all serotypes except serotype 3, with no statistically significant between-group differences (Supplemental Table 7).

TABLE 1 Demographic and Clinical Characteristics: Evaluable Infant Immunogenicity Population

Characteristic	Preterm ($n = 99$)	Term ($n = 98$)	Total ($N = 197$)
Gender, n (%)			
Female	48 (48.5)	55 (56.1)	103 (52.3)
Male	51 (51.5)	43 (43.9)	94 (47.7)
Ethnicity, n (%)			
White	99 (100)	98 (100)	197 (100)
Age at 2-mo dose, mo ^a	1.8 ± 0.6	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.6
Age at 12-mo dose, mo ^a	11.6 ± 0.5	11.6 ± 0.5	11.6 ± 0.5
GA, wk ^a	30.8 ± 2.6	39.5 ± 1.4	35.1 ± 4.8
Weight at birth, kg	1.5 ± 0.5	3.3 ± 0.5	2.4 ± 1.0
Any baseline medical history, n (%) ^b	83 (83)	43 (43)	126 (63)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders, %	68.0		
Infections and infestations, %	42.0	16.0	
Congenital, familial, and genetic disorders, %		11.0	

Baseline medical history includes any chronic or significant condition or any relevant surgical procedures occurring before randomization and administration of PCV13. The 2 most common diagnoses by medical history category are shown for each group.

^a Mean \pm SD.

^b Values presented for all enrolled subjects; $n = 100$ per group.

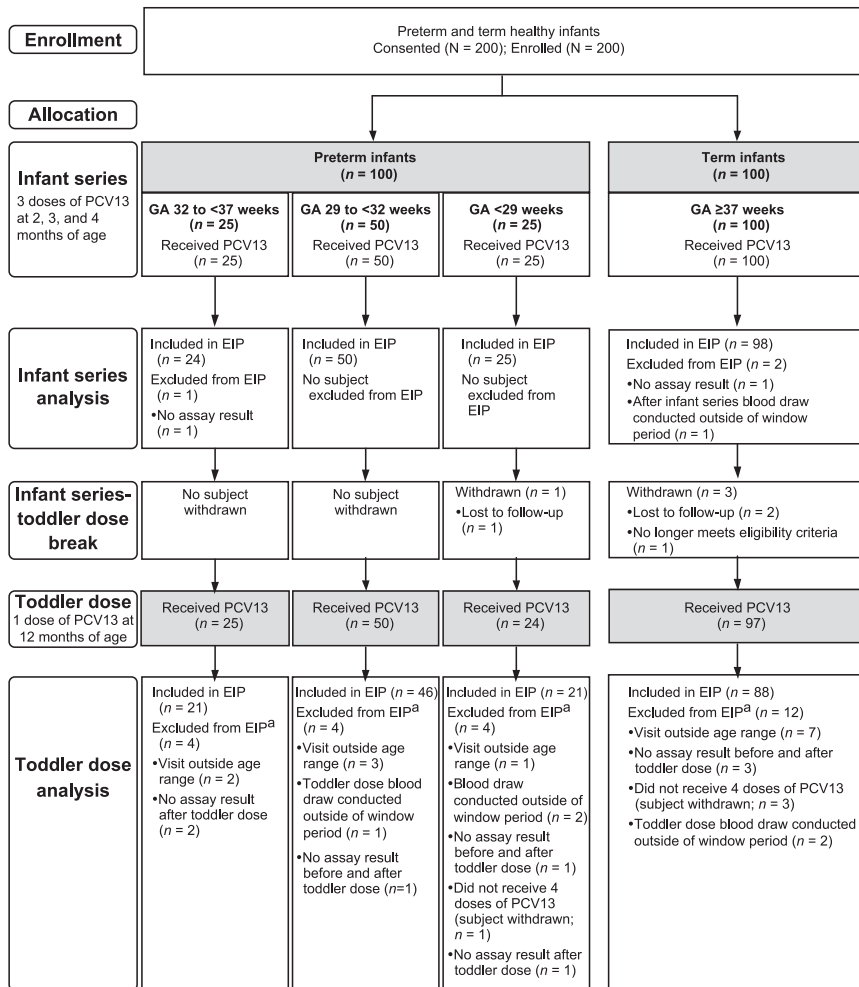


FIGURE 1 Subject disposition and reasons for exclusion. EIP, evaluable immunogenicity population. ^aSubjects could have been excluded for >1 reason.

Pneumococcal IgG GMCs measured 1 month after the infant series, before the toddler dose, and 1 month after the toddler dose were significantly lower for ≥ 1 time point in preterm subjects versus term subjects for all serotypes except 14 and 18C and for all time points for 6 of 13 serotypes (6B, 9V, 19F, 23F, 5, and 6A) (Table 3). After the toddler dose, a booster response (ie, post-toddler dose GMC higher than post-infant series GMC) was observed in both preterm and term infants for all serotypes except serotype 3. IgG GMCs to serotype 3 in both groups were lower after the toddler dose than after the infant series.

There were fewer between-group differences in OPA geometric mean

titers (GMTs) after the infant series or before the toddler dose, with GMT ratios approximating 1 for all but 4 serotypes (14, 18C, 5, and 6A) (Supplemental Table 8). Compared with IgG antibody responses after the infant series, OPA GMTs increased after the toddler dose in both term and preterm infants for all serotypes, including serotype 3; preterm infants had OPA GMTs that were significantly lower, however, than term infants for 6 of the 13 serotypes (4, 18C, 1, 5, 6A, and 19A).

Preterm Subgroups

For all preterm subgroups, >85% of subjects achieved an IgG antibody concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ 1 month after the infant series for all serotypes

except 3, 5, 6A, 6B, and 23F. For serotypes 6A and 6B, the proportion of subjects achieving this threshold was lower with lower GA (Supplemental Table 9), although no formal statistical analyses were completed. One month after the toddler dose, the proportion of subjects achieving an antibody response $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ was >95% for all 3 preterm subgroups for all serotypes except serotype 3, which was lower with lower GA (Supplemental Table 10).

IgG GMCs 1 month after the infant series were higher for subjects with 32 to <37 weeks' GA than those with 29 to <32 weeks' GA and <29 weeks' GA for all serotypes (Supplemental Fig 2). Before the toddler dose, IgG GMCs were low in the preterm subgroups. After the toddler dose, a booster response was observed for all serotypes except serotype 3 in all preterm subgroups and serotypes 4 and 18C in the <29 weeks' GA subgroup. Postbooster GMCs were higher in subjects with 32 to <37 weeks' GA than in the other 2 preterm subgroups.

In contrast to IgG GMCs, which seemed to vary with decreasing GA in some serotypes, a similar consistent trend was not found in OPA GMTs across preterm subgroups (Supplemental Fig 3). OPA GMTs were low and increased for all serotypes in all preterm subgroups after the toddler dose, although no differences based on GA were observed.

Safety Results

The proportion of subjects with local reactions within 7 days after each vaccination was comparable in the preterm and term groups and tended to decrease after each dose in the infant series. The majority of local reactions were mild or moderate (Table 4). Systemic events occurred in a similar percentage of subjects in both groups during the infant series, except for decreased appetite and

TABLE 2 Comparison of Subjects Achieving a Pneumococcal IgG Antibody Concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ 1 Month After the Infant Series: Evaluable Immunogenicity Population

Serotype	Preterm ($n = 98-99$) ^a	Term ($n = 97$) ^a	Difference ^b (95% CI)
	%	%	
PCV7 serotypes			
4	96.97	98.97	-2.00 (-7.65 to 2.88)
6B	72.73	87.63	-14.90 (-26.40 to -3.21)
9V	96.97	96.91	0.06 (-5.84 to 6.05)
14	100.00	97.94	2.06 (-1.71 to 7.25)
18C	96.97	94.85	2.12 (-4.09 to 8.89)
19F	98.99	98.97	0.02 (-4.54 to 4.68)
23F	85.86	92.78	-6.92 (-16.19 to 1.89)
Additional PCV13 serotypes			
1	93.94	95.88	-1.94 (-9.07 to 4.86)
3	85.86	90.72	-4.86 (-14.40 to 4.39)
5	71.72	90.72	-19.00 (-30.10 to -7.16)
6A	82.65	94.85	-12.19 (-21.66 to -3.26)
7F	98.99	98.97	0.02 (-4.54 to 4.68)
19A	98.99	98.97	0.02 (-4.54 to 4.68)

^a Number of subjects with a determinate IgG antibody concentration to the given serotype.

^b Difference in proportions: preterm minus term, expressed as a percentage.

irritability or decreased sleep, which were significantly more frequent in the preterm group. The most common systemic event at all doses for both groups was irritability or decreased sleep. The majority of systemic events were mild, with <10% of subjects overall reporting a severe reaction. No subject had fever >40°C during the infant series; 1 term subject experienced fever >40°C during the toddler dose.

During the infant series, 59% of preterm subjects and 55% of term subjects reported an AE ($P = .70$) (Table 5). Infections, especially respiratory infections, were the most common AEs in both groups. Gastrointestinal disorders occurred significantly more frequently among preterm infants than among term infants ($P = .04$).

In the period between the infant series blood draw and the toddler dose, approximately equal proportions of subjects experienced AEs ($P = .67$) (Table 5). The most common AEs in both groups were infections. During the toddler dose (from vaccination through the toddler blood draw), 31% of preterm subjects and 27% of term subjects experienced AEs ($P = .53$). During this

period, 1 subject in the preterm group experienced a vaccine-related AE (rash).

Overall, SAEs occurred in more preterm subjects than in term subjects (14% vs 5%, respectively, during the infant series; $P = .051$) (Table 5). Only 1% to 2% of subjects experienced SAEs during the toddler dose (1 event of diarrhea in a term infant and 2 events of respiratory infection in the preterm group). One term subject and 1 preterm subject experienced febrile convulsions (139 days after dose 3 and 17 days after dose 4, respectively); neither event was considered vaccine related due to the presence of a simultaneous acute febrile illness (bronchopneumonia and respiratory tract infection, respectively). Infections were the most common SAEs at all doses, with lower respiratory tract infections predominating. During and after the infant series, SAEs of bronchiolitis, pneumonia, and upper respiratory tract infections were reported in 6, 5, and 2 preterm infants, respectively, and by 2, 1, and 0 term infants. SAEs classified as gastrointestinal disorders were reported for 4 preterm infants and 1 term infant throughout the study.

DISCUSSION

This study is the first to evaluate the immunogenicity and safety of PCV13 in preterm infants, a vulnerable population with special respiratory morbidity risk.¹⁵ Previous studies in preterm infants have shown a reduced response to other conjugate vaccines, including those targeting *H influenzae* type b¹⁶ and *Neisseria meningitidis* serogroup C.¹⁷ These data, together with the increased risk of IPD in preterm infants,^{2,18} highlight the need to ensure that preterm infants are immunized and respond adequately to vaccination against *S pneumoniae*.

The current results suggest that preterm infants respond adequately to PCV13 given in a 4-dose series at 2, 3, 4, and 12 months of age. Not unexpectedly, differences between preterm and term infants were observed, with IgG GMCs significantly lower in preterm subjects versus term subjects for 11 of 13 serotypes at ≥ 1 time point and ~50% of serotypes at all measured time points. For some serotypes, lower responses corresponded with lower GA. Although post-toddler dose IgG GMC responses varied according to serotype and GA, the results suggest that adequate priming occurs among preterm infants which is comparable to term infants administered the same vaccination schedule. Differences in IgG response between preterm and term infants almost disappeared after toddler vaccination, emphasizing the importance of timely administration of the booster dose.

In contrast, there were fewer between-group differences in OPA GMTs after the infant series or before the toddler dose; GMTs increased after the toddler dose in both the term and preterm groups, although OPA GMTs were lower among preterm than term infants for 6 of the 13 serotypes. This finding suggests that despite a lower ability to generate serotype-specific antibodies as term infants, the functionality

TABLE 3 Comparison of Antipneumococcal IgG GMCs and GMRs According to Time Point: Evaluable Immunogenicity Population

Serotype		Preterm GMC (95% CI) ^a (n = 81–99) ^b	Term GMC (95% CI) ^a (n = 83–97) ^b	Comparison of Preterm Versus Term GMR (95% CI) ^c
PCV7 serotypes				
4	1 mo after infant series	1.96 (1.67 to 2.31)	2.46 (2.04 to 2.97)	0.80 (0.62 to 1.02)
	Immediately before toddler dose	0.31 (0.26 to 0.37) ^d	0.41 (0.34 to 0.49) ^d	0.76 (0.60 to 0.97) ^d
	1 mo after toddler dose	2.57 (2.18 to 3.03) ^d	3.97 (3.32 to 4.74) ^d	0.65 (0.51 to 0.82) ^d
6B	1 mo after infant series	0.73 (0.55 to 0.97) ^d	1.30 (1.00 to 1.67) ^d	0.56 (0.38 to 0.82) ^d
	Immediately before toddler dose	0.48 (0.39 to 0.58) ^d	0.94 (0.79 to 1.11) ^d	0.51 (0.39 to 0.66) ^d
	1 mo after toddler dose	4.42 (3.64 to 5.37) ^d	7.27 (6.09 to 8.68) ^d	0.61 (0.47 to 0.79) ^d
9V	1 mo after infant series	1.26 (1.08 to 1.47) ^d	1.70 (1.45 to 2.00) ^d	0.74 (0.59 to 0.93) ^d
	Immediately before toddler dose	0.39 (0.33 to 0.46) ^d	0.62 (0.53 to 0.72) ^d	0.64 (0.51 to 0.80) ^d
	1 mo after toddler dose	2.30 (1.99 to 2.66) ^d	3.06 (2.62 to 3.56) ^d	0.75 (0.61 to 0.93) ^d
14	1 mo after infant series	7.48 (6.23 to 8.99)	6.08 (4.82 to 7.67)	1.23 (0.92 to 1.65)
	Immediately before toddler dose	2.02 (1.68 to 2.43)	2.36 (1.94 to 2.87)	0.86 (0.66 to 1.12)
	1 mo after toddler dose	9.24 (7.66 to 11.14)	11.02 (9.44 to 12.86)	0.84 (0.66 to 1.07)
18C	1 mo after infant series	1.93 (1.66 to 2.24)	1.93 (1.62 to 2.29)	1.00 (0.80 to 1.25)
	Immediately before toddler dose	0.32 (0.28 to 0.37)	0.30 (0.26 to 0.36)	1.06 (0.85 to 1.32)
	1 mo after toddler dose	2.37 (2.02 to 2.79)	2.81 (2.32 to 3.40)	0.84 (0.66 to 1.08)
19F	1 mo after infant series	2.21 (1.89 to 2.58) ^d	3.05 (2.62 to 3.55) ^d	0.72 (0.58 to 0.90) ^d
	Immediately before toddler dose	0.68 (0.57 to 0.80) ^d	0.93 (0.79 to 1.10) ^d	0.73 (0.58 to 0.92) ^d
	1 mo after toddler dose	7.38 (6.23 to 8.76) ^d	11.67 (9.47 to 14.36) ^d	0.63 (0.48 to 0.83) ^d
23F	1 mo after infant series	0.86 (0.69 to 1.07) ^d	1.36 (1.10 to 1.68) ^d	0.64 (0.47 to 0.86) ^d
	Immediately before toddler dose	0.24 (0.18 to 0.31) ^d	0.40 (0.33 to 0.48) ^d	0.60 (0.43 to 0.83) ^d
	1 mo after toddler dose	2.45 (2.01 to 2.98) ^d	4.03 (3.36 to 4.85) ^d	0.61 (0.46 to 0.79) ^d
Additional PCV13 serotypes				
1	1 mo after infant series	1.26 (1.06 to 1.48) ^d	1.79 (1.50 to 2.13) ^d	0.70 (0.55 to 0.89) ^d
	Immediately before toddler dose	0.39 (0.34 to 0.46)	0.41 (0.35 to 0.48)	0.96 (0.77 to 1.20)
	1 mo after toddler dose	3.32 (2.83 to 3.89)	4.09 (3.42 to 4.89)	0.81 (0.64 to 1.03)
3	1 mo after infant series	0.83 (0.70 to 0.98)	0.86 (0.75 to 1.00)	0.96 (0.77 to 1.19)
	Immediately before toddler dose	0.07 (0.05 to 0.09) ^d	0.11 (0.09 to 0.14) ^d	0.60 (0.41 to 0.87) ^d
	1 mo after toddler dose	0.52 (0.44 to 0.62)	0.57 (0.49 to 0.65)	0.92 (0.73 to 1.15)
5	1 mo after infant series	0.56 (0.44 to 0.70) ^d	1.03 (0.87 to 1.22) ^d	0.54 (0.40 to 0.72) ^d
	Immediately before toddler dose	0.74 (0.64 to 0.87) ^d	1.06 (0.90 to 1.26) ^d	0.70 (0.56 to 0.88) ^d
	1 mo after toddler dose	2.63 (2.28 to 3.02) ^d	3.72 (3.19 to 4.33) ^d	0.71 (0.58 to 0.87) ^d
6A	1 mo after infant series	1.22 (0.98 to 1.53) ^d	2.01 (1.65 to 2.46) ^d	0.61 (0.45 to 0.82) ^d
	Immediately before toddler dose	0.54 (0.45 to 0.65) ^d	1.01 (0.82 to 1.24) ^d	0.54 (0.41 to 0.70) ^d
	1 mo after toddler dose	5.64 (4.86 to 6.54) ^d	7.84 (6.59 to 9.33) ^d	0.72 (0.57 to 0.90) ^d
7F	1 mo after infant series	2.14 (1.81 to 2.53) ^d	3.02 (2.63 to 3.48) ^d	0.71 (0.57 to 0.88) ^d
	Immediately before toddler dose	0.72 (0.63 to 0.82)	0.84 (0.73 to 0.96)	0.86 (0.71 to 1.03)
	1 mo after toddler dose	4.25 (3.75 to 4.82)	5.13 (4.48 to 5.87)	0.83 (0.69 to 1.00)
19A	1 mo after infant series	2.85 (2.44 to 3.33)	3.35 (2.85 to 3.94)	0.85 (0.68 to 1.07)
	Immediately before toddler dose	0.86 (0.72 to 1.03) ^d	1.57 (1.27 to 1.92) ^d	0.55 (0.42 to 0.72) ^d
	1 mo after toddler dose	5.57 (4.66 to 6.65) ^d	8.84 (7.45 to 10.48) ^d	0.63 (0.49 to 0.81) ^d

GMR, geometric mean ratio.

^a GMCs were calculated by using all subjects with available data for the specified blood draw. CIs are back-transformations of confidence levels based on Student's *t* distribution for the mean logarithm of the concentrations.^b Number of subjects with a determinate IgG antibody concentration to the given serotype.^c Preterm significantly lower than term; upper limit of 95% CI of GMR <1.0.^d Serotypes/time points with significant differences between groups.

(ie, killing ability) of the antibody generated in preterm infants is comparable to term infants after the infant series. The reason for the difference observed after the toddler dose is not clear but may be reflective of a lower number of clones established after priming and, therefore, less ability for clonal expansion on boosting. The smaller number of subjects contributing sera

to the OPA analyses may further limit the between-group comparisons.

For serotype 3, lower IgG GMCs were observed after the booster dose than after the infant series, although postbooster GMCs were higher than pre-toddler dose levels in both preterm and term infants; however, the post-toddler dose OPA GMT was higher than or similar to that measured after the infant series. This

unique response pattern observed for serotype 3 is consistent with findings from other studies.^{19,20} Despite this observed phenomenon, studies of early vaccine effectiveness suggest that disease protection is afforded by direct vaccination against serotype 3.^{21,22}

Although several methodologic differences exist when comparing this study with previous studies of

TABLE 4 Subjects Reporting Local Reactions, Systemic Events, and Antipyretic Use Within 7 Days of Vaccination

Variable	Dose 1 Infant Series		Dose 2 Infant Series		Dose 3 Infant Series		Toddler Dose	
	Preterm (n = 86–98) ^a	Term (n = 85–99) ^a	Preterm (n = 73–97) ^a	Term (n = 76–96) ^a	Preterm (n = 73–94) ^a	Term (n = 77–95) ^a	Preterm (n = 74–93) ^a	Term (n = 69–92) ^a
Local reactions, %								
Tenderness ^b								
Any	48.9	42.0	48.2	38.6	39.0	28.6	69.8	55.3
Mild	46.2	31.8 ^c	43.5	31.0	35.8	26.2	66.3	51.8
Moderate	17.8	16.5	14.3	15.7	9.3	5.1	20.8	11.4
Severe	0	0	0	1.3	0	0	2.7	0
Swelling ^d								
Any	39.4	29.2	35.7	42.7	30.1	41.2	43.2	35.0
Mild	37.4	28.1	33.7	42.7	26.8	41.2	38.8	32.9
Moderate	8.8	8.2	8.0	2.6	5.3	5.1	13.2	9.5
Severe	0	0	0	0	0	0	1.4	0
Redness ^d								
Any	33.7	29.9	28.0	40.2	32.9	46.0	51.8	49.4
Mild	32.2	28.7	28.0	37.8	32.9	46.0	51.8	48.2
Moderate	3.4	4.7	2.7	2.6	1.4	3.8	6.7	10.7
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Any of the above	66.3	57.6	62.9	60.7	51.7	52.2	75.3	68.2
Systemic events, %								
Fever								
≥38°C	11.6	13.6	27.8	31.6	27.8	30.9	28.8	43.6
>38°C to 39°C	10.5	13.6	27.8	30.4	26.9	30.9	27.5	42.9 ^e
>39°C to 40°C	1.2	0	0	1.3	1.3	2.6	1.4	4.2
>40°C	0	0	0	0	0	0	0	1.4
Decreased appetite ^e								
Any	60.9	41.6 ^c	61.8	46.4 ^c	48.8	47.6	57.5	60.5
Mild	54.9	35.2 ^c	55.7	41.7	36.6	46.4	50.0	56.0
Moderate	20.5	17.2	25.3	19.2	17.6	16.5	25.6	23.3
Severe	1.2	0	1.4	0	1.4	1.3	1.3	1.4
Increased sleep ^f								
Any	67.7	69.5	74.1	64.0	52.3	58.0	57.8	65.1
Mild	60.4	61.3	69.9	59.1	48.9	51.7	53.7	59.5
Moderate	29.9	30.7	34.6	29.5	16.9	20.0	18.4	24.3
Severe	2.3	2.4	2.7	1.3	1.4	1.3	0	2.9
Irritability or decreased sleep ^g								
Any	84.2	82.5	89.5	77.9 ^c	79.3	81.1	84.4	80.2
Mild	77.4	69.5	81.1	71.7	72.2	74.7	74.4	76.4
Moderate	43.5	47.3	64.7	44.2 ^c	33.8	35.6	44.9	45.0
Severe	8.1	5.9	17.6	2.6 ^c	6.8	6.4	6.6	4.3
Antipyretic medication use	24.4	24.4	48.8	45.8	40.5	38.3	48.8	50.6
Any systemic event ^h	90.8	90.9	95.9	88.5	87.2	90.5	90.3	89.1

^a Number of subjects reporting the specific characteristic.

^b Mild, hurts if gently touched with no crying; moderate, hurts if gently touched with crying; severe, causes limitation of limb movement.

^c Significant difference between preterm and term groups ($P \leq .05$).

^d Mild, 0.5 to 2.0 cm; moderate, 2.5 to 7.0 cm; severe, >7.0 cm.

^e Mild, loss of appetite but no decreased oral intake; moderate, decreased oral intake; severe, refusal to feed.

^f Mild, increased or prolonged sleeping bouts; moderate, slightly subdued, interfering with daily activity; severe, disabling, not interested in usual daily activity.

^g Mild, easily consolable; moderate, requiring increased attention; severe, inconsolable, crying that cannot be comforted.

^h Includes fever $\geq 38^\circ\text{C}$, decreased appetite, increased sleep, and irritability or decreased sleep.

7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in preterm versus term infants, including the schedule, timing, and type of vaccine administered, immunogenicity results are consistent with our findings.^{5–7} Despite observed differences in IgG responses, previous studies suggest that

preterm infants can be adequately protected against IPD after receiving a pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine. Shinefield et al² reported a vaccine efficacy of 100% in ~4400 preterm infants who received 3 doses of PCV7 with routine vaccinations. In a subset of subjects who had

immunogenicity measured, >95% of preterm infants had IgG GMCs $\geq 0.15 \mu\text{g/mL}$, with no difference between preterm and term infants. In an observational study, Rückinger et al²³ found that an infant series of PCV7 prevented IPD in preterm infants, suggesting that pneumococcal polysaccharide

TABLE 5 AEs and SAEs Reported by >5% of Subjects in Any Group at Any Dose

AE	Infant Series		After Infant Series		Toddler Dose	
	Preterm (n = 100)	Term (n = 100)	Preterm (n = 100)	Term (n = 100)	Preterm (n = 99)	Term (n = 97)
Adverse Event, %						
Any event ^a	59.0	55.0	18.0	15.0	31.3	26.8
Gastrointestinal disorders	13.0	4.0 ^b	3.0	1.0	2.0	5.2
General disorders and administration site conditions	7.0	7.0	1.0	0	1.0	1.0
Infections and infestations	45.0	41.0	14.0	11.0	27.3	21.6
Bronchiolitis	11.0	8.0	1.0	1.0	2.0	0
Gastroenteritis	1.0	6.0	3.0	0	3.0	2.1
Nasopharyngitis	6.0	5.0	0	2.0	6.1	4.1
Respiratory tract infection	8.0	9.0	4.0	0	3.0	1.0
Upper respiratory tract infection	10.0	10.0	1.0	0	5.1	4.1
Skin and subcutaneous tissue disorders	7.0	5.0	0	2.0	1.0	0
SAE, %						
Any event	14.0	5.0	8.0	9.0	2.0	1.0
Infections and infestations	12.0	5.0	7.0	7.0	2.0	0

^a Number of subjects reporting ≥ 1 event.

^b Significant difference between preterm and term groups in percentages of subjects reporting an event ($P \leq .05$).

conjugate vaccines can provide functional protection despite a lower quantitative immune response than in term infants.

Similar to results from studies with PCV7,^{2,5-7,23} PCV13 was generally well tolerated in preterm infants, with no new safety concerns observed. Local reactions and systemic events, including fever, were predominantly mild and had comparable incidences in preterm and term infants. During the infant series, there was a nonsignificant difference in the incidence of any SAE (preterm: 14.0%; full term: 5.0%; $P = .051$); these events were mainly respiratory and gastrointestinal infections. This finding is not unexpected, as the study was conducted during the winter months when the incidence of these types of infections peaks.²⁴⁻²⁶ Preterm infants have an increased susceptibility to respiratory infections and are more likely than term infants to have a clinical course that may necessitate hospitalization. Overall, the safety profile observed reflects expected AEs for young infants.

One strength of the present study was its parallel-group design that enabled a direct comparison of immune responses in preterm and term

infants. This study evaluated preterm infants with a GA of <29 weeks, an underrepresented population in previous pneumococcal conjugate vaccine studies. One possible limitation of this study was the inclusion of white study subjects only. In addition, the sample size did not allow subgroup comparisons for other outcomes such as OPA GMTs or the identification of rare AEs. Also, because infant weight at the time of vaccination was not measured, the relation between weight and PCV13 response, if any, is unknown. Finally, palivizumab prophylaxis was administered to ~25% of the preterm infants. Whether this treatment influenced immune responses to PCV13 is unclear; however, because palivizumab contains monoclonal antibodies specific for respiratory syncytial virus, interference with PCV13 immune responses is unlikely.²⁷ Moreover, other studies have shown comparable immune responses to PCV7 and the meningococcal groups C and Y and Haemophilus b tetanus toxoid conjugate vaccine in term infants compared with preterm infants who were permitted palivizumab prophylaxis.^{6,28}

In future studies, stratifying the results of our study according to

baseline medical conditions may provide further insight into vaccination in this vulnerable population. Epidemiologic studies in preterm infants are also needed to confirm that PCV13 is effective in this population.

CONCLUSIONS

Although the immune response to PCV13 one month after the infant series was lower in preterm infants versus term infants, it is likely to provide adequate protection against disease. Although post-toddler dose responses varied according to serotype and GA, priming after an infant series of PCV13 was similar for preterm and term infants. Although the IgG concentrations for serotype 3 after the toddler dose were lower than those achieved after the infant series, the functional OPA antibody levels suggest a similar likelihood of protection for both preterm and term infants. PCV13 was generally well tolerated in the preterm infants when administered on an accelerated schedule, and the observed AEs were consistent with childhood illnesses common in this population. These results reinforce the importance of timely pneumococcal vaccination for all infants, including those born prematurely.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the infants who participated in the study and their families, as well as the clinical staff that assisted each investigator during the study. The authors also thank the other investigators and team members who contributed to the successful conduct and completion of this study, including: Susana Ares and Esperanza Escribano (Hospital La Paz, Madrid); Maria Concepcion Goni Orayen and Laura Moreno Galarraga (Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona); Marta Bouzon Alejandro, Maria Lopez Sousa, Olalla Elena Lopez Suarez, Nazareth Martinon Torres, and Lorenzo Redondo Collazo (Complejo Hospitalario

Universitario de Santiago, A Coruña); Jose Luis Gomez Llorente (Complejo Hospitalario de Torrecárdenas, Almería); Aleksandra Matyla-Radzevska (Specjalistyczny ZOZ nad Matka i Dzieckiem Przychodnia Wiekowi Rozwojowego, Poznan); Agnieszka Spychalowicz (Hanna Czajka Indywidualna Praktyka Lekarska, Krakow); Marzena Ambicka-Ciba, Magdalena Orzechowska, and Henryk Szymanski (Szpital im Sw Jadwigi Slaskiej Oddzial Dzieciocy, Trzebnica); Tomasz Czerniak, Agnieszka Jalowska, Julia Seniuta, Kinga Sikorska-Socha, Karolina Szel-Bernach, Zofia Szymanska-Toczek, Izabela Zaleska, and Kamila Zyzak (Samodzielny Publiczny Szpital

Kliniczny nr 1 we Wroclawiu, Wroclaw); Oscar Blanco Barca, Eva Gonzalez Colmenero, and Maria Suarez Albo (Complejo Hospitalario Xeral Cies, Pontevedra); Maria Isabel Gonzalez Tome, Pablo Rojo Conejo, Jesus Ruiz Contreras, and Maria Jose Torres Valdivieso (Hospital 12 de Octubre, Madrid); Jerzy Pejcz (Hospital Swietej Jadwigi Slaskiej, Trzebnica); and Natacha Ledren-Narayanin, Katarzyna Juszcak, and Enrique Ramos (Pfizer, Inc). This study was supported by Pfizer Inc. Editorial/ medical writing support was provided by Nicole Gudleski O'Regan, PhD, of Complete Healthcare Communications, Inc, and was funded by Pfizer Inc.

Drs Blazquez Gamero and Concheiro-Guisán participated as investigators in the clinical trial, recruited and followed up with subjects, and reviewed the manuscript drafts; Dr Gimenez-Sanchez approved the final protocol, participated as an investigator in the clinical trial, recruited and followed up with subjects, and reviewed the manuscript drafts; Dr Majda-Stanislawski gathered subjects and data for the study and reviewed the manuscript drafts; Dr Omeñaca approved the final protocol, participated as an investigator in the clinical trial, recruited and followed up with subjects, and reviewed the manuscript drafts; Drs Szenborn and Wysocki were involved in recruiting subjects, collecting data, and reviewing the manuscript drafts; Dr Giardina provided immunoassay results for the study and contributed to the development of the manuscript; Dr Patterson participated in the study design and the analysis and interpretation of the data, and contributed to manuscript development (which included review of drafts); Dr Gruber supported the concept and design of the study, participated in data analysis, and contributed to manuscript development; and Drs Scott and Gurtman participated in the study design, monitored the safety of participating subjects during the study, participated in analysis and interpretation of the data, and contributed to manuscript development (including review of drafts). All authors approved the final manuscript as submitted.

This trial has been registered at www.clinicaltrials.gov (identifier NCT01193335) and at www.clinicaltrialsregister.eu/ (EudraCT no. 2009-017332-41).

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2941

DOI: 10.1542/peds.2014-2941

Accepted for publication Jan 27, 2015

Address correspondence to Federico Martinón-Torres, MD, PhD, Translational Pediatrics and Infectious Diseases, Pediatrics Department, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A choupana s.n. 15701 Santiago de Compostela, Spain. E-mail: federico.martinon.torres@sergas.es

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2015 by the American Academy of Pediatrics

FINANCIAL DISCLOSURE: Dr Martinón-Torres's research activities have been supported by grants from Instituto Carlos III (Intensificación de la actividad investigadora) and Fondo de Investigación Sanitaria (PI10/00540 and PI13/02382) del plan nacional de I+D+I and "fondos FEDER." He has received research grants and/or honoraria as a consultant/advisor and/or speaker and for conducting vaccine trials from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Pfizer Inc/ Wyeth, Novartis, and MedImmune Inc. Dr Czajka has served as a principal investigator in clinical studies sponsored by Pfizer, Novartis, and GlaxoSmithKline; Dr Wysocki has served as principal investigator in clinical trials sponsored by GlaxoSmithKline, Pfizer, and Novartis and has received grants from these vaccine producers for participation in conferences; Dr Majda-Stanislawski has served as principal investigator in clinical trials sponsored by Pfizer; Dr Omeñaca has served as principal investigator in clinical trials sponsored by GlaxoSmithKline; Dr Bernaola Iturbe has served as a principal investigator in clinical studies sponsored by Pfizer and has lectured for Pfizer, GlaxoSmithKline, and Sanofi Pasteur MSD; Dr Blazquez Gamero has conducted vaccine trials from Pfizer/Wyeth, Novartis, and GlaxoSmithKline; Dr Gimenez-Sanchez has received grants and honoraria from Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, and Sanofi Pasteur MSD for participation in conferences and advisory committees; Dr Szenborn has served as principal investigator in clinical trials sponsored by GlaxoSmithKline, Pfizer, Baxter, and Novartis and has received grants from these vaccine producers and from Sanofi Pasteur for participation in conferences; and Drs Center, Giardina, Patterson, Gruber, Scott, and Gurtman are employed by Pfizer and hold stock in the company. Dr Concheiro-Guisán has indicated she has no financial relationships relevant to this article to disclose.

FUNDING: Sponsored by Pfizer Inc.

POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST: Dr Martín-Torres has received research grants and/or honoraria as a consultant/advisor and/or speaker and for conducting vaccine trials from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Pfizer Inc/Wyeth, Novartis, and MedImmune Inc. Dr Czajka has served as a principal investigator in clinical studies sponsored by Pfizer, Novartis, and GlaxoSmithKline; Dr Wysocki has served as principal investigator in clinical trials sponsored by GlaxoSmithKline, Pfizer, and Novartis and has received grants from these vaccine producers for participation in conferences; Dr Majda-Stanislawski has served as principal investigator in clinical trials sponsored by Pfizer; Dr Omeñaca has served as principal investigator in clinical trials sponsored by GlaxoSmithKline; Dr Bernaola Iturbe has served as a principal investigator in clinical studies sponsored by Pfizer and has lectured for Pfizer, GlaxoSmithKline, and Sanofi Pasteur MSD; Dr Blazquez Gamero has conducted vaccine trials from Pfizer/Wyeth, Novartis, and GlaxoSmithKline; Dr Gimenez-Sanchez has received grants and honoraria from Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, and Sanofi Pasteur MSD for participation in conferences and advisory committees; Dr Szenborn has served as principal investigator in clinical trials sponsored by GlaxoSmithKline, Pfizer, Baxter, and Novartis and has received grants from these vaccine producers and from Sanofi Pasteur for participation in conferences; and Drs Center, Giardina, Patterson, Gruber, Scott, and Gurtman are employed by Pfizer and hold stock in the company. Dr Concheiro-Guisán has indicated she has no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):122–140
- Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(3):182–186
- Okoko BJ, Wesumperuma LH, Hart AC. Materno-foetal transfer of *H. influenzae* and pneumococcal antibodies is influenced by prematurity and low birth weight: implications for conjugate vaccine trials. *Vaccine*. 2001;20(5-6):647–650
- Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Sistiaga-Hernando A, García-Corbeira P. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(9):824–829
- Esposito S, Pugni L, Bosis S, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine*. 2005;23(14):1703–1708
- Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, Grainger AJ, Smith J, Gennery AR. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(11):1810–1816
- Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine*. 2007;25(2):264–271
- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Available at: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/ftp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf. Accessed April 2, 2014
- Wernette CM, Frasch CE, Madore D, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(4):514–519
- Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine*. 2011;29(41):7207–7211
- World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series 2009; Annex 2: No. 927. Available at: www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf. Accessed August 4, 2014
- Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25(19):3816–3826
- Martín-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, et al; 3007 Study Group. 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(4):392–399
- Chan IS, Zhang Z. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics*. 1999;55(4):1202–1209
- Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013;7:79
- Berrington JE, Cant AJ, Matthews JN, O’Keeffe M, Spickett GP, Fenton AC. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants in the United Kingdom: effects of diphtheria/tetanus/acellular pertussis/Hib combination vaccine, significant prematurity, and a fourth dose. *Pediatrics*. 2006;117(4). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/4/e717
- Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour G, et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11):966–968
- Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, Borrow R, Slack MP, Miller E. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days in England and Wales. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):633–640
- Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al; 006 Study Group. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28(25):4192–4203
- Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al; 004 Study Group. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. 2010;126(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/126/3/e493

21. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232–6238
22. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29(49):9127–9131
23. Rückinger S, van der Linden M, von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis*. 2010;10:12
24. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(suppl 2):S81–S122
25. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2012;12:62
26. Boloursaz MR, Lotfian F, Aghahosseini F, et al. Epidemiology of lower respiratory tract infections in children. *J Compr Pediatr*. 2013;4(2):93–98
27. Zimmerman RK, Middleton DB. Vaccines for persons at high risk, 2007. *J Fam Pract*. 2007;56(2 suppl Vaccines):S38–S46, C34–C35
28. Bryant KA, Marshall GS, Marchant CD, et al. Immunogenicity and safety of *H influenzae* type b-*N meningitidis* C/Y conjugate vaccine in infants. *Pediatrics*. 2011;127(6). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/127/6/e1375

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm Versus Term Infants

Federico Martín-Torres, Hanna Czajka, Kimberly J. Center, Jacek Wysocki, Ewa Majda-Stanislawski, Felix Omeñaca, Enrique Bernaola Iturbe, Daniel Blazquez Gamero, Ana Concheiro-Guisán, Francisco Gimenez-Sanchez, Leszek Szenborn, Peter C. Giardina, Scott Patterson, William C. Gruber, Daniel A. Scott and Alejandra Gurtman

Pediatrics originally published online March 16, 2015;

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

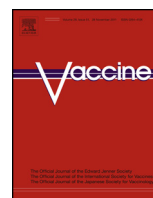
<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2015/03/11/peds.2014-2941>

Pediatrics is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since . Pediatrics is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2015 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN: .

American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™





Evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and concomitant meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants and toddlers in Spain



Javier Diez-Domingo^{a,*,1}, Alejandra Gurtman^{b,1}, Enrique Bernaola^{c,1}, Francisco Gimenez-Sanchez^{d,1}, Federico Martinon-Torres^{e,f,1}, Valentin Pineda-Solas^{g,1}, Alfonso Delgado^{h,1}, Pilar Infante-Marquez^{i,1}, John Z. Liang^{j,1}, Peter C. Giardina^{b,1}, William C. Gruber^{b,1}, Emilio A. Emini^{b,1}, Daniel A. Scott^{b,1}

^a Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, Spain

^b Pfizer Inc, Pearl River, NY, USA

^c Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Spain

^d Hospital Torrecárdenas, Almería, Spain

^e Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain

^f Vaccine Research Unit, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Spain

^g Hospital de Sabadell, Spain

^h Hospital de Torreldones, Madrid, Spain

ⁱ Clínica Virgen del Mar, Almería, Spain

^j Pfizer Inc, Collegeville, PA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 July 2012

Received in revised form 11 June 2013

Accepted 18 June 2013

Available online 1 September 2013

Keywords:

13-Valent pneumococcal conjugate vaccine

Pneumococcal vaccination

Infants

Spain

Immunogenicity

ABSTRACT

Background: Given the concurrent administration of multiple vaccines during routine pediatric immunizations, efforts to elucidate the potential interference of any vaccine on the immune response to the concomitantly administered antigens are fundamental to prelicensure clinical research.

Methods: This phase 3 randomized controlled trial of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus 7-valent PCV (PCV7) assessed immune responses of concomitantly administered meningococcal group C conjugated to diphtheria toxin cross-reactive material 197 (MnCCV-CRM₁₉₇) in a 2-dose infant series and 15-month toddler dose.

Results: 619 subjects were randomized, 315 to PCV13 and 304 to PCV7. MnCCV-CRM₁₉₇-induced immune responses were similar between the PCV13 and PCV7 groups, with >97% of the subjects achieving a $\geq 1:8$ meningococcal serum bactericidal assay (SBA) titer after both dose 2 and the toddler dose. Geometric mean titers were lower in the PCV13 group 191.22 (167.72, 218.02) versus 266.19 (234.86, 301.71) following dose 2 and 432.28 (361.22, 517.31) versus 730.84 (642.05, 831.91) following the toddler dose. The geometric mean (GM) meningococcal SBA titer ratios (PCV13/PCV7) were 0.72 after dose 2 and 0.59 after the toddler dose. The criteria for MnCCV-CRM₁₉₇ non-inferiority for GM titers were satisfied after dose 2. Percent responders was similar up to titers of 1:128. PCV13 elicited substantial antipneumococcal responses against all 13 serotypes, with $\geq 90\%$ of the subjects achieving an antibody concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ after dose 3 in the infant series. Safety and tolerability were similar between the vaccine groups.

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; CRM₁₉₇, cross-reactive material 197 (nontoxic mutant form of diphtheria toxin); e-diary, electronic diary; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; GMC, geometric mean concentration; GMT, geometric mean titer; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; IgG, immunoglobulin G; IPD, invasive pneumococcal disease; MMR, measles, mumps, rubella (vaccine); MnC, meningococcal group C; MnCCV-CRM₁₉₇, MnC conjugate vaccine using diphtheria toxin cross-reactive material 197; PCV7, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; SAE, serious adverse event; SBA, serum bactericidal assay; TCID₅₀, 50% tissue culture infectious dose.

* Corresponding author at: Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Vaccine Research Area, Avda Catalunya 21, 46020 Valencia, Spain.

Tel.: +34 96 1925937; fax: +34 96 1925938.

E-mail addresses: diez_jav@gva.es, jdiezdomingo@gmail.com (J. Diez-Domingo).

¹ On behalf of the 501 Study Group.

Conclusions: Immunogenicity results of MnCCV-CRM₁₉₇ for PCV13 compared with PCV7 included lower GMTs, but the clinical significance of this is unknown as the proportion of infants achieving protective MenC antibody titers was comparable in the two groups. Percent responders were similar up to titers of 1:128. PCV13 has an acceptable safety profile in infants and toddlers, while providing expanded coverage against pneumococcal disease.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Polysaccharide–protein conjugate vaccines targeting *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) have been shown to significantly impact pediatric morbidity and mortality rates [1–5]. To increase serotype protection potential beyond approved 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7, Prevenar®/Prevnar®)² in preventing invasive pneumococcal disease (IPD), otitis media, and pneumonia among infants and young children [1–11], an expanded-coverage 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) was developed. PCV13 contains serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F contained in PCV7, plus serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A—thereby offering protection against the 13 most common serotypes that cause IPD globally [12].

Given concurrent administration of multiple vaccines during routine pediatric immunizations, elucidation of potential interference of any new vaccine on immune responses to concomitantly-administered antigens is fundamental to pre-clinical research. PCV7 clinical trials demonstrated its compatibility with routine pediatric vaccinations in terms of immunogenicity and safety/tolerability [13,14]. The PCV13 global clinical development program included assessment of compatibility of PCV13 with other commonly coadministered pediatric vaccine antigens.

Study evaluated immune responses to PCV13 and meningococcal group C (MnC)³ conjugate vaccine using diphtheria toxin cross-reactive material 197 (CRM₁₉₇), when both are given at 2, 4, and 15 months of age with an additional 6-month dose of PCV13.

Subjects also received concomitantly administered diphtheria/tetanus toxoid/acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and Hib;⁴ however, serum volume limitations required that immunogenicity of relevant antigens be assessed across 2 studies [15]. These combined results are described elsewhere [16].

Reported here are comparison of immune response induced by MnCCV-CRM₁₉₇ given concomitantly with PCV13 with response induced by MnCCV-CRM₁₉₇ given with PCV7 (a primary study objective), as well as safety for both PCV13 and PCV7 and immune responses to the 13 pneumococcal serotypes among PCV13 recipients.

2. Methods

Phase 3, parallel-group, randomized, active-controlled, double-blind, multicenter trial, conducted at 35 study sites in Spain, evaluated immunogenicity, safety, and tolerability of PCV13 in healthy infants receiving routine pediatric vaccinations. Conducted in accordance with Declaration of Helsinki independent ethics committee's review/approval of relevant study materials and parents/guardians provided written informed consent before any study procedures performed.

2.1. Eligibility

Study population consisted of 2-month-old (42–98 days) healthy infants. Vaccines permitted prior to enrollment were birth doses of Bacille Calmette–Guérin and hepatitis B. Exclusion criteria included prior receipt of or known contraindication to pneumococcal (licensed or investigational), Hib conjugate, diphtheria, tetanus, pertussis, polio, measles–mumps–rubella (MMR), or meningococcal vaccination; previous anaphylactic reaction to any vaccine or vaccine-related component; history of culture-proven invasive disease caused by *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, or *H. influenzae*; or prior receipt of blood products/gamma-globulin.

2.2. Vaccination

Subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive PCV13 (lot-number 7-5093-003A; 1-inch needle) or PCV7 (lot-number 7-5092-005A; 1-inch needle). PCV13 is formulated similarly to PCV7, with each pneumococcal serotype polysaccharide covalently conjugated to CRM₁₉₇. PCV13 contains 2.2 µg of each polysaccharide (except for 4.4 µg of 6B), 5 mM succinate buffer, and 0.125 mg of aluminum as aluminum phosphate/0.5-mL dose. Each 0.5-mL dose of MnCCV-CRM₁₉₇ (1-inch needle) contains *N. meningitidis* (strain C11) group C oligosaccharide 10 µg and CRM₁₉₇ carrier protein adsorbed on aluminum phosphate.

Each subject was to receive PCV13 or PCV7 at 2, 4, and 6 months of age (3-dose infant series) and 15 months of age (toddler dose), in conjunction with 1 dose of each of the vaccines outlined in Table 1. All study vaccines were administered intramuscularly into anterolateral left thigh (PCV13/PCV7) or right thigh (all others).

2.3. Study assessments

2.3.1. Immunogenicity

Blood samples obtained 1 month after dose 2, dose 3, and toddler dose. Standardized enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) used to measure immunoglobulin G (IgG) concentrations elicited by 13 pneumococcal serotypes present in PCV13 [17]. Functional serum antibody titers against MnC were determined in blood samples collected 1 month after dose 2 of infant series and 1 month after toddler dose, using a validated serum bactericidal assay (SBA) based on previously described methods [18] using rabbit complement.

2.3.2. Safety

For 4 days after each vaccination, parents/guardians monitored local reactions (redness, swelling, tenderness at PCV injection site) and recorded rectal temperatures, antipyretic medication use and other systemic events (decreased appetite, irritability, increased or decreased sleep) in an electronic diary (e-diary). Adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs) were collected for each subject.

2.4. Statistical analyses

Primary immunological comparisons were concomitantly-administered vaccine antigen immune responses in PCV13 recipients relative to those in PCV7 recipients. Study was powered to show noninferiority of selected concomitantly-administered

² PCV7, Prevenar®/Prevnar®, Pfizer Inc, Philadelphia, PA.

³ MnCCV-CRM₁₉₇, Meningitec®, Pfizer Inc, Philadelphia, PA.

⁴ Infanrix® hexa at 2, 4 and 6 months, Infanrix®-IPV+Hib at toddler dose, Glaxo-SmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium.

Table 1
Study schedule.

	Age in months							
	2	4	5	6	7	12	15	16
PCV13 ^a	PCV13 ^a + DTaP-HBV-IPV/Hib ^{b,c} + MnCCV-CRM ₁₉₇ ^{d,e}	PCV13 ^a + DTaP-HBV-IPV/Hib ^{b,c} + MnCCV-CRM ₁₉₇ ^{d,e}	Blood draw	PCV13 ^a + DTaP-HBV-IPV/Hib ^{b,c}	Blood draw	MMR ^{g,h}	PCV13 + DTaP-IPV/Hib ⁱ + MnCCV-CRM ₁₉₇	Blood draw
PCV7 ^f	PCV7 ^f + DTaP-HBV-IPV/Hib ^{b,c} + MnCCV-CRM ₁₉₇ ^{d,e}	PCV7 ^f + DTaP-HBV-IPV/Hib ^{b,c} + MnCCV-CRM ₁₉₇ ^{d,e}	Blood draw	PCV7 ^f + DTaP-HBV-IPV/Hib ^{b,c}	Blood draw	MMR ^{g,h}	PCV7 ^f + DTaP-IPV/Hib ⁱ + MnCCV-CRM ₁₉₇ ^{d,e}	Blood draw

^a Lot number: 7-5093-003A.

^b DTaP = diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis; HBV = hepatitis B virus; IPV = inactivated polio virus; Hib = *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide.

^c Lot numbers: A21CA226A, A21CA232A.

^d MnCCV-CRM 197 = Meningococcal group C conjugate vaccine-diphtheria toxin cross-reactive material 197.

^e Lot number: 0623538/23538.

^f 7-5092-005A.

^g Measles-mumps-rubella live virus vaccine.

^h Lot number: NF50570.

ⁱ Lot number: A20CA251B.

vaccine antigens given with PCV13 relative to those given with PCV7. Based on estimated proportions of responders when considering all study vaccinations (pneumococcal and meningococcal estimates were derived from prior Pfizer studies), it was determined that sample size of 270 evaluable subjects per group would provide at least 80% overall power to declare noninferiority for all concomitantly-administered vaccine antigens using a noninferiority criterion of -0.10 and a 2-sided, type I error rate of 0.05. Assuming maximum dropout rate of 10%, enrollment of 600 subjects was required to ensure 540 subjects would be evaluable.

Analysis of MnCCV-CRM₁₉₇-induced immune responses was based on evaluable immunogenicity populations (i.e., eligible/randomized subjects who received all study and concomitant vaccinations and had ≥ 1 valid concomitant vaccine assay result). Proportions of responders achieving a meningococcal SBA titer $\geq 1:8$, an established correlate of protection against MnC disease [19], at 1 month after dose 2 in concomitant vaccine infant series (primary analysis) or 1 month after toddler dose (secondary analysis) was computed for each vaccine group. Exact, unconditional, 2-sided, 95% confidence intervals (CIs) on difference in proportions (PCV13–PCV7) were calculated, with CIs computed using the noninferiority procedure of Chan and Zhang [20]. Geometric mean titers (GMTs) for meningococcal antigen were calculated for both time points, with 2-sided, 95% CIs. PCV13 group responses were compared with those of PCV7 group using 2-fold criterion, i.e., evaluating whether lower limit of 95% CI for ratio of GMTs (PCV13 versus PCV7) was greater than 0.5.

Immunogenicity of MnC was evaluated in both PCV13 and PCV7 groups. Pneumococcal antibody concentrations were assessed only in PCV13 recipients. For each pneumococcal serotype, the proportion of responders achieving an antibody concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ (World Health Organization-defined threshold for assessing vaccine efficacy against IPD [21,22]) was computed for postdose 2 and 3 time points, and exact, unconditional, 2-sided, 95% CIs on the proportions were calculated. Geometric mean concentrations (GMCs) of pneumococcal IgG antibodies and 2-sided 95% CIs were calculated.

Safety population included all subjects who received ≥ 1 dose of study vaccine. Safety data were analyzed after each vaccination dose and summarized. SAEs were summarized for 3-dose infant series and toddler dose. Differences between PCV13 and PCV7 with respect to incidences of local reactions, systemic events, and AEs were calculated. Statistical differences in incidence were evaluated using the Fisher exact test.

3. Results

Subjects enrolled between 13 October 2006 and 01 December 2006, with trial completion in February 2008. Of 621 enrolled subjects, 2 did not meet all inclusion/exclusion criteria; therefore, 619 were randomized to PCV13 or PCV7 groups (Fig. 1). The 2 vaccine groups had similar baseline demographic characteristics (Table 2).

Of the 619 randomized subjects, 582 were included in the evaluable 2-dose concomitant vaccine population for assessing immune responses to MnCCV-CRM₁₉₇ (Fig. 1) and 273 were included in evaluable pneumococcal immunogenicity population specific to PCV13 group. Safety populations included 616 subjects ($n=316$ PCV13; $n=300$ PCV7) for dose 1, 604 subjects ($n=305$ PCV13; $n=299$ PCV7) for dose 2, 597 subjects ($n=302$ PCV13; $n=295$ PCV7) for dose 3, and 580 subjects ($n=292$ PCV13; $n=288$ PCV7) for the toddler dose.

3.1. Immunogenicity

Proportion of subjects achieving a MnC SBA serum antibody titer $\geq 1:8$ after dose 2 of infant series was 98.3% for the PCV13 group and 98.9% for the PCV7 group. The corresponding lower limit of the CI for difference in proportions was -2.9% , which meets criterion for noninferiority (Table 3). Similar results were observed posttoddler dose. In a post hoc analysis, noninferiority was assessed at alternative SBA titers ($\geq 1:16$, $1:32$, $1:64$ and $1:128$) postdose 2 and posttoddler dose. In the evaluable populations, noninferiority criteria were met at titers of $1:16$, $1:32$, and $1:64$ postdose 2 and posttoddler dose, and only post toddler dose for $1:128$ (Table 3).

After dose 2 of infant series, GMTs for MnC SBA antibodies were 191 for PCV13 group and 266 for PCV7 group; ratio of GMTs was 0.72 and lower bound of the 95% CI of the ratio was 0.60, thereby meeting 2-fold criterion for noninferiority (Table 3). After toddler dose, ratio of GMTs was 0.59; lower bound of the 95% CI was 0.47, approaching but not meeting 2-fold criterion.

Immune response data for the 7 common serotypes (i.e., those contained in both PCV13 and PCV7) and 6 additional serotypes are summarized in Table 4. For evaluable pneumococcal infant immunogenicity population, proportion of responders postdose 2 of infant series was greater than 84% for all pneumococcal serotypes except 6B (57.3%) and 23F (68.1%). Proportion of responders increased from dose 2 to dose 3 for all serotypes except serotype 14, which remained approximately the same. After dose 3, proportion of responders was 90% or higher for all 13 serotypes.

IgG GMCs increased from dose 2 to dose 3 for all pneumococcal serotypes except 19F, which decreased marginally (GMC of

Table 2
Demographic characteristics: all randomized subjects.

Characteristic	PCV13 (n = 315)	PCV7 (n = 304)	Total (N = 619)
Sex, n (%)			
Male	167 (53.0)	152 (50.0)	319 (51.5)
Female	148 (47.0)	152 (50.0)	300 (48.5)
Race, n (%)			
White	312 (99.0)	303 (99.7)	615 (99.4)
Black or African American	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Other	2 (0.6)	0 (0)	2 (0.3)
Age at enrollment, months			
Mean (standard deviation)	2.1 (0.5)	2.1 (0.5)	2.1 (0.5)
Median (range)	2.1 (1.1–3.3)	2.1 (0.1–3.3)	2.1 (0.1–3.3)
Weight at enrollment, kg			
Mean (standard deviation)	5.3 (0.7)	5.2 (0.7)	5.2 (0.7)
Median (range)	5.2 (2.7–8.8)	5.2 (2.5–7.7)	5.2 (2.5–8.8)

2.85 µg/mL postdose 2 versus 2.64 µg/mL postdose 3). The GMC for serotype 6B increased substantially from 0.42 µg/mL postdose 2 to 3.88 µg/mL postdose 3. Posttoddler dose IgG GMCs were 1.00 µg/mL or greater for all pneumococcal serotypes. All GMCs posttoddler dose were higher than GMCs postinfant series (marginally higher for serotype 3).

3.2. Safety and tolerability

Compliance with e-diary transmission and completion was similar between the vaccine groups.

3.2.1. Local reactions and systemic events

Local reactions occurred at similar frequencies and durations in the 2 vaccine groups (Table 5) except for significant tenderness after dose 3 (6.1% PCV13 versus 0% PCV7; $p < 0.001$) and moderate induration after dose 1 (4.9% PCV13 versus 1.6% PCV7; $p = 0.045$). In each group, most local reactions were mild in severity and mainly occurred on day 1 after vaccination.

Systemic events, including fever and use of antipyretic medication, occurred at similar frequencies and durations in the 2 vaccine groups (Table 5), except for irritability after dose 1 (51.4% PCV13 versus 42.7% PCV7; $p = 0.048$) and decreased sleep after dose 1 (34.6% PCV13 versus 24.7% PCV7; $p = 0.016$). Fever was typically mild in both groups.

3.2.2. Adverse events

Overall, at least 1 AE was reported by 48.4% of PCV13 group subjects and 53.0% in the PCV7 group for entire infant series, with toddler dose incidences of 29.6% and 27.1%, respectively. Infections and infestations were most prominent AE category for both PCV13 and PCV7; most common individual AEs were upper respiratory tract infection during infant series and gastroenteritis after toddler dose. Statistically significant differences were noted for AEs categorized as skin and cutaneous tissue disorders during infant series (3.2% PCV13 versus 7.7% PCV7; $p = 0.019$) and for incidence of respiratory tract infection specifically after infant dose 3 (5.3% PCV13 versus 1.7% PCV7; $p = 0.024$).

Table 3
Meningococcal geometric mean titers and the proportions of subjects achieving the predefined functional serum antibody level.

		PCV13		PCV7		Ratio (95% CI)
		n	GM (95% CI)	n	GM (95% CI)	
GM meningococcal SBA titer	Postdose 2	297	191.22 (167.72, 218.02)	284	266.19 (234.86, 301.71)	0.72 (0.60, 0.86)
	Posttoddler dose	258	432.28 (361.22, 517.31)	261	730.84 (642.05, 831.91)	0.59 (0.47, 0.74)
		n	% ≥ 1:8 titer (95% CI)	n	% ≥ 1:8 titer (95% CI)	Difference (95% CI)
% ≥ 1:8 meningococcal SBA titer	Postdose 2	292	98.3 (96.1, 99.5)	281	98.9 (96.9, 99.8)	-0.6 (-2.9, 1.6)
	Posttoddler dose	251	97.3 (94.5, 98.9)	260	99.6 (97.9, 100)	-2.3 (-5.1, -0.2)
		n	% ≥ 1:16 titer (95% CI)	n	% ≥ 1:16 titer (95% CI)	Difference (95% CI)
% ≥ 1:16 meningococcal SBA titer	Postdose 2	290	97.6 (95.2, 99.0)	279	98.2 (95.9, 99.4)	-0.6 (-3.2, 2.0)
	Posttoddler dose	249	96.5 (93.5, 98.4)	260	99.6 (97.9, 100.0)	-3.1 (-6.1, -0.8)
		n	% ≥ 1:32 titer (95% CI)	n	% ≥ 1:32 titer (95% CI)	Difference (95% CI)
% ≥ 1:32 meningococcal SBA titer	Postdose 2	282	94.9 (91.8, 97.1)	275	96.8 (94.1, 98.5)	-1.9 (-5.4, -1.5)
	Posttoddler dose	246	95.3 (92.0, 97.6)	260	99.6 (97.9, 100.0)	-4.3 (-7.6, -1.5)
		n	% ≥ 1:64 titer (95% CI)	n	% ≥ 1:64 titer (95% CI)	Difference (95% CI)
% ≥ 1:64 meningococcal SBA titer	Postdose 2	268	90.2 (86.3, 93.4)	265	93.3 (89.7, 95.9)	-3.1 (-7.7, 1.5)
	Posttoddler dose	242	93.8 (90.1, 96.4)	258	98.9 (96.7, 99.8)	-5.1 (-8.8, 1.6)
		n	% ≥ 1:128 titer (95% CI)	n	% ≥ 1:128 titer (95% CI)	Difference (95% CI)
% ≥ 1:128 meningococcal SBA titer	Postdose 2	242	81.5 (76.6, 85.7)	249	87.7 (83.3, 91.3)	-6.2 (-12.1, -0.3)
	Posttoddler dose	238	92.2 (88.3, 95.2)	256	98.1 (95.6, 99.4)	-5.8 (-10.0, 1.8)

CI = confidence interval; GM = geometric mean; SBA = serum bactericidal assay.

Table 4
Immune responses to pneumococcal serotypes in PCV13 recipients.

Serotype (n)	% responders by antipolysaccharide IgG ^a		Diff (95% CI)	Antipolysaccharide IgG GMC (μg/mL) ^b		Ratio (95% CI)	Antipolysaccharide IgG GMC (μg/mL) ^b After toddler dose (95% CI)
	After dose 2 (95% CI)	After dose 3 (95% CI)		After dose 2 (95% CI)	After dose 3 (95% CI)		
Common serotypes^c							
4 (269 infant; 241 toddler)	96.7 (93.7, 98.5)	98.9 (96.8, 99.8)	2.2 (0.1, 4.4)	1.89 (1.70, 2.10)	2.33 (2.11, 2.57)	1.23 (1.13, 1.35)	4.97 (4.42, 5.58)
6B (267 infant; 228 toddler)	57.3 (51.1, 63.3)	98.5 (96.2, 99.6)	41.2 (34.9, 46.9)	0.42 (0.37, 0.47)	3.88 (3.41, 4.41)	9.28 (8.18, 10.53)	11.88 (10.57, 13.35)
9V (273 infant; 241 toddler)	91.9 (88.1, 94.9)	99.3 (97.4, 99.9)	7.3 (4.1, 10.4)	1.49 (1.34, 1.66)	1.71 (1.56, 1.86)	1.15 (1.05, 1.25)	3.44 (3.12, 3.80)
14 (270 infant; 230 toddler)	98.5 (96.3, 99.6)	97.4 (94.7, 99.0)	-1.1 (-3.4, 1.2)	3.84 (3.37, 4.37)	6.17 (5.45, 6.98)	1.61 (1.41, 1.83)	11.37 (10.17, 12.71)
18C (267 infant; 239 toddler)	91.8 (87.8, 94.8)	98.1 (95.7, 99.4)	6.4 (3.1, 9.5)	1.58 (1.40, 1.78)	2.29 (2.08, 2.52)	1.45 (1.30, 1.61)	3.96 (3.55, 4.43)
19F (270 infant; 231 toddler)	97.8 (95.2, 99.2)	99.3 (97.3, 99.9)	1.5 (-0.4, 3.4)	2.85 (2.53, 3.21)	2.64 (2.42, 2.89)	0.93 (0.83, 1.03)	8.04 (7.07, 9.14)
23F (260 infant; 233 toddler)	68.1 (62.0, 73.7)	94.6 (91.1, 97.0)	26.5 (20.7, 31.9)	0.54 (0.47, 0.62)	2.15 (1.89, 2.45)	4 (3.55, 4.50)	5.07 (4.50, 5.71)
Additional serotypes^d							
1 (268 infant; 235 toddler)	96.3 (93.2, 98.2)	99.3 (97.3, 99.9)	3 (0.8, 5.1)	1.9 (1.70, 2.13)	3.04 (2.73, 3.38)	1.6 (1.46, 1.76)	4.79 (4.21, 5.45)
3 (267 infant; 243 toddler)	88 (83.5, 91.7)	90.3 (86.1, 93.5)	2.2 (-1.8, 6.3)	0.79 (0.72, 0.87)	0.97 (0.87, 1.08)	1.23 (1.13, 1.35)	1.07 (0.95, 1.20)
5 (261 infant; 234 toddler)	87.4 (82.7, 91.1)	97.3 (94.6, 98.9)	10 (5.9, 13.9)	0.99 (0.90, 1.10)	1.93 (1.74, 2.13)	1.94 (1.78, 2.11)	3.9 (3.53, 4.31)
6A (269 infant; 235 toddler)	84.4 (79.5, 88.5)	97.4 (94.7, 98.9)	13 (8.6, 17.2)	1.1 (0.97, 1.25)	3.16 (2.82, 3.53)	2.87 (2.58, 3.20)	7.07 (6.35, 7.87)
7F (268 infant; 242 toddler)	98.5 (96.2, 99.6)	100 (98.6, 100)	1.5 (-0.1, 3.1)	1.85 (1.69, 2.02)	4.03 (3.70, 4.40)	2.18 (1.98, 2.41)	5.78 (5.13, 6.53)
19A (267 infant; 226 toddler)	98.1 (95.7, 99.4)	99.6 (97.9, 100)	1.5 (-0.4, 3.4)	2.36 (2.10, 2.66)	3.07 (2.79, 3.37)	1.3 (1.18, 1.44)	11.64 (10.43, 13.0)

CI = confidence interval; GMC = geometric mean concentration; IgG = immunoglobulin G.

^a Proportion of subjects with antipolysaccharide IgG concentrations ≥ 0.35 μg/mL.

^b GMCs were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw.

^c Serotypes common to PCV7 and PCV13.

^d Serotypes covered by PCV13 but not PCV7.

Table 5
Percentages of subjects reporting local or systemic reactions within 4 days of each dose.

Reaction	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Toddler dose	
	PCV13 (n = 246–275)	PCV7 (n = 247–270)	PCV13 (n = 191–227)	PCV7 (n = 201–232)	PCV13 (n = 176–217)	PCV7 (n = 171–215)	PCV13 (n = 131–193)	PCV7 (n = 113–170)
<i>Local reaction</i>								
Tenderness								
Any	49.5	43.3	45.4	46.6	47.9	41.9	64.2	64.7
Significant ^a	2.8	2.8	4.2	3.9	6.1 [†]	0	5.9	6.8
Swelling								
Any	19.0	14.2	28.2	23.1	27.6	28.2	33.3	30.7
Mild ^b	16.3	14.2	25.7	20.3	26.4	25.8	31.1	24.2
Moderate ^b	4.9 [*]	1.6	5.8	4.5	5.6	4.0	11.8	12.9
Severe ^b	0	0	0	0	0	0	0	0
Redness								
Any	22.0	19.1	34.1	30.9	31.0	34.8	40.9	41.1
Mild ^b	20.1	18.3	32.4	30.2	29.1	33.3	35.0	37.6
Moderate ^b	2.4	1.2	3.1	2.5	4.5	5.1	13.1	12.5
Severe ^b	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Systemic reaction</i>								
Fever ^d								
≥38 °C but ≤39 °C	30.5	24.5	40.4	41.7	34.3	38.3	38.9	44.8
>39 °C but ≤40 °C	0.8	0.8	2.6	2.5	5.6	5.2	8.1	6.8
>40 °C	0	0	0	0	0	0	0.8	0
Decreased appetite	39.8	36.8	45.1	44.5	47.0	42.6	53.4	47.6
Irritability	51.4 ^c	42.7	64.5	61.5	57.2	58.8	61.7	61.8
Increased sleep	53.5	51.3	46.8	41.6	33.5	34.5	39.4	35.2
Decreased sleep	34.6 ^c	24.7	36.2	29.6	30.2	25.8	27.2	27.1
Use of antipyretic medication to prevent symptoms	49.1	47.7	58.4	58.6	56.3	53.6	59.6	61.6
Use of antipyretic medication to treat symptoms	50.6	46.9	60.3	61.3	55.6	55.5	59.7	60.1

^{*} Statistically significant difference, $p < 0.05$ (Fisher exact test, 2-sided) for moderate swelling and $p < 0.001$ for significant tenderness.

^a Significant = present and interfered with limb movement.

^b Redness and swelling were categorized as absent, mild, 0.5–2.0 cm; moderate, 2.5–7.0 cm; and severe, >7.0 cm.

^c Statistically significant difference, $p < 0.05$ (Fisher exact test, 2-sided).

^d Fever was defined as a core (rectal) temperature ≥ 38.0 °C and categorized by severity: mild ≥ 38.0 °C to ≤ 39.0 °C, moderate > 39.0 °C to ≤ 40.0 °C or severe > 40.0 °C.

During infant series, SAEs occurred in 16 subjects per vaccine group. Most SAEs were infections, all but 2 were considered not related to study vaccination. SAEs considered by investigator to be related to study vaccine, both requiring hospitalization, occurred in PCV7 group: high fever (with tense fontanelle), occurring 2 days after dose 3 (subject completed the study with no additional AEs reported) and severe febrile convulsion 2 days after dose 3 (subject was discontinued from receiving further study vaccine). During toddler dose period, SAEs occurred in 3 subjects in PCV13 group and 1 subject in PCV7 group. None of the SAEs in either vaccine group were considered related to study vaccine.

One non-related death occurred during study, a 9-month-old male infant in the PCV13 group who died 76 days postdose 3 from sudden infant death syndrome. Four study withdrawals were attributed to AEs ($n = 1$ PCV13; $n = 3$ PCV7), including 3 cases of febrile convulsions occurring after infant series, and one case of febrile convulsion 2 days after dose 3 of PCV7.

4. Discussion

This phase 3 study demonstrated that PCV13 can be given concomitantly with MnCCV-CRM₁₉₇ in healthy infants and toddlers receiving routine pediatric vaccinations. In the PCV13 group, immune responses to the 13 pneumococcal serotypes were demonstrated. Higher IgG GMCs were observed after toddler dose, consistent with boostable immunity elicited by infant series vaccination.

Expanded coverage provided by PCV13 would be expected to have a major impact in Spain when considering the high rate of IPD relative to other countries in the European Union and other country-specific epidemiologic data, such as the high contributions of serotypes 1 and 5 to severe systemic infections and serotype 3-related fatalities [23–25]. PCV13 also protects against serotype 19A, a major worldwide contributor to pneumococcal disease in the post-PCV7 era associated with a high rate of multidrug antibiotic resistance [26–31].

Meningitec[®] use (licensed in Europe for active immunization from 2 months of age) in this study was based on its composition of MnC polysaccharide conjugated to a CRM₁₉₇, with other phase 3 studies evaluating PCV13 with concomitant MnC polysaccharide conjugated to tetanus toxoid protein (NeisVac-C[®], Baxter Healthcare Corporation) [32,33]. Meningitec[®] was the first licensed MnCCV. Its routine use was supported by success of the MnCCV immunization program implemented in the United Kingdom in 1999 that conferred dramatic reductions in confirmed cases of MnC disease and associated mortality rates [6,34–37]. Demonstrating a lack of interference between PCV13 and MnCCV-CRM₁₉₇ specifically during the infant series was of particular interest in the present trial, as peak incidence of meningococcal disease occurs in infants from 1 month to 1 year of age [38–40]. Noninferiority criteria were met for percentage of responders after both infant series and toddler dose. After toddler dose, MnC SBA titers increased significantly compared with postinfant series GMTs, however, titers were lower in PCV13 recipients compared with PCV7 recipients, with a lower bound of the 95% CI of the GMT

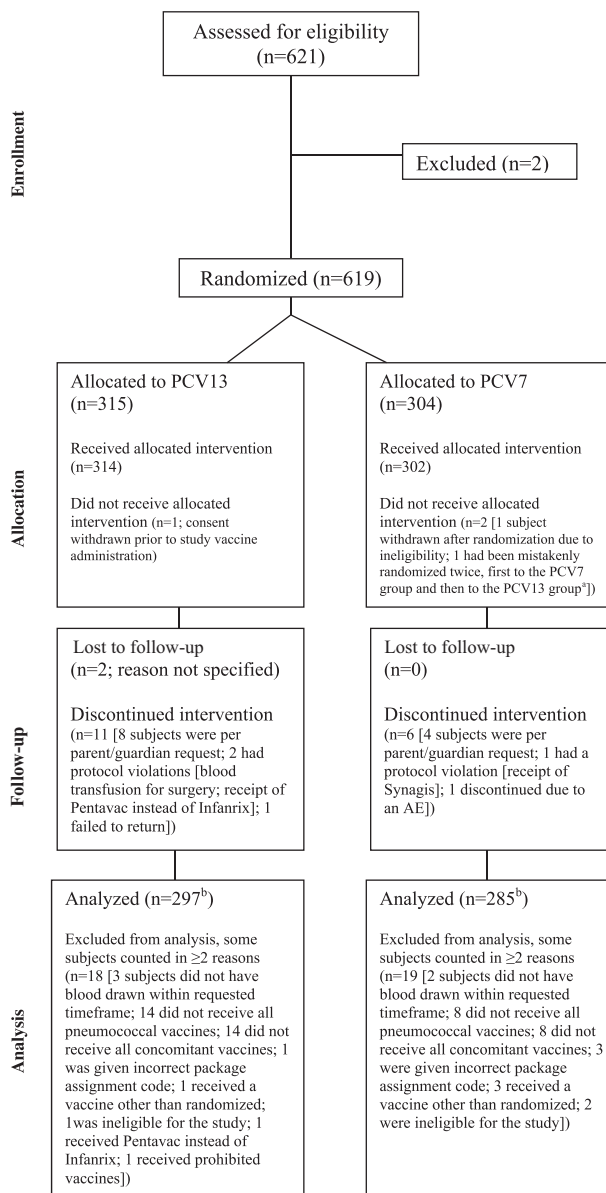


Fig. 1. CONSORT diagram. ^aAlthough patient had been randomized twice, they were only included in the study group for which vaccination was actually received (PCV13). ^bRepresents the evaluable 2-dose concomitant vaccine infant immunogenicity population used in the analysis of the primary endpoint of immune responses elicited by meningococcal group C conjugate vaccine.

ratio of 0.47 (slightly under the 0.5 value required to meet the 2-fold criterion for noninferiority). Although it was encouraging that proportions of posttoddler dose responders exceeded 97% in both groups, it is known that immunological memory alone may not protect against acute infection, and children with lower post-booster antibody levels may be at increased risk sooner than children with higher post-booster antibody levels. For example, children who experienced MenC vaccine failure exhibited lower antibody levels during acute disease yet had evidence of a boosted antibody response after infection [41]. Post-vaccination antibody persistence data would be helpful for assessing the potential for long-term protection.

Results reported here represent the first clinical trial data for PCV13 and MnCCV-CRM₁₉₇ among infants receiving routine immunizations, adding to available literature for concomitant administration of pneumococcal and meningococcal vaccinations [38,40–45]. Studies of a prior investigational 9-valent

PCV-CRM₁₉₇ and MnCCV-CRM₁₉₇ combination product (PCV9-MnCCV)—containing the MnC antigen of Meningitec and the 7 pneumococcal serotypes of PCV plus 2 additional pneumococcal serotypes (1 and 5)—yielded mixed findings regarding interference between pneumococcal and meningococcal components. Although there are data supporting the immunogenicity and safety of PCV9-MnCCV [41,42], a randomized trial of PCV9-MnCCV or Meningitec with other routine vaccinations in the United Kingdom demonstrated reduced meningococcal, Hib, and diphtheria immunogenicity in the former group [38]. Results were since published for a trial in which infants in the United Kingdom received 2 doses of MnCCV concomitant with PCV7 and routine vaccinations [43]. In that study, the proportion of Meningitec-randomized subjects achieving an SBA titer $\geq 1:8$ was 98% after 2 doses. Subsequently, recently published results for a Polish trial in which infants received PCV7 and/or MnCC-CRM₁₉₇ showed no interference with meningococcal, diphtheria, or pneumococcal responses when the vaccines were given together compared with separate administration [45]. Although MnC SBA titers were lower for those receiving PCV7 plus MnCC vaccine versus MnCC vaccine alone at the pre-toddler time point, they increased after toddler dose to levels similar to those after infant series. Our findings support protection for concomitant PCV13 and MnCCV-CRM₁₉₇ vaccination with respect to pneumococcal IgG GMCs and meningococcal SBA titers as well as both pneumococcal and meningococcal response rates, including those based on high SBA titers (specifically 1:16, 1:32, 1:64 and 1:128, as per post hoc analysis).

A novel aspect of study was pneumococcal immunogenicity assessment 1 month after both doses 2 and 3. Other PCV13 global clinical development program studies were designed to assess immunogenicity only after completion of infant series, typically consisting of 3 doses followed by a single toddler dose but with 2-dose primary infant series evaluated in studies conducted in the United Kingdom [32] and in Italy [46]. Overall, IgG response rates and GMCs for the majority of pneumococcal serotypes increased from dose 2 to dose 3 of infant series, as well as from dose 3 of infant series to after toddler dose. Serotypes 6B and 23F showed a brisk response after dose 3—with proportions of responders to PCV13 and PCV7 increasing from 57.3% and 68.1%, respectively, after dose 2 to 98.5% and 94.6%, respectively, after dose 3. IgG GMCs elicited by these 2 serotypes likewise increased substantially from infant doses 2 to 3. IgG ELISA seroconversion rates for serotypes 6B and 23F were not unique to this study, with similar reports from other clinical trials of infant pneumococcal conjugate vaccination [15,43,44,47,48]. A 2-dose series of PCV7 has been shown to confer significant protection against serotype 6B- and 23F-attributable disease irrespective of the relatively lower IgG response rates for these serotypes [46].

Safety of PCV13 was similar to PCV7, an accepted standard of care for infants and young children. Incidences of local reactions and systemic events were similar between PCV13 and PCV7 recipients and generally mild in severity. AEs were likewise comparable between groups, most of mild or moderate severity, considered unrelated to test vaccine, and followed a pattern consistent with types of conditions expected in infants and toddlers.

In conclusion, immunogenicity of a 2-dose infant series and 15-month toddler dose of MnCCV-CRM₁₉₇ with PCV13 compared with PCV7 resulted in lower GMTs, but the clinical significance of this is unknown as the proportion of infants achieving protective MenC antibody titers was comparable in the two groups. PCV13 was immunogenic, with substantial antipneumococcal immune responses against all 13 serotypes during infant series and subsequently increasing after toddler dose. PCV13 can be given safely as a 3-dose infant series and single toddler dose regimen, administered at 2, 4, 6, and 15 months of age with concomitant MnCCV-CRM₁₉₇.

Acknowledgements

We also extend our gratitude to the children and parents/guardians who participated in this study, Dr. Steven Lauder (global trial leader for study 501), and the additional members of the 501 study group: Margarita Aliaga, Camino de Pamplona (Spain); María Amor-Peix, Barcelona, Spain; Jesus Antelo, Vigo, Spain; Josep Lluís Arimany, Barcelona, Spain; Manuel Baca-Cots, Málaga, Spain; Jose Baldo, Valencia, Spain; Luis Blesa, Valencia, Spain; M Carmen-Peidró, Valencia, Spain; Alfonso Carmona, Sevilla, Spain; Alfredo Ballester Sanz, Valencia, Spain; Javier Casares, Ourense, Spain; Jose Maria Cubells, Barcelona, Spain; Javier Díez-Delgado, Almería, Spain; Goretti Echarte, Camino de Pamplona (Spain); Eva Escribano, Móstoles (Madrid), Spain; Miguel Angel Fernández-Cuesta, Getafe (Madrid), Spain; Ramón Fernández-Prieto, Ferrol-A Coruña, Spain; Maria Garcés, Valencia, Spain; Marta García-Bernal, Barcelona, Spain; Luisa García Vicente, Santiago de Compostela (Spain); Angel Hernandez-Merino, Alcorcón (Madrid), Spain; Angels Jubert, Valencia, Spain; Manuel Martínez-Pons, Valencia, Spain; Manuel Merino, Getafe (Madrid), Spain; Nazareth Martínón-Torres, Santiago de Compostela (Spain); Raquel Monfort, Barcelona, Spain; Carmen Muñoz Labian, Madrid, Spain; Dolores Oreiro Vilacoba, Santiago de Compostela (Spain); Jesús M Pascual, (Parla) Madrid, Spain; Maria-Victoria Planelles; Isabel Quintela, La Coruña, Spain; Carmen Rodriguez-Tenreiro, Santiago de Compostela (Spain); Jesus Ruiz-Contreras, Madrid, Spain; Gabriel Saitua, Bilbao (Bizkaia), Spain; Manuel Silveira, Burela (Lugo), Spain; M José Torregrosa, Barcelona, Spain; Isabel Úbeda, Valencia, Spain.

Conflict of interest statement: This study was sponsored by Wyeth, which was acquired by Pfizer Inc in October 2009.

JDD reports he has received honoraria as a speaker and advisor for Pfizer Inc. EB and FGS have received honoraria as speakers, advisors or for expert testimony for Pfizer Inc, Sanofi Pasteur MSD, and GlaxoSmithKline. EB has received honoraria from AstraZeneca as well. FMT reports he has received honoraria as a speaker and advisor for Pfizer Inc, Sanofi Pasteur MSD, GlaxoSmithKline, Wyeth, Novartis, and MedImmune Inc. FMT research activities have been supported by grants from Instituto Carlos III (Intensificación de la actividad investigadora) and Fondo de Investigación Sanitaria (FIS; PI070069 and PI1000540) del “plan nacional de I+D+I” and “fondos FEDER. Authors VPS, PIM, and AD report no financial conflicts of interest. Authors AG, JZL, PCG, WCG, EAE and DAS are employees of Pfizer Inc.

Medical writing support was provided by Laurie Orloski, PharmD at Pharmite and Elaine Santiago, PharmD at Excerpta Medica and was funded by Pfizer Inc.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.049>.

References

- Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martínón JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1020–2.
- Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:893–7.
- Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009;360:244–56.
- Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2001;20(Suppl. 1):S58–67.
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187–95.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
- GSP Summary Report (Stage 1; Version 1) for SAGE meeting November 6–8, 2007; October 18, 2007 version (public document).
- Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, Ray P, Corsaro B, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:306–11.
- Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactivity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003;21:3653–62.
- Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28:4192–203.
- Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, et al. Immunogenicity of Infanrix® hexa/Infanrix®-IPV+Hib when coadministered with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers. In: Poster presented at the Infectious Diseases Society of America (IDSA) 47th Annual Meeting, October 29–November 1, 2009.
- Wernette CM, Frasch CE, Madore D, Carlone G, Goldblatt D, Plikaytis B, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of human antibodies to pneumococcal polysaccharides. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:514–9.
- Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, Donaldson KB, Harakeh HS, Dykes JK, et al. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. The Multilaboratory Study Group. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:156–67.
- Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:780–6.
- Chan ISF, Zhang Z. Test based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics* 1999;55:1201–9.
- Jódar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 2003;21:3265–72.
- World Health Organization Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927; 2005.
- Henriques B, Kalin M, Ortvist A, Olsson Lijequist B, Almela M, Marrie TJ, et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000;182:833–9.
- McIntosh ED, Fritzell B, Fletcher MA. Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe, 2005. *Epidemiol Infect* 2007;135:644–56.
- Pérez A, Sala P, Giménez M, Sierra M, Esteve A, Alonso A, et al. Pneumococcal bacteremia in children: an 8-year review in two hospitals in Barcelona. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:677–81.
- Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, Melo-Cristino J, Ramirez M, Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:835–43.
- Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, et al. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66:332–5.
- Dortet L, Ploy MC, Poyart C, Raymond J. ORP Ile de France Ouest Emergence of *Streptococcus pneumoniae* of serotype 19A in France: molecular capsular serotyping, antimicrobial susceptibilities, and epidemiology. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:49–57.
- Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1013–9.
- Muñoz-Almagro C, Esteve C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect* 2009;59:75–82.
- Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, et al. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005–2007 vs 1997–1999) in children under 2 years of age in a population with

- intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:997–1001.
- [28] Snape MD, Klinger CL, Daniels JTM, Layton H, Rollinson L, Pestrige S, et al. Immunogenicity of DTaP-IPV-Hib and MenC vaccines in the UK when administered with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [abstract]. In: Poster presented at the 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) 46th Annual Meeting, October 25–28, 2008.
- [29] Martínón-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, Bernaola E, Diez-Domingo J, Carmona A, et al. 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:392–9.
- [30] Jódar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002;359:1499–508.
- [31] English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, Deeks J, Boardman M, Brown K, et al. A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2000;19:1232–8.
- [32] Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger K, Blatter MM, Quataert SA, et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:153–9.
- [33] Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999;179:1569–72.
- [34] Buttery JP, Riddell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1751–8.
- [35] Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 1997;337:970–6.
- [36] Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 (Suppl.)):S97–108.
- [37] Lagos R, Muñoz A, Levine MM, Watson W, Chang I, Paradiso P. Immunology of combining CRM(197) conjugates for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* in Chilean infants. *Vaccine* 2009;27:2299–305.
- [38] Sigurdardottir ST, Davidsdottir K, Arason VA, Jonsdottir O, Laudat F, Gruber WC, et al. Safety and immunogenicity of CRM197-conjugated pneumococcal-meningococcal C combination vaccine (9vPnC-MnCC) whether given in two or three primary doses. *Vaccine* 2008;26:4178–86.
- [39] Southern J, Borrow R, Andrews N, Morris R, Waight P, Hudson M, et al. Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:194–9.
- [40] Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998–2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):84–191.
- [41] Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, et al. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2006;194:1745–52.
- [42] Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different *Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 (Suppl.)):S77–88.
- [43] Wysocki J, Tansey S, Brachet E, Baker S, Gruber W, Giardina P, et al. Randomised, controlled trial of concomitant pneumococcal and meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2010;28:7779–86.
- [44] Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1017–26.
- [45] Gadzinowski J, Tansey S, Mellelieu T, Baker S, Giardina P, Gruber WC, et al. A phase 3 trial evaluating the safety, tolerability and immunogenicity of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine [abstract]. In: Poster presented at the 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) 46th Annual Meeting, October 25–28, 2008.
- [46] Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sörberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:108–14.
- [47] Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 (Suppl.)):S66–76.
- [48] Public Health England. Cumulative weekly number of reports of invasive pneumococcal disease due to any of the seven serotypes in PrevenarTM: children aged <2 years in England and Wales by epidemiological year: July–June (2005– to date); 2008, http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1207821645727.

13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given With Meningococcal C–Tetanus Toxoid Conjugate and Other Routine Pediatric Vaccinations: Immunogenicity and Safety

Federico Martínón-Torres, MD, PhD,* Francisco Gimenez-Sanchez, MD, PhD,† Alejandra Gurtman, MD,‡ Enrique Bernaola, MD,¶ Javier Diez-Domingo, MD, PhD,|| Alfonso Carmona, MD,# Mohinder Sidhu, PhD,‡ Denise A. Sarkozy, MS,§ William C. Gruber, MD,‡ Emilio A. Emini, PhD,** and Daniel A. Scott, MD,‡ on behalf of the 3007 Study Group

Background: As multiple vaccines are administered concomitantly during routine pediatric immunizations, it is important to ascertain the potential interference of any new vaccine on the immune response to the concomitantly administered vaccines. Immune responses to meningococcal serogroup C–tetanus toxoid conjugate vaccine (MnCC-TT) and the diphtheria and tetanus antigens in routine pediatric vaccines (diphtheria, tetanus, acellular pertussis–hepatitis B virus–inactivated poliovirus/*Haemophilus influenzae* type b [DTaP–HBV–IPV/Hib] and DTaP–IPV+Hib) when given concomitantly with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) were compared with responses when given with PCV7. In addition, the immunogenicity and safety of PCV13 were assessed.

Methods: Healthy infants were randomized to receive PCV13 or PCV7 (ages 2, 4, 6 and 15 months), concomitant with MnCC-TT (2, 4 and 15 months), DTaP–HBV–IPV/Hib (2, 4 and 6 months), and DTaP–IPV+Hib (15 months).

Results: Immune responses to MnCC-TT and to the diphtheria and tetanus antigens administered with PCV13 were noninferior to the responses observed when the vaccines were administered with PCV7; ≥ 96.6 (postinfant) and $\geq 99.4\%$ (posttoddler) subjects achieved prespecified immune response levels to each antigen in each group. After the infant series, $\geq 93.0\%$ of subjects receiving PCV13 achieved pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations ≥ 0.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for all serotypes except serotype 3 (86.2%), increasing to 98.1–100% for most serotypes (serotype 3: 93.6%) after the toddler dose. Local and systemic reactions were similar between groups.

Conclusions: Immune responses to MnCC-TT, and other childhood vaccines (DTaP–HBV–IPV/Hib, DTaP–IPV+Hib) were noninferior when concomitantly administered with PCV13 compared with PCV7. PCV13 does not interfere with MnCC-TT. PCV13 is highly immunogenic with a favorable safety profile.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal vaccination, infants, meningococcal vaccination

(*Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 392–399)

The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevnar/Prevenar; Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA) was licensed in 2000 in the United States and in 2001 in the European Union (EU).^{1,2} The introduction of PCV7 has led to dramatic reductions in invasive pneumococcal disease (IPD) burden.^{3,4}

The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13; Prevenar 13; Wyeth Pharmaceuticals Inc.), contains the PCV7 serotypes and 6 additional serotypes. The serotypes included in PCV13 are estimated to cause 80–92% of pneumococcal disease in children aged < 5 years, globally.⁵ PCV13 has been approved for pediatric use in the EU, the United States and other countries worldwide. Noninferiority of PCV13 compared with PCV7 has been demonstrated in previous studies.^{6–8}

As multiple vaccines are administered concomitantly during routine pediatric immunizations, it is important to ascertain the potential interference of any new vaccine on the immune response to the concomitantly administered vaccines. In Spain, vaccination against meningococcal serogroup C is part of the routine national immunization schedule. Three different conjugate vaccines are available; this study used the meningococcal serogroup C–tetanus toxoid conjugate vaccine (MnCC-TT; NeisVac-C; Baxter Healthcare, Deerfield, IL).

Accepted for publication January 17, 2012.

From *Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain, and Vaccine Research Unit, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Spain; †Complejo Hospitalario, Torrecárdenas, Almería, Spain; ‡Research, Pfizer Inc, Pearl River, NY; §Former employee of Pfizer Inc, Collegeville, PA; ¶Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Spain; ||CSISP Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia, Spain; #Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla, Spain; and **Research, Pfizer Inc, Collegeville, PA.

This study was sponsored by Wyeth, which was acquired by Pfizer Inc in October 2009. The funding source contributed to the study design; the collection, analysis and interpretation of data; and medical writing support. No honorarium, grant, or other form of payment was provided to authors, with the exception of funding needed for the conduct of the study. Medical writing support was provided by Vicki Schwartz, PhD, of Excerpta Medica, and was funded by Pfizer Inc.

AG, MS, WCG, EAE and DA Scott are employees of Pfizer Inc. DA Sarkozy is a former employee of Pfizer Inc. FMT's research activities have been supported by grants from Consellería de Sanidade / Xunta de Galicia (RH107/2-Intensificación de la actividad investigadora, PS09749 and 10PXIB918184PR), Instituto Carlos III (Intensificación de la actividad investigadora) and Fondo de Investigación Sanitaria (FIS; PI070069/PI1000540) del plan nacional de I+D+I and “fondos FEDER.” FMT has received research grants and/or

honoraria as a consultant/advisor and/or speaker from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Pfizer Inc, Wyeth, Novartis and MedImmune Inc. FGS has received grants and/or honoraria as a consultant/advisor and/or speaker from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Pfizer Inc and Wyeth. EB has received grants and/or honoraria as a consultant/advisor and/or speaker from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Pfizer Inc and Wyeth. JDD is Principal Investigator in clinical trials of Pfizer Inc, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD and Novartis, and he has received honoraria as a consultant/advisor or speaker from GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Pfizer Inc and Novartis. AC has been an investigator in clinical trials of Pfizer Inc. Trial registered at clinicaltrials.gov: NCT00474539.

Address for correspondence: Federico Martínón-Torres, MD, PhD, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Paediatrics Department, Travesía de Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, Spain. E-mail: federico.martinon.torres@sergas.es.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.pidj.com).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/00/31/04-0392

DOI: 10.1097/INF.0b013e31824b972b

The primary objective of this study was to evaluate the noninferiority of the immune responses to MnCC-TT vaccine as well as to the diphtheria and tetanus antigens present in routinely administered vaccines in the Spanish pediatric immunization schedule when these vaccines were administered concomitantly with PCV13 compared with PCV7. The responses to the diphtheria and tetanus antigens were of particular interest given the use of genetically modified diphtheria toxin and tetanus toxoid as immunologic carriers in the PCV and MnCC-TT vaccines. The routine pediatric vaccines containing these antigens included diphtheria, tetanus, acellular pertussis–hepatitis B virus–inactivated poliovirus/*Haemophilus influenzae* type b vaccine (DTaP–HBV–IPV/Hib; Infanrix hexa; GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) and DTaP–IPV+Hib vaccine (Infanrix–IPV+Hib, GlaxoSmithKline Biologicals). The immunogenicity and safety of PCV13 were also assessed.

MATERIALS AND METHODS

This parallel-group, randomized, active-controlled, double-blind study was conducted at 23 sites in Spain from July 4, 2007 to March 23, 2009 (date of last 6-month follow-up telephone contact). An independent ethics committee at each site reviewed and provided written approval of the protocol for this study. The study was conducted in accordance with the ethical principles originating in the Declaration of Helsinki and was designed and performed in compliance with Good Clinical Practice and applicable regulatory requirements. Written informed consent was obtained from parents/legal guardians of every subject before enrollment in the study and before performance of any study-related procedures.

Eligible infants were aged 42–98 days at enrollment and were healthy. Exclusion criteria included previous vaccination with any pneumococcal vaccine antigens required for the study; contraindication to vaccination with study vaccines; history of known or suspected immune deficiency or suppression, culture-proven invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* or severe chronic disorder; prior receipt of blood products or gamma-globulin (including hepatitis B immunoglobulin and monoclonal antibodies); or prior participation in another investigational trial.

This was a double-blind study, and all participants and study personnel were blind to treatment allocation. Subjects were randomly allocated in a 1:1 ratio to receive PCV13 or PCV7 at ages 2, 4, 6 and 15 months, concomitant with MnCC-TT at 2, 4 and 15 months, DTaP–HBV–IPV/Hib at 2, 4 and 6 months and DTaP–IPV+Hib at 15 months. Combination measles, mumps and rubella vaccine (Priorix; GlaxoSmithKline Biologicals) was administered at 12 months. Vaccine regimens were based on national recommendations for pediatric immunization in Spain.⁹ Rotavirus vaccine was permitted at any time during the study. Varicella, hepatitis A and influenza vaccines were permitted, but not concomitantly with PCV7 or PCV13. Antipyretic medications were permitted to treat or prevent symptoms.

PCV13 contains saccharides from pneumococcal serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F and 19A, and the PCV7 serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F), all individually conjugated to cross-reactive material 197 (CRM₁₉₇; a nontoxic variant of diphtheria toxin). As with PCV7, PCV13 is formulated to contain 2.2 µg of each saccharide except for 4.4 µg of 6B and 0.125 mg of aluminum phosphate per 0.5-mL dose. The appearance of PCV13 and PCV7 was identical.

Blood samples were collected 1 month after the second, third and toddler doses. Antigroup C meningococcal functional antibody titers were determined for the blood samples collected 1 month after the second dose and 1 month after the toddler dose

of MnCC-TT by a standardized serum bactericidal assay (SBA) using rabbit complement.¹⁰ Serum concentrations (IU/mL) of immunoglobulin G (IgG) antibodies to tetanus toxoid and diphtheria toxoid were determined using enzyme-linked immunosorbent assay for the blood samples collected 1 month after the 3-dose DTaP–HBV–IPV/Hib series and 1 month after the DTaP–IPV+Hib toddler dose. For the PCV13 group, serotype-specific IgG serum concentrations were determined for each of the 13 pneumococcal serotypes using the standard pneumococcal enzyme-linked immunosorbent assay.^{11,12}

Local reactions (redness, swelling and tenderness), systemic events (decreased appetite, irritability, increased or decreased sleep and fever) and use of antipyretic medications were monitored and recorded by parents/legal guardians in an electronic diary daily for 4 days after each vaccination. Tenderness was recorded as none, present or interfered with limb movement. Redness and swelling were measured with a caliper (1 unit = 0.5 cm). Redness and swelling were categorized as absent, mild (0.5–2.0 cm), moderate (2.5–7.0 cm) or severe (>7.0 cm). Rectal temperature was measured daily at bedtime and whenever fever was suspected for 4 days after each vaccination; the highest temperature of the day was reported. Fever was categorized as absent (<38.0°C), mild (≥38.0 to <39.0°C), moderate (>39.0°C to <40.0°C) or severe (>40.0°C). Unsolicited adverse events (AEs) and serious AEs were also recorded.

Statistical Analysis

Sample Size Determination

The study was powered to show immunologic noninferiority of the response to concomitant vaccine antigens when administered with PCV13 relative to administration with PCV7. Assuming a dropout rate of ≤10%, 440 subjects had to be enrolled to ensure 195 evaluable subjects per group. A sample size of 195 per group was required to provide ≥94% overall power to declare noninferiority for all 3 concomitant vaccine antigen comparisons using a noninferiority criterion of 0.10 and a 2-sided, type I error rate of 0.05. In addition, a sample size of 195 evaluable subjects permitted estimation of the proportion of subjects achieving a pneumococcal antibody concentration ≥0.35 µg/mL to within ± 4.5%.

Evaluable Populations

The evaluable concomitant vaccine immunogenicity populations included subjects who received all doses of all assigned study vaccinations for their age group, had a valid and determinate assay result for the planned analysis and had no protocol violations. The evaluable pneumococcal immunogenicity populations included subjects randomly assigned to the PCV13 group who received all expected study vaccinations for their age group, had no protocol violations and had ≥1 valid and determinate infant series pneumococcal assay result after both doses 2 and 3 (evaluable pneumococcal infant immunogenicity population) or after the toddler dose (evaluable pneumococcal toddler immunogenicity population). All subjects who received ≥1 dose of study vaccine were in the safety population. Separate safety populations were defined for each vaccination.

Endpoints

Endpoints for vaccines concomitantly administered with PCV13 or PCV7 included the proportion of subjects who achieved prespecified antibody levels (meningococcal C SBA titer ≥1:8,¹³ diphtheria IgG ≥0.10 IU/mL¹⁴ and tetanus IgG ≥0.10 IU/mL¹⁵) after the infant series and toddler dose. For each concomitant vaccine antigen separately, exact, unconditional, 2-sided 95% confidence intervals (CIs) on the difference (PCV13 – PCV7) in proportions

of subjects achieving a prespecified antibody level were calculated. Noninferiority was declared if the lower bound of the CIs for the difference was >-0.10 . Geometric mean concentrations (GMCs) or geometric mean titers were also calculated for antibodies to the concomitant vaccine antigens at each time point, and 2-sided 95% CIs were constructed; the response of the PCV13 group was compared with that of the PCV7 group using a 2-fold criterion, that is, evaluating whether the lower limit of the 95% CI for the ratio of geometric means was >0.5 .

Endpoints for PCV13 included the proportion of subjects in the PCV13 group achieving a serotype-specific IgG antibody concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ —a reference antibody concentration for assessment of vaccine efficacy against IPD defined by the World Health Organization.¹⁶ Exact, unconditional, 2-sided 95% CIs on the proportions were calculated for each serotype, and the difference between the proportions 1 month after dose 2 and the proportions 1 month after dose 3 was calculated (2-sided 95% CI for dependent proportions). Serotype-specific IgG GMCs were measured 1 month after doses 2 and 3 of the infant series, and 1 month after the toddler dose; 2-sided 95% CIs were constructed for pneumococcal IgG GMCs for each pneumococcal serotype and time point. Fold rises in antibody concentrations from postdose 2 to postdose 3 were summarized using geometric mean fold rises and CIs.

The incidences of local reactions, systemic events and AEs were summarized separately for each dose of study vaccine. Statistical differences in incidences between PCV13 and PCV7 groups were evaluated using the Fisher exact test.

RESULTS

A total of 449 subjects were randomized: 223 to PCV13 and 226 to PCV7 (Fig. 1, which presents a Consolidated CONSORT diagram of subject disposition; Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/B101>). The evaluable concomitant vaccine immunogenicity populations comprised 206 and 218 subjects in the PCV13 and PCV7 groups, respectively, after 2 doses; 197 and 212 subjects, respectively, after 3 doses; and 164 and 172 subjects, respectively, after the toddler dose. The evaluable pneumococcal immunogenicity population, which only included subjects in the PCV13 group, comprised 199 subjects postinfant series and 162 subjects posttoddler dose. The sample-size calculations of 195 per vaccine group were for the primary endpoint, which is noninferiority of the concomitant vaccine responses after the infant series. These numbers do not apply after the toddler dose, where antibody concentrations are higher and fewer subjects would be required for the secondary objective. For the concomitant and pneumococcal immunogenicity populations, results were similar for the all-available and evaluable populations both postinfant series and posttoddler dose; therefore, only the results for the evaluable populations are reported.

Demographic characteristics were similar for the 2 vaccine groups (data not shown). For the dose 1 safety population, 50.5% of subjects were male and 99.1% were white. Age at dose 1 was a median of 2.0 months (range, 1.3–3.4 months).

Immunogenicity: Concomitant Vaccine Antigens

The noninferiority criteria were met for the meningococcal C antigen in the PCV13 group compared with the PCV7 postinfant series and posttoddler dose (Table 1). The proportions of responders to meningococcal C antigen were high and similar in both groups after the infant series and after the toddler dose. The meningococcal C antigen geometric mean titers were similar in both groups after the infant series and toddler dose, and increased substantially

from postinfant series to posttoddler dose, demonstrating a booster response. Similar results were obtained for the concomitant diphtheria and tetanus antigens (Table 1).

Immunogenicity: PCV13

Immunogenicity to pneumococcal serotypes was only determined for the PCV13 group (Tables 2 and 3). After dose 2, $>80\%$ of subjects achieved a pneumococcal serotype-specific IgG antibody concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ for most PCV13 serotypes; the most notable exceptions were serotypes 6B (27.9%) and 23F (55.8%) (Table 2). The proportion of responders increased from dose 2 to dose 3 for most serotypes; the response increased to 94.9% for serotype 6B and to 93.0% for serotype 23F. Similar increases in serotype-specific IgG GMCs were also seen when comparing the postdose 2 and postdose 3 responses (Table 3).

The proportion of subjects with pneumococcal IgG antibody concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ increased after the toddler dose to $>98\%$ for all serotypes except serotype 3, which increased to 93.6% (Table 2). IgG GMCs were substantially higher after the toddler dose compared with after the infant series, for all serotypes (Table 3).

Safety

Local reactions were similar for the PCV13 and PCV7 groups (Table 4). Most local reactions were mild in severity. Significant tenderness that interfered with leg movement was reported in $\leq 4\%$ of subjects in either vaccine group after each infant and toddler dose. There were no reports of severe swelling with any infant or toddler dose. Severe redness was reported for only 1 infant vaccinated with PCV13, after dose 3.

The frequency of most systemic events was similar for the PCV13 and PCV7 groups, with the exception of irritability, which had a higher frequency in the PCV7 group than the PCV13 group after the toddler dose (53.6 versus 41.5%; $P = 0.025$) (Table 4). Fever $>40^\circ\text{C}$ was reported in 1 infant in the PCV7 group after dose 1 and in 1 toddler in the PCV13 group. Antipyretic medication use was similar in both groups.

Most AEs were of the types expected for infants and toddlers. No subjects died, and none withdrew due to AEs. During the infant series, the frequency of AEs was significantly higher in the PCV7 group (57.3%) than in the PCV13 group (46.3%; $P = 0.023$). The most frequent AEs were infections and infestations, which were reported more frequently in the PCV7 group than in the PCV13 group (48.9 versus 39.4%; $P = 0.056$). In both vaccine groups, most of these events were infections and infestations, and there were no clear trends between groups within this or other AE categories. Among individual AEs, the only significant difference between groups was noted for rash, which occurred in 2.7% of infants in the PCV7 group and no infants in the PCV13 group ($P = 0.030$). After toddler vaccination, the frequency of AEs did not differ significantly between groups.

DISCUSSION

This study demonstrates that immune responses to MnCC-TT and to the diphtheria and tetanus antigens in routine pediatric vaccines (DTaP-HBV-IPV/Hib or DTaP-IPV+Hib) were noninferior in the PCV13 group compared with the responses in the PCV7 group. PCV13 does not interfere with MnCC-TT.

These results are consistent with those of other studies of routine childhood vaccinations administered concomitantly with PCV13.^{8,17–20} In particular, 2 studies in which MnCC-TT vaccine was administered concomitantly with PCV13 and 1 study in Spain in which MnCC-CRM₁₉₇ vaccine was administered concomitantly with PCV13 demonstrated no interference with

TABLE 1. Concomitant Vaccine Antigen Levels and Proportion of Subjects Achieving Predefined Concomitant Meningococcal Antigen Levels

Concomitant Vaccine Antigen	Endpoint	Time Point	PCV13 Group	PCV7 Group	Comparison
			% (95% CI*) n/N [‡]	% (95% CI*) n/N [‡]	Difference [§] (95% CI [¶])
Meningococcal C	Proportion of subjects with MnCC SBA titer ≥1:8	Infant postdose 2	98.5 (95.8 to 99.7) 203/206	99.1 (96.7 to 99.9) 216/218	-0.5 (-3.3 to 2.0)
		Posttoddler dose	100 (97.8 to 100) 164/164	99.4 (96.8 to 100) 171/172	0.6 (-1.7 to 3.2)
	MnCC SBA GMT		GMT (95% CI*) N [‡]	GMT (95% CI*) N [‡]	Ratio ^{**} (95% CI ^{††})
		Infant postdose 2	654.55 (557.75 to 768.16) 206	757.04 (648.45 to 883.81) 218	0.86 (0.69 to 1.08)
	Posttoddler dose	2573.06 (2176.29 to 3042.16) 164	2098.12 (1779.65 to 2473.58) 172	1.23 (0.97 to 1.55)	
Diphtheria	Proportion of subjects with diphtheria concentration ≥0.10 IU/mL	Infant postdose 3	98.5 (95.6 to 99.7) 193/196	99.1 (96.6 to 99.9) 210/212	-0.6 (-3.5 to 2.0)
		Posttoddler dose	100 (97.8 to 100) 163/163	100 (97.9 to 100) 170/170	0 (-2.2 to 2.2)
	Diphtheria GMC (IU/mL)		GMC (95% CI*) N [‡]	GMC (95% CI*) N [‡]	Ratio ^{**} (95% CI ^{††})
		Infant postdose 3	0.79 (0.69 to 0.90) 196	0.92 (0.81 to 1.04) 212	0.86 (0.72 to 1.03)
	Posttoddler dose	3.00 (2.63 to 3.41) 163	3.23 (2.88 to 3.63) 170	0.93 (0.78 to 1.10)	
Tetanus	Proportion of subjects with tetanus concentration ≥0.10 IU/mL	Infant postdose 3	96.6 (92.6 to 98.7) 168/174	96.7 (93.0 to 98.8) 177/183	-0.2 (-4.4 to 4.0)
		Posttoddler dose	100 (97.8 to 100) 163/163	100 (97.9 to 100) 170/170	0 (-2.3 to 2.2)
	Tetanus GMC (IU/mL)		GMC (95% CI*) N [‡]	GMC (95% CI*) N [‡]	Ratio ^{**} (95% CI ^{††})
		Infant postdose 3	1.10 (0.94 to 1.27) 174	1.20 (1.04 to 1.39) 183	0.91 (0.74 to 1.12)
	Posttoddler dose	3.29 (2.83 to 3.83) 164	3.28 (2.83 to 3.79) 170	1.00 (0.81 to 1.24)	

*Exact 2-sided CI based on the observed proportion of subjects.

[‡]n = number of subjects with an antibody concentration/titer of at least the prespecified level for the given concomitant vaccine antigen.

[‡]N = number of subjects with a determinate antibody concentration for the specified concomitant vaccine component.

[§]Difference in proportions, expressed as a percentage.

[¶]Exact 2-sided CI for the difference in proportions (PCV13 – PCV7) expressed as a percentage.

^{||}GMTs and GMCs were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw.

[#]CI_s are back-transformations of a CI based on the Student *t* distribution for the mean logarithm of the concentrations.

**Ratio of GMTs or GMCs: PCV13 to PCV7.

^{††}CI_s for the ratio are back-transformations of the CI_s based on the Student *t* distribution for the mean difference of the logarithms of the measures (PCV13 – PCV7).

SBA, serum bactericidal assay; GMTs, geometric mean titers.

TABLE 2. Proportion of Subjects in the PCV13 Group Achieving a Pneumococcal IgG Antibody Concentration ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$, % (95% CI)*

	Postdose 2	Postdose 3	Difference†	Posttoddler dose
Seven common serotypes				
4	92.5 (87.9 to 95.7)	98.5 (95.7 to 99.7)	6.0 (2.6 to 9.4)	100 (97.7 to 100)
6B	27.9 (21.8 to 34.7)	94.9 (90.9 to 97.5)	67.0 (59.7 to 73.0)	100 (97.7 to 100)
9V	89.9 (84.8 to 93.7)	97.0 (93.5 to 98.9)	7.1 (3.3 to 10.7)	99.3 (96.3 to 100)
14	91.0 (86.1 to 94.6)	97.0 (93.6 to 98.9)	6.0 (1.8 to 10.1)	99.4 (96.6 to 100)
18C	88.9 (83.7 to 92.9)	99.0 (96.4 to 99.9)	10.1 (5.5 to 14.4)	98.8 (95.6 to 99.8)
19F	100 (98.2 to 100.0)	99.0 (96.4 to 99.9)	-1.0 (-2.7 to 0.7)	98.7 (95.5 to 99.8)
23F	55.8 (48.6 to 62.8)	93.0 (88.5 to 96.1)	37.2 (29.5 to 44.1)	98.1 (94.7 to 99.6)
Six additional serotypes				
1	96.0 (92.2 to 98.2)	98.5 (95.7 to 99.7)	2.5 (-0.6 to 5.6)	98.8 (95.6 to 99.8)
3	73.8 (67.1 to 79.9)	86.2 (80.5 to 90.7)	12.3 (5.6 to 18.8)	93.6 (88.6 to 96.9)
5	86.4 (80.8 to 90.8)	96.0 (92.2 to 98.2)	9.6 (4.9 to 14.1)	100 (97.6 to 100)
6A	80.8 (74.6 to 86.0)	99.0 (96.4 to 99.9)	18.2 (12.6 to 23.4)	99.4 (96.5 to 100)
7F	94.5 (90.3 to 97.2)	100 (98.2 to 100)	5.5 (2.2 to 8.8)	99.4 (96.5 to 100)
19A	92.9 (88.4 to 96.1)	99.5 (97.2 to 100)	6.6 (2.7 to 10.4)	100 (97.5 to 100)

*CIs are exact, unconditional 2-sided 95% CIs.

†Difference in proportions (postdose 3 - postdose 2) expressed as a percentage, with 95% CIs for difference in dependent proportions.

TABLE 3. Pneumococcal Serotype-specific Antipolysaccharide IgG GMC*, $\mu\text{g/mL}$, (95% CI)† and GMFR‡ for Subjects Receiving PCV13

	Postdose 2	Postdose 3	GMFR†	Posttoddler dose
Seven common serotypes				
4	1.55 (1.35-1.78)	2.32 (2.08-2.60)	1.50 (1.34-1.67)	3.88 (3.42-4.40)
6B	0.21 (0.18-0.25)	2.59 (2.20-3.05)	12.40 (10.74-14.32)	12.25 (10.78-13.92)
9V	1.15 (1.01-1.32)	1.51 (1.35-1.68)	1.31 (1.19-1.44)	2.67 (2.34-3.05)
14	1.94 (1.64-2.29)	4.51 (3.89-5.22)	2.33 (2.00-2.70)	9.82 (8.54-11.30)
18C	1.30 (1.11-1.51)	1.86 (1.68-2.07)	1.44 (1.25-1.65)	2.29 (2.01-2.61)
19F	2.98 (2.60-3.41)	2.46 (2.21-2.74)	0.83 (0.74-0.92)	6.11 (5.21-7.16)
23F	0.40 (0.34-0.48)	1.67 (1.44-1.94)	4.15 (3.53-4.87)	3.96 (3.43-4.59)
Six additional serotypes				
1	1.87 (1.61-2.16)	2.95 (2.61-3.33)	1.58 (1.39-1.80)	4.60 (3.94-5.37)
3	0.54 (0.48-0.61)	0.85 (0.76-0.95)	1.57 (1.39-1.76)	1.04 (0.91-1.19)
5	0.88 (0.77-1.00)	1.83 (1.62-2.06)	2.08 (1.87-2.31)	3.69 (3.26-4.18)
6A	0.81 (0.70-0.95)	3.08 (2.76-3.44)	3.78 (3.30-4.32)	7.71 (6.75-8.80)
7F	1.51 (1.33-1.71)	3.41 (3.11-3.74)	2.26 (2.00-2.56)	5.66 (4.90-6.53)
19A	1.52 (1.31-1.76)	2.50 (2.27-2.75)	1.64 (1.46-1.85)	10.21 (8.92-11.68)

GMFR, geometric mean fold rise.

*GMCs were calculated using all subjects with available data for the specified blood draw.

†CIs are back-transformations of the CIs based on the Student *t* distribution for the mean of the logarithmically transformed assay results.

‡GMFRs were calculated using all subjects with available data from both postdose 3 and postdose 2.

the antimeningococcal C response.¹⁷⁻¹⁹ In addition, a study of PCV7 given with or without MnCC-CRM₁₉₇ showed no interference with meningococcal, diphtheria or pneumococcal responses when the vaccines were given together compared with separate administration.²¹

Immune responses to diphtheria and tetanus antigens were specifically assessed in this study to evaluate the potential for interference arising from the genetically modified diphtheria toxin CRM₁₉₇ and the tetanus toxoid conjugate proteins in the pneumococcal and meningococcal conjugate vaccines, respectively. The conjugate proteins had no differential impact on immune responses to the relevant antigens included in the DTaP vaccines, consistent with previous studies with PCV13.^{8,17-20} In addition, other studies have shown no interference with antigens included in the DTaP-HBV-IPV/Hib vaccine after vaccination with PCVs such as PCV7,^{22,23} or a 10-valent PCV that uses nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D, tetanus toxoid and diphtheria

toxoid carrier proteins (Synflorix; GlaxoSmithKline Biologicals).²⁴ In contrast, interference with an Hib tetanus toxoid conjugate vaccine was observed when it was coadministered with an experimental combination 9-valent pneumococcal meningococcal C-CRM₁₉₇ conjugate vaccine.²⁵ This indicates the potential for interference with coadministration of polysaccharide protein conjugate vaccines, despite a difference in carriers.

Immune responses to PCV13 were substantial after the infant series and the toddler dose. After dose 2, the proportion of responders was lower for serotypes 6B (27.9%) and 23F (55.8%) than for the other 11 serotypes (73.8-100%), consistent with previous studies of PCV7²⁶⁻²⁸ and PCV13.^{8,18,20} The proportion of responders increased notably after the third infant dose and after the toddler dose. Previous studies of the immunogenicity of PCV13 in children receiving concomitant routine childhood vaccinations have shown similar results.^{6-8,18,29,30} Thus, the majority of infants may have

Table 4. Percentages of Subjects Reporting Local Reactions or Systemic Events Within 4 Days of Each Dose

	Dose 1, % (n*/N [†])			Dose 2, % (n*/N [†])			Dose 3, % (n*/N [†])			Toddler Dose, % (n*/N [†])		
	PCV13	PCV7	PCV13	PCV7	PCV13	PCV7	PCV13	PCV7	PCV13	PCV7	PCV13	PCV7
Local reactions												
Tenderness												
Any	21.1 (42/199)	18.5 (38/205)	21.4 (39/182)	16.1 (29/180)	10.6 (18/170)	14.3 (25/175)	28.7 (47/164)	26.7 (46/172)	28.7 (47/164)	26.7 (46/172)	28.7 (47/164)	26.7 (46/172)
Significant [‡]	3.0 (6/199)	4.0 (8/200)	1.1 (2/177)	4.0 (7/177)	1.2 (2/167)	1.2 (2/169)	2.6 (4/154)	3.8 (6/160)	2.6 (4/154)	3.8 (6/160)	2.6 (4/154)	3.8 (6/160)
Swelling												
Any	13.3 (26/196)	14.5 (29/200)	22.0 (40/182)	14.7 (26/177)	23.4 (40/171)	20.0 (34/170)	26.6 (45/169)	18.5 (31/168)	26.6 (45/169)	18.5 (31/168)	26.6 (45/169)	18.5 (31/168)
Mild [§]	12.2 (24/196)	13.0 (26/200)	20.3 (37/182)	13.0 (23/177)	20.5 (35/171)	17.1 (29/170)	22.9 (38/166)	16.0 (26/163)	22.9 (38/166)	16.0 (26/163)	22.9 (38/166)	16.0 (26/163)
Moderate [§]	2.6 (5/196)	2.0 (4/196)	2.3 (4/177)	2.3 (4/175)	6.6 (11/166)	6.0 (10/168)	9.0 (14/156)	5.5 (9/163)	9.0 (14/156)	5.5 (9/163)	9.0 (14/156)	5.5 (9/163)
Severe [§]	0 (0/196)	0 (0/196)	0 (0/177)	0 (0/175)	0 (0/166)	0 (0/168)	0 (0/152)	0 (0/156)	0 (0/152)	0 (0/156)	0 (0/152)	0 (0/156)
Redness												
Any	15.2 (30/197)	15.1 (30/199)	23.8 (43/181)	20.0 (36/180)	26.7 (46/172)	22.7 (39/172)	30.0 (51/170)	23.1 (39/169)	30.0 (51/170)	23.1 (39/169)	30.0 (51/170)	23.1 (39/169)
Mild [§]	14.7 (29/197)	14.1 (28/198)	22.2 (40/180)	19.4 (35/180)	24.4 (42/172)	21.1 (36/171)	28.1 (47/167)	21.2 (35/165)	24.4 (42/172)	21.1 (36/171)	28.1 (47/167)	21.2 (35/165)
Moderate [§]	0.5 (1/196)	1.0 (2/197)	2.2 (4/178)	1.1 (2/175)	3.6 (6/166)	3.6 (6/169)	9.6 (15/157)	6.7 (11/163)	3.6 (6/166)	3.6 (6/169)	9.6 (15/157)	6.7 (11/163)
Severe [§]	0 (0/196)	0 (0/196)	0 (0/177)	0 (0/175)	0.6 (1/166)	0 (0/168)	0 (0/152)	0 (0/156)	0.6 (1/166)	0 (0/168)	0 (0/152)	0 (0/156)
Systemic events												
Fever												
≥38°C but ≤39°C	22.9 (46/201)	19.6 (40/204)	32.6 (59/181)	41.8 (79/189)	20.9 (36/172)	29.0 (51/176)	31.4 (49/156)	34.3 (58/169)	20.9 (36/172)	29.0 (51/176)	31.4 (49/156)	34.3 (58/169)
>39°C but ≤40°C	1.0 (2/196)	0.5 (1/196)	1.7 (3/177)	1.1 (2/176)	3.6 (6/166)	3.0 (5/168)	4.5 (7/154)	2.6 (4/156)	3.6 (6/166)	3.0 (5/168)	4.5 (7/154)	2.6 (4/156)
>40°C	0 (0/196)	0.5 (1/197)	0 (0/177)	0 (0/175)	0 (0/166)	0 (0/168)	0.7 (1/152)	0 (0/156)	0 (0/166)	0 (0/168)	0.7 (1/152)	0 (0/156)
Decreased appetite	31.4 (64/204)	35.7 (74/207)	46.6 (88/189)	44.0 (84/191)	37.1 (66/178)	36.0 (64/178)	41.0 (73/178)	41.0 (73/178)	37.1 (66/178)	36.0 (64/178)	41.0 (73/178)	41.0 (73/178)
Irritability	46.5 (94/202)	49.8 (105/211)	57.3 (110/192)	60.0 (114/190)	43.0 (77/179)	39.4 (74/188)	41.5 (71/171)	53.6 [¶] (96/179)	43.0 (77/179)	39.4 (74/188)	41.5 (71/171)	53.6 [¶] (96/179)
Increased sleep	38.7 (79/204)	39.3 (81/206)	39.2 (74/189)	36.4 (68/187)	21.1 (37/175)	27.0 (47/174)	16.7 (27/162)	24.8 (41/165)	21.1 (37/175)	27.0 (47/174)	16.7 (27/162)	24.8 (41/165)
Decreased sleep	19.4 (38/196)	27.5 (56/204)	27.3 (50/183)	27.8 (52/187)	22.9 (40/175)	25.3 (45/178)	19.8 (32/162)	18.7 (31/166)	22.9 (40/175)	25.3 (45/178)	19.8 (32/162)	18.7 (31/166)
Use of antipyretic medication												
To treat symptoms	41.0 (84/205)	44.5 (93/209)	54.4 (105/193)	57.9 (114/197)	39.4 (69/175)	42.9 (81/189)	50.3 (83/165)	46.9 (83/177)	39.4 (69/175)	42.9 (81/189)	50.3 (83/165)	46.9 (83/177)
To prevent symptoms	41.3 (83/201)	45.7 (96/210)	47.9 (93/194)	49.5 (97/196)	44.6 (79/177)	40.5 (75/185)	43.5 (73/168)	41.8 (74/177)	44.6 (79/177)	40.5 (75/185)	43.5 (73/168)	41.8 (74/177)

*n = number of subjects reporting the specific characteristic.

[†]N = number of subjects reporting yes for ≥ 1 day or no for all days.

[‡]Significant = present and interfered with limb movement.

[§]Mild, 0.5–2.0 cm; moderate, 2.5–7.0 cm; and severe, >7.0 cm.

[¶]Statistically significant difference, P < 0.05 (Fisher exact test, 2-sided).

protection against vaccine-serotype pneumococcal disease after a 2-dose infant PCV13 series for most serotypes, but completion of a 3-dose series followed by a toddler dose maximizes the immune response. Consistent with the clinical experience of PCV7, a booster dose of PCV13 between ages 11 and 15 months induces a substantial enhancement of the immune response against serotypes 6B and 23F. It can be anticipated that PCV13 will be as effective as PCV7 when given in a 2 + 1 schedule. This conclusion is based on the comparable vaccine response patterns seen between recipients of PCV13 and PCV7, and on the high levels of effectiveness of PCV7 against vaccine serotype disease, including serotypes 6B and 23F, following PCV7 introduction in England and Wales^{31,32} and other countries or regions that have adopted a 2 + 1 schedule (eg, Norway, Quebec, the Liguria region of Italy).³³⁻³⁵ In addition, a study in England and Wales 1 year after the introduction of PCV13 reported a 50% reduction of IPD caused by the 6 additional serotypes in PCV13 (including serotypes 3 and 6A), demonstrating the effectiveness of PCV13 in reducing incidence of IPD caused by the 6 additional serotypes.³⁶ In countries in which the recommended schedule is 2 infant doses followed by a toddler dose (ie, a 2 + 1 schedule), a national pediatric immunization program with high levels of uptake and adherence to vaccine schedules will be important to ensure protection, and active surveillance should continue to be conducted to monitor disease caused by serotypes 3, 6A, 6B and 23F.

PCV13 and PCV7 were well tolerated, and no new safety concerns were identified. Safety outcomes were in general similar between groups, with the exception that irritability after the toddler dose and AEs during the infant series occurred at higher frequencies in the PCV7 group compared with the PCV13 group. Most AEs were conditions and symptoms commonly expected for children in this age group, and with the exception of rash, AE categories generally showed no clear trends for differences between groups.

After the introduction of PCV7 in Spain in 2001, incidence of IPD caused by PCV7 serotypes decreased concurrently with an increase in incidence of disease caused by non-PCV7 serotypes, with most of this increase caused by the 6 additional serotypes in PCV13.^{4,37,38} PCV13 covers approximately 78–87% of IPD in children aged <5 years in Spain,⁴ similar to the worldwide estimate of 80–92% reported by the Global Serotypes Project.⁵ The immunogenicity data from the present study are promising and reassuring but active surveillance of disease incidence and serotypes will continue to be needed, and correlation of immune response and clinical efficacy for each serotype will need to be ascertained.

A limitation to this study was that immune responses for the PCV7 serotypes were not measured in the subjects who received PCV7, and thus noninferiority of PCV13 as compared with PCV7 for these serotypes could not be evaluated. In previous studies, IgG antibody responses to PCV13 have been demonstrated to be noninferior as compared with PCV7 when administered in a 3 + 1^{6,7} or 2 + 1 schedule.⁸ In addition, functional opsonophagocytic activity (OPA) responses were not obtained in this study. In other studies, OPA responses for the 7 common serotypes were noninferior for PCV13 compared with PCV7, and OPA responses to the 6 additional serotypes were substantial after the infant series and toddler dose of PCV13 administered in a 3 + 1^{6,7,29} or 2 + 1 schedule.^{8,20}

In conclusion, immune responses to MnCC-TT and other routine childhood vaccines (DTaP-HBV-IPV/Hib and DTaP-IPV+Hib) were noninferior when concomitantly administered with PCV13 compared with PCV7. PCV13 does not interfere with MnCC-TT or other routine childhood vaccines. PCV13 produces a strong immune response against all vaccine serotypes with a favorable safety profile in both infants and toddlers. PCV13 can be given safely at ages 2,

4 and 6 months (infant series) and 15 months (toddler dose) with concomitant MnCC-TT, DTaP-HBV-IPV/Hib and DTaP-IPV+Hib.

ACKNOWLEDGMENTS

Each author participated in the preparation of this article, and each was involved in: (1) design of the study, collection, analysis, and interpretation of data; (2) drafting the article, or revising it critically for important intellectual content, and (3) final approval of the version to be submitted.

The authors thank Steven Lauder, PCV13 Global Trial Leader, Pfizer Inc, and the Study 3007 investigators: Margarita Aliaga (Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Spain), Josep Lluís Arimany (Hospital General de Cataluña, Sant Cugat del Vallès, Barcelo, Spain), Manuel Baca Cots (Sanatorio Dr Gálvez, Málaga, Spain), Lluís Carlos Blesa (Centro de Salud Serrera II, Valencia, Spain), Javier Casares (Hospital Clinical Cristal Piñor de Ourense, Ourense, Spain), Ana Concheiro (Complejo Hospitalaria Xeral-Cies de Vigo, Vigo, Spain), Ramón Fernández-Prieto (Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, Spain), Jose Luis Gomez-Llorente (Complejo Hospitalario, Torrecárdenas, Almería, Spain), Pilar Infante (Clinica Virgen del Mar, Almería, Spain), Mariano Miranda (Hospital Comarcal de Antequera, Antequera, Spain), Manuel Merino (Centro de Salud El Greco, Getafe, Madrid, Spain), Manuel Martinez (Centro de Salud Republica Argentina, Valencia, Spain), Isabel Quintela (Hospital Virxe da Xunqueira, La Coruña, Spain), Lorenzo Redondo Collazo (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain), M. José Torregrosa (CAP La Mina, Barcelona, Spain), Jose Maria Baldó (Centro de Salud Quart, Quart de Poblet-Valencia, Spain), Angels Jubert (Centro de Salud Malvarrosa, Valencia, Spain), Mara Garcés (C. S. Guillem de Castro, Valencia, Spain), Maria Carmen-Peidro (Centro de Salud Trafalgar, Valencia, Spain), Maria-Victoria Planelles (Centro de Salud Paiporta, Valencia, Spain), Ignacio Salamanca de la Cueva (Instituto Hispalense de Pediatría, Seville, Spain), Maribel Úbeda (CSISP Centro Superior de Investigación en Salud Pública, Valencia, Spain) and Goretti Echarte (Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Spain). In addition, the authors thank Carmen Rodriguez-Tenreiro, Nazareth Martín-Torres and Luisa García Vicente, and Dolores Oreiro Vilacoba (Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain), for her excellent collaboration. Medical writing support for this manuscript was provided by Vicki Schwartz, PhD, of Excerpta Medica, and was funded by Pfizer Inc.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2000;106:362–366.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public, 2011. Prevnar. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000323/WC500041558.pdf. Accessed November 4, 2011.
3. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.; Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32–41.
4. Pérez-Trallero E, Marimón JM, Ercibengoa M, et al. Invasive Streptococcus pneumoniae infections in children and older adults in the north of Spain before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:731–738.
5. GAVI's PneumoADIP. GSP Summary Report (Stage 1; Version 1) for SAGE meeting November 6–8, 2007; October 18, 2007 Version (Public Use Document). Pneumococcal Global Serotype Project Summary report of Stage 1/Version 1 analysis. Available at: http://www.preventpneumo.org/pdf/GSP%20Summary%20for%20SAGE%20Nov6-8%202007_Oct%2019-07.pdf. Accessed November 4, 2011.

6. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al.; 006 study group. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28:4192–4203.
7. Yeh SH, Gurtman A, Hurlley DC, et al.; 004 Study Group. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. 2010;126:e493–e505.
8. Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:1017–1026.
9. Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, et al.; Asociación Española de Pediatría. [Vaccination schedule of the Spanish association of pediatricians: recommendations 2009]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:72–82.
10. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, et al. Standardization and a multi-laboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. The Multilaboratory Study Group. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:156–167.
11. Quataert SA, Rittenhouse-Olson K, Kirch CS, et al. Assignment of weight-based antibody units for 13 serotypes to a human antipneumococcal standard reference serum, lot 89-S(f). *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:1064–1069.
12. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25:3816–3826.
13. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*. 2005;23:2222–2227.
14. Christenson B, Böttiger M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. *Scand J Infect Dis*. 1986;18:227–233.
15. MacLennan R, Schofield FD, Pittman M, et al. Immunization against neonatal tetanus in New Guinea. Antitoxin response of pregnant women to adjuvant and plain toxoids. *Bull World Health Organ*. 1965;32:683–697.
16. World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2005;927:1–154.
17. Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, et al.; for the Canadian PCV13 Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers Given With Routine Pediatric Vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:72–77.
18. Díez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccinations in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:e167–e168.
19. Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, et al.; 501 and 006 study groups. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29:6042–6048.
20. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e80–e90.
21. Wysocki J, Tansey S, Brachet E, et al. Randomised, controlled trial of concomitant pneumococcal and meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2010;28:7779–7786.
22. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2006;24:4727–4736.
23. Olivier C, Belohradsky BH, Stojanov S, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2008;26:3142–3152.
24. Knuf M, Szenborn L, Moro M, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(suppl 4):S97–S108.
25. Buttery JP, Riddell A, McVernon J, et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1751–1758.
26. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):604–611.
27. Ekström N, Ahman H, Verho J, et al. Kinetics and avidity of antibodies evoked by heptavalent pneumococcal conjugate vaccines PncCRM and PncOMP in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Infect Immun*. 2005;73:369–377.
28. Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:756–762.
29. Bryant KA, Block SL, Baker SA, et al.; PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125:866–875.
30. Payton T, Girgenti D, Frenck R, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. Presented at: 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, March 14–18, 2010, Tel Aviv, Israel. Abstract 199.
31. Kaye P, Malkani R, Martin S, et al. Invasive pneumococcal disease in England & Wales after 7-valent conjugate vaccine; potential impact of 10 and 13-valent vaccines. Presented at: 27th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID), Brussels, Belgium, June 9–13, 2009.
32. Kaye P, Andrews N, Slack M, George R, Miller E. Vaccine effectiveness and indirect protection from pneumococcal conjugate vaccine used in a 2-dose infant priming plus booster schedule in England and Wales. Presented at: 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease, Reykjavik, Iceland; 2008. Poster P3–118.
33. Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008;26:3277–3281.
34. Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:546–549.
35. Durando P, Crovari P, Ansaldi F, et al.; Collaborative Group for Pneumococcal Vaccination in Liguria. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: the five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine*. 2009;27:3459–3462.
36. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011;29:9127–9131.
37. Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Susceptibility of recently collected Spanish pneumococci nonsusceptible to oral penicillin from serotypes not included in the 7-valent conjugate vaccine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2696–2698.
38. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174–182.



Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine[☆]

Francisco Gimenez-Sanchez^{a,*}, Dorothee M. Kieninger^b, Kathrin Kueper^b, Federico Martinon-Torres^{c,d}, Enrique Bernaola^e, Javier Diez-Domingo^f, Kathrin Steul^b, Christine Juergens^g, Alejandra Gurtman^h, Peter Giardina^h, John Z. Liangⁱ, William C. Gruber^h, Emilio A. Emini^h, Daniel A. Scott^h, on behalf of the 501 and 006 study groups¹

^a Hospital Torrecárdenas, Almería, Spain

^b Ärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz KÖR, Mainz, Germany

^c Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain

^d Vaccine Research Unit, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Spain

^e Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Spain

^f Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, Spain

^g Pfizer Inc, Berlin, Germany

^h Pfizer Inc, Pearl River, NY, USA

ⁱ Pfizer Inc, Collegeville, PA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 January 2011

Received in revised form 20 May 2011

Accepted 9 June 2011

Available online 23 June 2011

Keywords:

13-valent pneumococcal conjugate vaccine

Pneumococcal vaccination

Infants

ABSTRACT

Two randomized trials of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) relative to PCV7 evaluated the immune responses of coadministered antigens comprising Infanrix[®] hexa/Infanrix[®]-IPV + Hib (diphtheria, tetanus, 3-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus, and *Haemophilus influenzae* type b). After the 3-dose infant series, immunogenic noninferiority was demonstrated for all concomitantly administered antigens between the PCV13 and PCV7 groups. All antigens elicited good booster responses after the toddler dose except pertussis toxoid; however, 99.6% subjects achieved pertussis toxoid protective antibody level ≥ 5 EU/mL in both groups. These results support the concomitant administration of PCV13 and Infanrix hexa/Infanrix-IPV + Hib as part of routine immunization schedules.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Streptococcus pneumoniae infections are a major cause of morbidity and mortality worldwide. Globally, pneumococcal disease has been estimated to account for approximately one million deaths annually in children <5 years old [1]. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7; Prevenar[®]/Prevnar[®], Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, USA) demonstrated efficacy in clinical trials in preventing invasive pneumococcal disease (IPD), otitis media, and pneumonia in infants and young children caused by vaccine serotypes [2,3] and has since made a major impact on

morbidity and mortality due to pneumococcal disease worldwide [4–10].

To broaden serotype coverage worldwide, the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) was developed and includes the 7 pneumococcal polysaccharide serotypes in PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F) plus serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A. The serotypes in PCV13 are the 13 most common serotypes causing invasive disease globally [11]. It is estimated that the six additional serotypes in PCV13 will increase coverage for prevention of IPD in children <5 years of age to 80–92% globally [11].

An important component of the clinical development program for PCV13 was to assess the effect of coadministration of commonly administered vaccines on immune responses when given with PCV13 relative to PCV7 [12]. PCV7 can be administered concurrently with other recommended pediatric vaccines without any significant immunologic interference and without any relevant reduction in safety and tolerability [13,14]. Two phase 3

[☆] ClinicalTrials.gov identifiers: NCT00368966; NCT00366340.

* Corresponding author at: Hospital Torrecárdenas, Pediatrics Department, Paraje Torrecárdenas s/n, Almería, Spain. Tel.: +34 650480198; fax: +34 950260894.

E-mail address: dr.gimenez@cajamar.es (F. Gimenez-Sanchez).

¹ See Appendices A and B.

Table 1
Study interventions.

	Schedule (age in months)	Vaccines mandated by protocol	Concomitant antigens assessed
Study in Germany 6096A1-006	2, 3, 4, 11–12 2, 3, 4, 11–12	PCV13 vs PCV7 Infanrix hexa ^a	Diphtheria toxoid, Hib PRP, ^e and hepatitis B surface antigen
Study in Spain 6096A11-501	2, 4, 6, 15 2, 4, 6 [15] 2, 4, 15 12	PCV13 vs PCV7 Infanrix hexa ^a [Infanrix-IPV + Hib ^b] Meningitec ^c M-M-R II ^d	Diphtheria toxoid, Hib PRP, ^e tetanus toxoid, poliovirus types 1, 2, and 3, and 3 acellular pertussis components (PT, FHA, and PRN ^f)

^a DTaP-HBV-IPV/Hib combination vaccine (DTaP=diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis; HBV=hepatitis B virus; IPV=inactivated polio virus; Hib = *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide).

^b DTaP-IPV/Hib combination vaccine.

^c Meningococcal group C conjugate vaccine.

^d Measles-mumps-rubella live virus vaccine.

^e Polysaccharide polyribosylribitol phosphate.

^f Pertussis toxoid, filamentous hemagglutinin, and pertactin.

prelicensure studies of PCV13, one conducted in Germany (6096A1-006) [15] and the other in Spain (6096A1-501) [16], included assessment of concomitantly administered antigens comprising Infanrix[®] hexa/Infanrix[®]-IPV + Hib (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium). Given the limitations in serum volume obtainable in infant studies compared with that required for immunologic assays, assessments of the concomitantly administered antigens was conducted across the two studies, with each study evaluating specific antigens. Of note, the study in Spain assessed immune responses of concomitantly administered meningococcal serogroup C oligosaccharide conjugate vaccine (MnCCV [conjugated to CRM₁₉₇], Meningitec[®], Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, PA, USA) when coadministered with PCV13 relative to PCV7 [16]; meningococcal immunogenicity data from the Spanish study are reported elsewhere, as are pneumococcal immunogenicity and safety data from both the German and Spanish studies [15,16]. Reported here are the German study response data for diphtheria toxoid, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide (anti-polyribosylribitol phosphate [PRP]), and hepatitis B surface antigen (HbsAg) S protein; and the Spanish study response data for diphtheria toxoid, tetanus toxoid, inactivated poliovirus types 1, 2, and 3, the 3 pertussis components of pertussis toxoid (PT), filamentous hemagglutinin (FHA), and pertactin (PRN), as well as data from a post-hoc analysis of Hib polysaccharide (anti-PRP).

2. Methods

2.1. Study design

The German and Spanish studies were phase 3, randomized, double-blind, multicenter trials, conducted at 56 and 35 study sites, respectively. The conduct of both studies followed the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki. The protocols were reviewed and approved by the ethics committees concerned. Written informed consent was obtained from all parents/guardians prior to the subject being enrolled into the study.

Both studies recruited healthy 2-month-old infants, with the specific age range of 56–112 days in the German study and 42–98 days in the Spanish study. In both studies, subjects were ineligible if they had any contraindication to vaccination, had known or suspected immune deficiency or suppression, had a history of disease caused by *S. pneumoniae* or *H. influenzae* type b (or *N. meningitidis* in the Spanish study), had a severe chronic disorder including a severe congenital malformation or a neurological disorder, had a history of seizures, had received blood products or gamma-globulins, were participating in another investigational trial, or were direct descendants of study-site personnel.

2.2. Vaccines and interventions

Each subject received one dose (0.5 mL) of either PCV13 or PCV7 and a dose (0.5 mL) of Infanrix hexa at 2, 3, and 4 months (infant series) and 11–12 months of age (toddler dose) in the German study and at 2, 4, 6, months (infant series) and 15 months (toddler dose) in the Spanish study, as intramuscular injections into the left and right anterolateral thigh muscle, respectively. Three blood draws were taken. The study schedule for vaccine doses and blood draws is shown in Table 1.

PCV13 is formulated in a similar manner to PCV7. It contains the PCV7 polysaccharides from pneumococcal serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F, as well as serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A. As with PCV7, each of the polysaccharides is covalently conjugated to a common carrier protein, CRM₁₉₇, a nontoxic variant of diphtheria toxin. PCV13 contains 2.2 µg of each polysaccharide, except for 4.4 µg of 6B, in 5.0 mM succinate buffer with 0.125 mg of aluminum as aluminum phosphate per 0.5-mL dose. The presentations of PCV13 and PCV7 used identical prefilled syringes.

Each 0.5-mL dose of Infanrix hexa contains diphtheria toxoid (30 IU); tetanus toxoid (40 IU); PT (25 µg), FHA (25 µg), and PRN (8 µg); HbsAg S protein (10 µg); inactivated poliovirus type 1 (40 D-antigen units), type 2 (8 D-antigen units), and type 3 (32 D-antigen units); and Hib polysaccharide (10 µg) conjugated to tetanus toxoid (20–40 µg), adsorbed on aluminum oxide hydrated (0.95 µg). The antigen composition of Infanrix-IPV + Hib, administered as a 15-month toddler dose in the Spanish study, is identical to that of Infanrix hexa except for the exclusion of HbsAg.

No prior vaccinations were allowed in the German study; birth doses of Bacille Calmette-Guérin (BCG) and/or hepatitis B vaccine were allowed in the Spanish study. Concomitant administration of rotavirus vaccine with PCV13 or PCV7 was allowed in both studies; other vaccines including influenza vaccine, measles, mumps, rubella, varicella vaccines, and hepatitis A vaccine (in the Spanish study) were allowed but were not given concomitantly with PCV13 or PCV7.

2.3. Study objectives

The objectives of the two studies were to compare the immune responses induced by specific antigens in Infanrix hexa when coadministered with PCV13 relative to the immune responses induced by Infanrix hexa coadministered with PCV7, 1 month after the 3-dose infant series and 1 month after the Infanrix hexa toddler dose in the German study or 1 month after the Infanrix-IPV + Hib toddler dose in the Spanish study. In addition, the immune response induced by diphtheria 1 month after the second dose was assessed in the Spanish study.

Table 2
Demographic characteristics: all randomized subjects.

Characteristic	German 6096A1-006 study		Spanish 6096A1-501 study	
	PCV13 (n = 302)	PCV7 (n = 303)	PCV13 (n = 315)	PCV7 (n = 304)
Sex, n (%)				
Male	150 (49.7)	176 (58.1)	167 (53.0)	152 (50.0)
Female	151 (50.0)	127 (41.9)	148 (47.0)	152 (50.0)
Unknown	1 (0.3)	0	0	0
Race, n (%)				
White	291 (96.4)	292 (96.4)	312 (99.0)	303 (99.7)
Black or African American	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Asian	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0
Other	6 (2.0)	7 (2.3)	2 (0.6)	0
Unknown	1 (0.3)	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Non-Hispanic and non-Latino	300 (99.3)	301 (99.3)	297 (94.3)	289 (95.1)
Hispanic or Latino	0	2 (0.7)	17 (5.4)	14 (4.6)
Unknown	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Mean (SD) age, mo				
At infant dose 1 ^a	2.6 (0.5)	2.6 (0.5)	2.2 (0.5)	2.2 (0.5)
At infant dose 2 ^a	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)	4.1 (0.4)	4.1 (0.5)
At infant dose 3 ^a	4.8 (0.6)	4.7 (0.6)	6.1 (0.5)	6.0 (0.5)
At toddler dose ^a	11.7 (0.5)	11.7 (0.5)	15.0 (0.5)	15.0 (0.5)
Mean (SD) weight at enrollment, kg	5.7 (0.8)	5.7 (0.9)	5.3 (0.7)	5.2 (0.7)

SD = standard deviation.

^a In the evaluable immunogenicity populations.

2.4. Randomization

In each study, participants were randomly allocated to receive either PCV13 or PCV7 in a 1:1 ratio. Randomization was performed electronically using the Fisher Automated Clinical Trial Services, a web-based randomization system, using a permuted block randomization schedule generated by Wyeth with a block size of 4 for each site separately. All participants, study staff, and those assessing the outcomes were blinded to the group assignment.

2.5. Analysis population

In each study, the evaluable immunogenicity population was the primary analysis population consisting of eligible subjects who adhered to the protocol requirements, had valid and determinate assay results, and had no other major protocol violations. In each study, the all-available infant immunogenicity population included all subjects who had at least one valid and determinate assay result; results were similar to the evaluable immunogenicity population (data not shown). The data presented in this communication are those from the evaluable population in each study.

2.6. Concomitant antigens immunogenicity assessments

The immunologic results reported here were based on assays of sera collected 1 month after the infant series and 1 month after the toddler dose in each study, with a third evaluation point (after dose 2 of the infant series in the Spanish study) for evaluation of diphtheria toxoid-related immune response, which could have been influenced by concomitant administration of MnCCV. Standard ELISA methods were used for determining antibodies to diphtheria toxin, tetanus toxin, Hib polysaccharide (PRP), and pertussis components: PT, FHA, and PRN. Antibodies to poliovirus (Sabin strains 1, 2, 3) were determined by a polio in vitro plaque neutralization assay. Antibodies to HbsAg were measured using a Food and Drug Administration-approved in vitro diagnostic kit.

Responders were defined as those subjects achieving the following prespecified antibody levels: diphtheria ELISA ≥ 0.01 IU/mL and ≥ 0.1 IU/mL, anti-PRP ≥ 0.15 μ g/mL and ≥ 1.0 μ g/mL, HbsAg

≥ 10.0 mIU/mL, tetanus ≥ 0.01 IU/mL and ≥ 0.1 IU/mL, polio neutralizing antibody titer $\geq 1:8$, and pertussis (PT, FHA, and PRN) ≥ 5 EU/mL [17,18]. Additionally, for each pertussis component, a more stringent threshold for PCV13 recipients was applied by using the pertussis antibody concentration achieved by 95% of PCV7 recipients.

2.7. Statistical analyses

In each study, sample size estimation was based upon the anticipated proportion of responders in each vaccine group. Data from previous studies were used for all Infanrix hexa concomitant vaccine antigens, except hepatitis B. For hepatitis B, the European Medications Agency (EMA) guidance document for Infanrix hexa [19] was used. Each study was powered to show noninferiority of PCV13 relative to PCV7 when administered with Infanrix hexa. In each study, a sample size of 270 evaluable subjects per group provided at least 80% overall power (90% in the German study) to declare noninferiority for all concomitant antigens using a non-inferiority criterion (PCV13 group – PCV7 group) of -0.10 and a 2-sided, type I error of 0.05. Assuming a dropout rate of at most 10% in each study, 600 subjects overall were to be enrolled to ensure that 540 subjects were evaluable.

The endpoints of both studies included immunological comparisons of responses to concomitant antigens in Infanrix hexa/Infanrix-IPV + Hib when coadministered with PCV13 relative to PCV7 1 month after the infant series and 1 month after the toddler dose. For each study within each vaccine group and for each concomitant antigen separately, the proportions of subjects achieving a prespecified antibody concentration (“responders”) were compared. Differences in the proportions of responders (PCV13 – PCV7) were calculated, with exact, unconditional, 2-sided, 95% confidence intervals (CIs) calculated according to the Chan and Zhang [20] noninferiority procedure. Noninferiority was declared if the lower bound of the 95% CI for the difference in proportions of responders (PCV13 group – PCV7 group) was greater than -0.10 .

In addition, geometric means of the antibody concentrations/titers (GMCs/GMTs) for each concomitant antigen were computed, both after the infant series and after the toddler dose.

Table 3Percentage of subjects (*n*/*N* [95% confidence interval]) with defined antibody concentrations for antigens in Infanrix hexa and Infanrix-IPV + Hib.

Antigen	After infant series ^a			After toddler dose			
	PCV13	PCV7	Difference	PCV13	PCV7	Difference	
German 6096A1-006 study							
Diphtheria toxoid	≥0.1 IU/mL ^b	89.7 (244/272) [85.5,93.0]	94.2 (243/258) [90.6,96.7]	−4.5 [−9.3,0.3]	100 (269/269) [98.6,100]	100 (260/260) [98.6,100]	0 [−1.4,1.4]
	≥0.01 IU/mL	100 (272/272) [98.7,100]	100 (258/258) [98.6,100]	0 [−1.4,1.5]	100 (269/269) [98.6,100]	100 (260/260) [98.6,100]	0 [−1.4,1.4]
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (polyribosylribitol phosphate)	≥0.15 µg/mL ^b	89.5 (239/267) [85.5,92.9]	86.9 (219/252) [82.1,90.8]	2.6 [−3.0,8.3]	100 (252/252) [98.5,100]	100 (242/242) [98.5,100]	0 [−1.5,1.5]
	≥1.0 µg/mL	58.4 (156/267) [52.3,64.4]	54.0 (136/252) [47.6,60.2]	4.5 [−4.1,13.0]	99.6 (251/252) [97.8,100]	97.9 (237/242) [95.2,99.3]	1.7 [−0.4,4.4]
Hepatitis B	≥10.0 m IU/mL	94.9 (263/277) [91.7,97.2]	96.3 (258/268) [93.2,98.2]	−1.3 [−5.0,2.3]	99.3 (269/271) [97.4,99.9]	98.5 (255/259) [96.1,99.6]	0.8 [−1.3,3.3]
Spanish 6096A1-501 study							
Diphtheria toxoid – post-dose 2	≥0.1 IU/mL ^b	95.9 (284/296) [93.0,97.9]	94.7 (269/284) [91.4,97.0]	1.2 [−2.3,4.9]	–	–	–
	≥0.01 IU/mL	100 (296/296) [98.8,100]	100 (284/284) [98.7,100]	0 [−1.3,1.3]	–	–	–
Diphtheria toxoid	≥0.1 IU/mL ^b	99.3 (288/290) [97.5,99.9]	100 (284/284) [98.7,100]	−0.7 [−2.5,0.7]	99.2 (256/258) [97.2,99.9]	100 (250/250) [98.5,100]	−0.8 [−2.8,0.8]
	≥0.1 IU/mL ^b	100 (290/290) [98.7,100]	100 (284/284) [98.7,100]	0 [−1.3,1.3]	100 (258/258) [98.6,100]	100 (250/250) [98.5,100]	0 [−1.5,1.5]
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (polyribosylribitol phosphate)	≥0.15 µg/mL ^b	95.1 (235/247) [91.7,97.5]	92.8 (232/250) [88.9,95.7]	2.3 [−2.0,6.8]	100 (212/212) [98.3,100]	99.6 (235/236) [97.7,100]	0.4 [−1.3,2.4]
	≥1.01 µg/mL	72.1 (178/247) [66.0,77.6]	66.8 (167/250) [60.6,72.6]	5.3 [−2.9,13.4]	98.1 (208/212) [95.2,99.5]	95.3 (225/236) [91.8,97.7]	2.8 [−0.7,6.5]
Tetanus toxoid	≥0.10 IU/mL ^b	98.6 (273/277) [96.3,99.6]	98.2 (268/273) [95.8,99.4]	−0.4 [−2.1,2.9]	98.6 (208/211) [95.9,99.7]	97.8 (221/226) [94.9,99.3]	0.8 [−2.1,3.8]
	≥0.01 IU/mL	100 (277/277) [98.7,100]	100 (273/273) [98.7,100]	0 [−1.4,1.4]	100 (211/211) [98.3,100]	100 (226/226) [98.4,100]	0 [−1.8,1.7]
Poliovirus type 1	≥1:8 titer	100 (280/280) [98.7,100]	100 (281/281) [98.7,100]	0 [−1.4,1.3]	100 (259/259) [98.6,100]	100 (255/255) [98.6,100]	0 [−1.5,1.5]
Poliovirus type 2	≥1:8 titer	100 (280/280) [98.7,100]	99.3 (279/281) [97.5,99.9]	0.7 [−0.6,2.6]	100 (259/259) [98.6,100]	99.6 (255/256) [97.8,100]	0.4 [−1.1,2.2]
Poliovirus type 3	≥1:8 titer	100.0 (279/279) [98.7,100]	99.6 (280/281) [98.0,100]	0.4 [−1.0,2.0]	100 (259/259) [98.6,100]	100 (255/255) [98.6,100]	0 [−1.5,1.5]
Pertussis toxoid	≥5 EU/mL ^b	100 (293/293) [98.7,100]	100 (286/286) [98.7,100]	0 [−1.3,1.3]	99.6 (274/275) [98.0,100]	99.6 (268/269) [97.9,100]	0 [−1.7,1.7]
	≥11 EU/mL	–	–	–	94.9 (261/275) [91.9,97.2]	96.3 (259/269) [93.3,98.2]	−1.4 [−5.1,2.2]
	≥20 EU/mL	93.2 (273/293) [89.7,95.8]	95.1 (272/286) [91.9,97.3]	−1.9 [−6.0,2.0]	–	–	–
Pertussis filamentous hemagglutinin	≥5 EU/mL ^b	100 (293/293) [98.7,100]	100 (286/286) [98.7,100]	0 [−1.3,1.3]	100 (274/274) [98.7,100]	100 (268/268) [98.6,100]	0 [−1.4,1.4]
	≥64 EU/mL	93.9 (275/293) [90.5,96.3]	95.1 (272/286) [91.9,97.3]	−1.3 [−5.2,2.6]	–	–	–
	≥99 EU/mL	–	–	–	94.5 (259/274) [91.1,96.9]	95.1 (255/268) [91.8,97.4]	−0.6 [−4.6,3.3]
Pertussis pertactin	≥5 EU/mL ^b	100 (293/293) [98.7,100]	100 (286/286) [98.7,100]	0 [−1.3,1.3]	100 (275/275) [98.7,100]	100 (270/270) [98.6,100]	0 [−1.4,1.4]
	≥39 EU/mL	94.5 (277/293) [91.3,96.8]	95.1 (272/286) [91.9,97.3]	−0.6 [−4.4,3.2]	–	–	–
	≥69 EU/mL	–	–	–	93.5 (257/275) [89.9,96.1]	95.2 (257/270) [91.9,97.4]	−1.7 [−5.8,2.3]

^a Data presented for the infant series are post-dose 3 unless otherwise noted.^b Primary antibody level for the assessment of response.

GMCs as well as GMTs and the corresponding 2-sided 95% CIs were calculated using logarithmically transformed values and the Student *t* distribution for CIs. Noninferiority of concomitant antigens in the PCV13 group relative to the PCV7 group was declared if the lower bound of the 2-sided, 95% CI for the GMC/GMT ratio (PCV13 group relative to PCV7 group) was >0.5 (2-fold criterion).

3. Results

In the German study, recruitment ran from October 2006 to April 2007; the study ended on August 26, 2008. The Spanish study recruitment ran from October 2006 to December 2006, with end of trial on February 2008. A total of 605 and 619 infants

in the German and Spanish studies, respectively, were randomly assigned to receive PCV13 or PCV7 given concomitantly with Infanrix hexa vaccine, the majority of whom completed the infant series (*n* = 587 German; *n* = 593 Spanish) and toddler dose (*n* = 577 German; *n* = 578 Spanish).

In the German study, the evaluable immunogenicity population consisted of 564 infants (PCV13 = 285, PCV7 = 279) and 547 toddlers (PCV13 = 279, PCV7 = 268); in the Spanish study, the evaluable immunogenicity population consisted of 579 infants (PCV13 = 293, PCV7 = 286) and 545 toddlers (PCV13 = 275, PCV7 = 270).

In each study, baseline demographic characteristics (age, sex, race/ethnicity, and weight) were similar between the PCV13 and PCV7 vaccine groups, as presented in Table 2.

Table 4
Antibody geometric mean concentration (GMC) [95% confidence interval] or geometric mean titer (GMT) [95% confidence interval] for antigens in Infanrix hexa and Infanrix-IPV + Hib.

Antigen		After infant series ^a			After toddler dose		
		PCV13	PCV7	Ratio	PCV13	PCV7	Ratio
German 6096A1-006 study							
Diphtheria toxoid	GMC (IU/mL)	0.36 [0.32,0.41]	0.53 [0.47,0.60]	0.68 [0.57,0.80]	2.67 [2.44,2.93]	3.08 [2.74,3.47]	0.87 [0.75,1.01]
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (polyribosylribitol phosphate)	GMC (µg/mL)	1.23 [1.03,1.46]	1.00 [0.83,1.20]	1.23 [0.96,1.58]	11.79 [10.36,13.41]	10.24 [8.88,11.82]	1.15 [0.95,1.39]
Hepatitis B	GMC (m IU/mL)	145.19 [122.62,171.92]	165.25 [140.33,194.61]	0.88 [0.69,1.11]	1118.05 [935.26,1336.56]	1195.82 [976.12,1464.98]	0.93 [0.71,1.22]
Spanish 6096A1-501 study							
Diphtheria toxoid – post-dose 2	GMC (IU/mL)	0.51 [0.47,0.57]	0.63 [0.57,0.70]	0.81 [0.70,0.94]	–	–	–
Diphtheria toxoid	GMC (IU/mL)	1.19 [1.08,1.30]	1.40 [1.28,1.53]	0.85 [0.75,0.96]	3.00 [2.65,3.40]	3.51 [2.08,3.99]	0.86 [0.71,1.02]
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (polyribosylribitol phosphate)	GMC (µg/mL)	1.88 [1.57,2.24]	1.54 [1.29,1.83]	1.22 [0.95,1.57]	12.64 [10.79,14.80]	11.38 [9.60,13.50]	1.11 [0.88,1.40]
Tetanus toxoid	GMC (IU/mL)	0.90 [0.80,1.01]	0.87 [0.79,0.97]	1.03 [0.88,1.20]	1.63 [1.38,1.91]	1.45 [1.24,1.69]	1.12 [0.90,1.40]
Poliovirus type 1	GMT	436.98 [378.21,504.88]	436.15 [378.17,503.02]	1.00 [0.82,1.23]	1057.4 [939.06,1190.7]	1286.7 [1131.0,1463.8]	0.82 [0.69,0.98]
Poliovirus type 2	GMT	266.34 [227.84,311.36]	281.85 [240.04,330.94]	0.94 [0.76,1.18]	1032.3 [912.96,1167.1]	1141.1 [992.96,1311.4]	0.90 [0.75,1.09]
Poliovirus type 3	GMT	897.67 [766.3,1051.6]	943.95 [806.71,1104.5]	0.95 [0.76,1.19]	2571.1 [2249.4,2938.9]	2410.8 [2106.7,2758.8]	1.07 [0.88,1.29]
Pertussis toxoid	GMC (EU/mL)	51.51 [47.94,55.34]	50.13 [46.80,53.70]	1.03 [0.93,1.13]	36.13 [32.84,39.74]	36.01 [32.94,39.37]	1.00 [0.88,1.14]
Pertussis filamentous hemagglutinin	GMC (EU/mL)	179.04 [165.34,193.87]	166.77 [155.20,179.20]	1.07 [0.96,1.20]	347.96 [316.46,382.59]	345.89 [315.14,379.65]	1.01 [0.88,1.15]
Pertussis pertactin	GMC (EU/mL)	141.39 [129.66,154.17]	135.06 [123.56,147.63]	1.05 [0.92,1.18]	232.96 [211.42,256.69]	261.58 [237.29,288.36]	0.89 [0.78,1.02]

^a Data presented for the infant series are post-dose 3 unless otherwise noted.

3.1. Proportion of responders to the concomitantly administered antigens

Comparisons of immune responses to the concomitantly administered antigens between the PCV13 and PCV7 groups, based on the proportions of responders achieving a prespecified protective antibody level for antigens in Infanrix hexa are shown in Table 3. Noninferiority was achieved for all concomitantly administered antigens (including post-dose 2 for diphtheria in the Spanish study), with the lower limit of the 95% CI of the difference in proportion of responders in the two vaccine groups greater than –0.10 for each antigen. Using the pertussis thresholds achieved by 95% of PCV7 recipients, noninferiority was likewise demonstrated.

Overall, when comparing the infant series versus the toddler dose, in both vaccine groups there were similar or higher proportions of responders for all concomitant antigens after the toddler dose.

3.2. GMCs/GMTs for the concomitantly administered antigens

Comparisons of GMC/GMT ratios for the concomitantly administered antigens in Infanrix hexa in the PCV13 and PCV7 groups are presented in Table 4. The noninferiority criterion was achieved for all concomitant antigens with the lower limit of the 2-sided, 95% CI for the GMC ratio (PCV13 group/PCV7 group) >0.5 (2-fold criterion). Comparisons of immune responses for the concomitantly administered antigens between the PCV13 and PCV7 groups after the infant series and after the toddler dose showed similar responses between the two groups with the exception of GMCs for diphtheria toxoid, which were notably higher in the PCV7 group than in the PCV13 group after the infant series in both studies (the 95% CI for the GMC ratio did not contain 1.0).

Marked rises in GMCs/GMTs occurred after the toddler dose when compared to those after the infant series for all concomi-

tantly administered antigens in both groups, with the exception of GMCs for PT.

4. Discussion

The immune responses of concomitant vaccine antigens when given with PCV13 or PCV7 were assessed in two studies. The prespecified noninferiority criteria based on comparisons of proportions of responders and GMC/GMT ratios were met for all concomitant antigens when given with PCV13 relative to PCV7-including diphtheria toxoid, anti-PRP, and HbsAg (when Infanrix hexa vaccine was given at 2, 3, 4, and 11–12 months of age) and diphtheria toxoid, anti-PRP, tetanus toxoid, the 3 pertussis components of PT, FHA, and PRN, and poliovirus types 1, 2, and 3 (when Infanrix hexa vaccine was given at 2, 4, and 6 months of age and Infanrix-IPV + Hib vaccine was given at 15 months of age). The percentage of responders for all concomitant antigens at prespecified thresholds was high (86.9% and over) except for the Hib antigen with anti-PRP antibody concentration ≥ 1.0 µg/mL threshold after the infant series, particularly in the German study (with 58.4% of subjects after PCV13 and 54.0% after PCV7 achieving this threshold). However, 89.5% of subjects after PCV13 and 86.9% after PCV7 achieved a post-infant series level ≥ 0.15 µg/mL, which is considered the threshold for protection [21].

For the pertussis components, on comparisons of proportions of responders there were no differences in response rates between the PCV13 and PCV7 recipients not only at the primary antibody level of 5 EU/mL but also at higher thresholds, evaluated with the recognition that there is no agreed upon correlate of protection for any of the pertussis antigens.

In both groups, GMCs/GMTs for all the concomitant vaccine antigens except PT were higher after the toddler dose than after the infant series—typically at least 2 times higher and as much as 5–10 times higher in some cases, indicative of immunological memory

effects conferring good booster responses. GMCs for PT were lower after the toddler dose in both Spanish vaccine groups; however, with 99.6% of subjects achieving a PT antibody level ≥ 5 EU/mL and 94.9% and over an antibody level ≥ 11 EU/mL in both groups after the toddler dose, this observation is unlikely to be clinically meaningful.

On comparing the immune response to the diphtheria toxoid antigen between the German and Spanish studies, the GMCs after both dose 2 and dose 3 were higher in the Spanish study in both PCV13 and PCV7 groups compared to GMCs after dose 3 in the German study. In the Spanish study, after dose 3, infants were older than in the German study (mean age 6.1 months versus 4.8 months) with greater maturity of the immune response possibly explaining the higher immune response. However, at dose 2 in the Spanish study (mean age 4.1 months, range 2.9–5.5 months), participants tended to be younger than those at dose 3 of the German study (4.8 months, range 3.7–6.9 months); here the higher immune response could possibly be due to the concomitant administration of MnCCV at dose 1 and dose 2 in the Spanish study. MnCCV is conjugated to the same carrier protein as PCV7 and PCV13 (CRM₁₉₇, a nontoxic form of diphtheria toxin). A higher dose of CRM₁₉₇ could have mediated an enhanced antibody response to diphtheria toxoid [18,22]. Other studies have shown increased immune responses to diphtheria toxoid with concomitant administration of PCV7 and Infanrix hexa or Infanrix-IPV + Hib vaccine compared with either vaccine given alone [14,23,24]. For the combination of conjugate vaccines resulting in an increased load of carrier proteins, reports to the contrary have also been published, with inhibition of the immune response to vaccine components [25–28].

In the two studies reported here, a trend towards a lower immune response to diphtheria toxoid (as expressed by immunoglobulin G antibody GMCs) was observed in the PCV13 group compared to the PCV7 group; this could be related to the higher concentration of the carrier protein in PCV13 causing a trend to suppression of the immune responses [25,27]. The underlying mechanism remains unclear; however, with 100% subjects achieving the protective threshold of 0.01 IU/mL after the infant series and toddler dose, this was considered not clinically meaningful.

In conclusion, administering PCV13 to healthy infants had no apparent impact on the immune responses to concomitantly administered antigens in the Infanrix hexa or Infanrix-IPV + Hib combination vaccines. Higher responses generally were seen after the toddler dose, indicative of an immunological memory effect. As is the case with PCV7, expanded-coverage PCV13 can be administered with the Infanrix hexa or Infanrix-IPV + Hib vaccines as part of national routine immunization schedules.

Acknowledgements

Financial support for this study was provided by Wyeth Vaccines Research, which was acquired by Pfizer Inc in October 2009. The authors thank Dr. Laurie Orloski of Pharmite for professional medical writing/editorial support, which was funded by Pfizer Inc.

We also extend our gratitude to the children and parents/guardians who participated in these studies, Drs. Norbert Ahrles and Steven Lauder (global trial leaders), and the additional members of the 501 and 006 study groups for their valuable involvement in the studies.

Appendix A. The 501 study group

María Amor-Peix, Barcelona, Spain; Jesus Antelo, Vigo, Spain; Josep Lluís Arimany, Barcelona, Spain; Manuel Baca-Cots, Málaga, Spain; Jose Baldo, Valencia, Spain; Alfredo Ballester Sanz, Valencia, Spain; Luis Blesa, Valencia, Spain; M. Carmen-Peidro, Valencia, Spain; Alfonso Carmona, Sevilla, Spain; Javier Casares, Ourense,

Spain; Jose Maria Cubells, Barcelona, Spain; Alfonso Delgado Rubio, Madrid, Spain; Javier Diez-Delgado, Almería, Spain; Eva Escribano, Móstoles (Madrid), Spain; Miguel Angel Fernández-Cuesta, Getafe (Madrid), Spain; Ramón Fernández-Prieto, Ferrol-A Coruña, Spain; Maria Garcés, Valencia, Spain; Marta García-Bernal, Barcelona, Spain; Angel Hernandez-Merino, Alcorcón (Madrid), Spain; Pilar Infante-Marquez, Almería, Spain; Angels Jubert, Valencia, Spain; Manuel Martinez-Pons, Valencia, Spain; Manuel Merino, Getafe (Madrid), Spain; Raquel Monfort, Barcelona, Spain; Carmen Muñoz Labian, Madrid, Spain; Jesús M. Pascual, (Parla) Madrid, Spain; Valentin Pineda-Solas, Sabadell, Spain; Maria-Victoria Planelles, Valencia, Spain; Isabel Quintela, La Coruña, Spain; Jesus Ruiz-Contreras, Madrid, Spain; Gabriel Saitua, Bilbao (Bizkaia), Spain; Manuel Silveira, Burela (Lugo), Spain; M. José Torregrosa, Barcelona, Spain; Isabel Úbeda, Valencia, Spain.

Additional staff from Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Spain: Lorenzo Redondo Collazo; Carmen Rodriguez-Tenreiro; Nazareth Martín-Torres; Luisa García Vicente; Dolores Oreiro Vilacoba. *Staff from Clinica Mediterraneo, Almeria, Spain:* Belen Lozano Camacho and Cristina Vicario.

Appendix B. The 006 study group

Thomas Adelt, Bramsche, Germany; Ulrich Behre, Kehl, Germany; Susanne Blume, Berlin, Germany; Hans-Michael Burow, Oberkirch, Germany; Hans-Joachim Büttner, Gau-Odernheim, Germany; Rolf Clementsen, Neumünster, Germany; Martin Dehn, Nürnberg, Germany; Werner Deigendes, Metzingen, Germany; Elmar Dietmair, Bobingen, Germany; Dietrich Distel, Neustadt/Aisch, Germany; Rudolf Ernst, Münster, Germany; Reinhard Freund, Berlin, Germany; Thomas Habash, Cham, Germany; Michael Hubmann, Zirndorf, Germany; Ulfert Janssen, Höchberg, Germany; Johannes Kandzora, Neumünster, Germany; Klaus-Dieter Kessler, Pforzheim, Germany; Gunther Knapp, Schwieberdingen, Germany; Roland Knecht, Bretten, Germany; Andreas Kohl, Kiel, Germany; Karl-Heinz Laakmann, Krefeld, Germany; Wolfgang Landendörfer, Nürnberg, Germany; Rainer Lauf, Sobernheim, Germany; Peter Lautenbach, Herzogenaurach, Germany; Thomas Lenz, Vellmar, Germany; Egbert Leonhardt, Weiden, Germany; Siegfried Lugauer, Erlangen, Germany; Sobhi Mahdi, Lübeck, Germany; Petra Mahlo, Neumünster, Germany; Karl-Eugen Mai, Tettang, Germany; Sabine Maruschke, Neumünster, Germany; Christoph Möllering, Berlin, Germany; Geert Morf, Flensburg, Germany; Stephan Münzer, Birkenfeld, Germany; Stefan Noll, Porta Westfalica, Germany; Christian Pauli, Olching, Germany; Hans-Henning Peters, Eschwege, Germany; Sibylle Mohns-Petersen, Niebüll, Germany; Wolfgang Raff, Ravensburg, Germany; Thomas Richter, Berlin, Germany; Hermann Rossius, Neumünster, Germany; Christoph Runge, Hamburg, Germany; Lars Sander, Bad Kreuznach, Germany; Dieter Schlegel, Welzheim, Germany; Peter Andoko Soemantri, Kleve, Germany; Volker Stechele, Heilbronn, Germany; Michael Steiner, Bad Saulgau, Germany; Stefan Strauch, Münster, Germany; Klaus-Jürgen Taube, Berlin, Germany; Renate Mangelsdorf-Taxis, Bönningheim, Germany; Michael Vomstein, Schwäbisch Hall, Germany; Klaus Theodor Weber, Berlin, Germany; Christoph Wittermann, Weilheim, Germany; Helmut Wolschner, Minden, Germany; Johannes Zimmer, Ehingen, Germany.

References

- [1] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:93–104.
- [2] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187–95.

- [3] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
- [4] Casado-Flores J, Rodrigo C, Aristegui J, Martínón JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1020–2.
- [5] Center KJ. Prevenir vaccination: review of the global data, 2006. *Vaccine* 2007;25:3085–9.
- [6] Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010;14:e197–209.
- [7] Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998–2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 2009;49:205–12.
- [8] Piihshvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Active bacterial core surveillance/emerging infections program network sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32–41.
- [9] Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009;27:4136–41.
- [10] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [11] GSP Summary Report (Stage 1; Version 1) for SAGE meeting November 6–8, 2007; October 18, 2007 version [public document].
- [12] World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Proposed replacement of technical report series 927, Annex 2. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2009.
- [13] Black SB, Cimino CO, Hansen J, Lewis E, Ray P, Corsaro B, et al. Immunogenicity and safety of measles-mumps-rubella, varicella and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:306–11.
- [14] Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003;21:3653–62.
- [15] Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28:4192–203.
- [16] Diez-Domingo J, Gurtman A, Bernaola E, Gimenez-Sanchez F, Martinon-Torres F, Pineda-Solas V, et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccinations in Spain [abstract P529]. Poster presented at the 27th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:e167–8.
- [17] Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907–16.
- [18] Usonis V, Bakasenas V, Lockhart S, Baker S, Gruber W, Laudat F. A clinical trial examining the effect of increased total CRM(197) carrier protein dose on the antibody response to *Haemophilus influenzae* type b CRM(197) conjugate vaccine. *Vaccine* 2008;26:4602–7.
- [19] European Medications Agency. Infanrix hexa: product information. Available at: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Infanrixhexa/H-296-PI-en.pdf> [accessed 23 June 2010].
- [20] Chan ISF, Zhang Z. Test based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics* 1999;55:1201–9.
- [21] Granoff DM. Assessing efficacy of *Haemophilus influenzae* type b combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl. 4):S278–87.
- [22] Daum RS, Hogerman D, Rennels MB, Bewley K, Mallinoski F, Rothstein R, et al. Infant immunization with pneumococcal CRM197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneously administered vaccines. *J Infect Dis* 1997;176:445–55.
- [23] Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt H-J. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006;24:4727–36.
- [24] Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-*Haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:70–7.
- [25] Fattom A, Cho YH, Chu C, Fuller S, Fries L, Naso R. Epitopic overload at the site of injection may result in suppression of the immune response to combined capsular polysaccharide conjugate vaccines. *Vaccine* 1999;17:126–33.
- [26] Insel RA. Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. *Ann N Y Acad Sci* 1995;754:35–47.
- [27] Lagos R, Munoz A, Levine MM, Watson W, Chang I, Paradiso P. Immunology of combining CRM(197) conjugates for *Streptococcus pneumoniae* Neisseria meningitis and *Haemophilus influenzae* in Chilean infants. *Vaccine* 2009;27:2299–305.
- [28] Peeters CC, Tenbergen-Meekes AM, Poolman JT, Burrett M, Zegers BJ, Rijkers GT. Effect of carrier priming on immunogenicity of saccharide-protein conjugate vaccines. *Infect Immun* 1991;59:3504–10.

Pneumococcal Vaccination and Pneumonia Associated With Pleural Effusion in a Pediatric Population

Enrique Bernaola, MD,* Francisco Gil, MD, PhD,† Mercedes Herranz, MD,* Alberto Gil-Setas, MD,‡
Marcela Guevara, MD, PhD,§¶ and Jesus Castilla, MD, PhD§¶

Objective: The aim was to assess the effect of the nonsystematic pneumococcal conjugate vaccine (PCV) on incidence of pneumonia associated with parapneumonic pleural effusion (PPE) in vaccinated and unvaccinated children.

Methods: Cases were patients <15 years of age who had been diagnosed with pneumonia associated with PPE in a tertiary hospital in Navarra (Spain) between 1995 and 2014. The population <15 years of age and covered by the public health service was used as reference. The vaccination status of the cases and population was obtained from computerized medical records. Logistic regression analyses included vaccination status, age group and time periods: prevaccine (1995–2001) and vaccination with PCV7 (2002–2010) and PCV13 (2011–2014).

Results: A total of 321 cases of PPE were included. The risk of PPE increased between the prevaccine and PCV7 period (adjusted odds ratio [OR], 3.34; 95% confidence interval [CI]: 2.37–4.71), while vaccination with PCV7 was found to be an independent risk factor (OR, 1.44; 95% CI: 1.09–1.89) in the same analysis. In the PCV13 period, the risk of PPE returned to the prevaccination incidence level among children vaccinated with PCV13 (OR, 1.07; 95% CI: 0.56–2.04), while unvaccinated children (OR, 1.69; 95% CI: 0.96–2.98) and overall those vaccinated with PCV7 (OR, 3.64; 95% CI: 2.15–6.17) maintained an increased risk of PPE.

Conclusion: The nonsystematic introduction of PCV7 was followed by an increased incidence of PPE. The subsequent introduction of PCV13 was associated with a return to the incidence level in the prevaccine period, mainly in children vaccinated with PCV13.

Key Words: pleural effusion, pneumococcal vaccination, empyema

(*Pediatr Infect Dis J* 2018;37:e87–e92)

Parapneumonic pleural effusion (PPE) is defined as pleural effusion associated with lung infection.¹ According to its clinical presentation, it can be divided into 3 distinct stages: simple PPE (initial stage where the exudate is usually sterile), complicated PPE (the effusion has partitions or fibrin septa, which can be detected by ultrasound) and empyema (final stage defined by the presence of bacteria and/or purulent fluid in the pleural cavity).² It is estimated that approximately 10% of pneumonias in pediatric patients may be complicated by PPE or empyema,³ the percentage rises

to approximately 30% of hospitalized patients.^{4,5} *Streptococcus pneumoniae* is the most common etiologic agent in PPE,¹ accounting for 50% to 75% of PPE in the pediatric population.^{6–9}

The introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) coincided with significant epidemiologic changes in the incidence of PPE in America,^{10,11} in Europe^{12–14} and in other regions of the world.¹⁵ However, similar increases were reported before the introduction of the vaccine,^{4,16–18} and so it is possible that the origin of these increases in incidence is multifactorial.^{8,19,20} Some etiologic studies of PPE cases using polymerase chain reaction (PCR) techniques found that most of the pneumococcal serotypes involved in causing PPE are included in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13).^{21,22} Few published studies have demonstrated the protective effect of this new vaccine against PPE.^{23–26} Furthermore, most of these studies have been performed in countries where pneumococcal vaccination was integrated systematically in childhood immunization programs and address its effect from the perspectives of the impact on the population. The purpose of this study was to assess the direct and indirect effect of pneumococcal conjugated vaccination on the risk of PPE in children under 15 years old in a region where these vaccines were used, but not included in the official vaccination program and, thus, where vaccination coverage was relatively low.

METHODS

The study included all cases of pneumonia associated with PPE in children under 15 years diagnosed between 1995 and 2014 at the Navarra Hospital Complex, tertiary referral hospital for a population of approximately 640,000 inhabitants, including ≈100,000 children under 15 years old. The design of the study, the obtaining and working of data, was done according to the ethical and confidentiality standards of our center.

The inclusion criteria were patients diagnosed with pneumonia who required hospitalization and also had significant amount of PPE evaluated by chest ultrasound performed by a radiologist (including simple, complicated and empyema PPE). Exclusion criteria were patients with pleural effusion secondary to other diseases, cancer, postsurgical patients or those who had been admitted with PPE less than 4 weeks ago. Information about age, microbiologic tests (blood culture, pleural fluid culture, antigen test or PCR for pneumococcus), surgical techniques (thoracocentesis, thoracostomy and video-assisted thoracoscopy), days of hospitalization and vaccination status (unvaccinated, vaccinated with PCV7 or vaccinated with PCV13) was collected. PPE was considered to have confirmed pneumococcal etiology in those who presented: blood culture and/or pleural fluid culture, and/or antigen or PCR pleural fluid positive to pneumococcal. PPE was considered to have a probable pneumococcal etiology in those with positive urine pneumococcal antigen who did not show confirmed pneumococcal etiology. Children considered vaccinated with PCV7 were those who had followed a correct vaccination schedule according to the technical specifications of the manufacturer, usually 3 doses in the first year and a booster dose in the second year of life. Children considered vaccinated with PCV13 were those who followed the

Accepted for publication April 24, 2017.

From the *Department of Pediatrics, and ‡Department of Microbiology, Navarra Hospital Complex, Pamplona, Spain; †Department of Pediatrics, Estella Hospital, Spain; §Instituto de Salud Pública de Navarra, IdiSNA, Pamplona, Spain; and ¶CIBER Epidemiología y Salud Pública, Spain.

This work was partially supported by SpIDnet, a network funded by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC/2012/038).

The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose. Enrique Bernaola has collaborated as a researcher in a clinical trial of PCV13 for Pfizer Inc. The other authors report no conflicts of interest.

Address for correspondence: Francisco Gil, MD, PhD, Department of Pediatrics, Estella Hospital, 22 Santa Soria Street, Estella 31200, Spain. E-mail: fj.gil.saenz@cfnavarra.es.

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
ISSN: 0891-3668/18/3704-0e87

DOI: 10.1097/INF.0000000000001798

correct schedule for PCV13 or a correct primary vaccination for PCV7 and PCV13 booster.

The study population was defined from the primary care computerized medical records, including all children less than 15 years of age and covered by the Navarra health service (universal public health care system that covers virtually the entire population). From this source, we obtained the PCV7 and PCV13 vaccination status for every age and year of the entire study period. PPE incidence rates were calculated for periods and age groups and compared using the mid-*p* exact test. The effectiveness of the vaccine was estimated by the screening method, which is based on the comparison between the proportion of vaccinated cases and the proportion of the vaccinated population (both obtained from official Navarre immunization records), using the approach described by Farrington.²⁷

Logistic regression models were used to estimate odds ratios (OR), with their 95% confidence intervals (CI) adjusted for age group and period. Age was grouped into 3 categories: children under 2 years, from 2 to 4 years old and 5 to 14 years old. The study period was divided into a prevaccine period (1995–2001), a PCV7 vaccination period (2002–2010) and a PCV13 vaccination period (2011–2014). To separate the direct and indirect effects of each vaccine, a variable combining periods and vaccination status was included in certain models, taking the unvaccinated children in the 1995–2001 period as the reference category.

Analysis of variance test was used to compare days of hospitalization, and χ^2 test was used to compare proportion of surgical treatment in cases.

RESULTS

In total, 321 cases of PPE diagnosed between January 1995 and December 2014 were included. The mean age at diagnosis was 4.54 years, and 57.6% were male. In 47.7% (153/321) of the cases, a pleural fluid sample was obtained for microbiologic analysis. Of all cases included in the study, 23.7% (76/321) had a confirmed pneumococcal etiology, and this percentage rose to 49.0% (75/153) of patients whose pleural fluid was obtained. A determination of pneumococcal antigen in urine was performed in 54.5% (175/321) of the cases, and 47.7% (153/321) of all cases were of probable or confirmed pneumococcal etiology. This percentage rose to 68% (104/153) in patients from whom pleural fluid was obtained.

Pneumococcal serotype could be known in a low percentage of cases in the prevaccine period (14, 3 and 1) and in very

few cases in PCV13 period (14, 19A and 24F). In the PCV7 period, serotypes found were 1 (60%), 19A (16.6%), 3 (10%), 7F (6.6%), 14 (3.3%), 6A (3.3%) and 10A (3.3%). In PCV7 period, only one of the cases corresponded with PVC7 vaccine serotypes, but 96.6% were serotypes included in PCV13 vaccine. In PCV13 period, only one case corresponding with PCV13 vaccine serotypes had been vaccinated.

The average of admission days was 11.91 (standard deviation, 6.28), and 47.7% of patients needed some surgical technique (thoracocentesis, thoracostomy or video-assisted thoracoscopy). Not significant differences were found because of vaccination status in length of hospitalization (not vaccinated 11.98, PCV7 vaccinated 11.63, and PCV13 vaccinated 13.58; *p*=0.578) or proportion of surgical treatment (not vaccinated 43.2%, PCV7 vaccinated 53.8%, PCV13 vaccinated 58.3%; *p*=0.146).

The average annual PPE incidence was 16.13 cases per 100,000 children under 15 years, although there were wide variations depending on the age group of patients and the year (Figure 1).

Vaccination coverage increased over time in all age groups. In children younger than 2 years, the coverage rose from less than 15% in 2002 to over 70% in 2014, the year in which the vaccination coverage in all children under 15 years of age was slightly less than 60% (Figure 2).

Upon comparison of the prevaccine period and the PCV7 period, a significant increase in incidence was found in all age groups (Table 1). When comparing the incidence in the periods of use of PCV7 and PCV13, statistically significant decreases were observed in all age groups except in 5–14 years old (Table 2).

Upon comparison with the prevaccine period and adjusted for age and vaccination status, an increased risk of PPE was observed in the PCV7 period. In the same multivariate model, the risk of PPE was significantly higher for children vaccinated with PCV7 compared with those who had not been vaccinated and was much higher in children under 5 years than those 5 to 14 years of age (Table 2). A significant decrease in risk of PPE was observed when comparing the PCV13 and PCV7 periods. Regardless of the risk difference per period, children vaccinated with PCV13 showed a 45% (95% CI: –9 to 72) effectiveness in reducing the risk of PPE as compared with children who had not received this vaccine (Table 3).

Taking unvaccinated children in the prevaccine period (1995–2001) as the reference and adjusting for age, the risk of PPE was higher in children vaccinated with PCV7 in both the 2002–2010 period (OR, 4.78; 95% CI: 3.32–6.89) and the 2011–2014 period

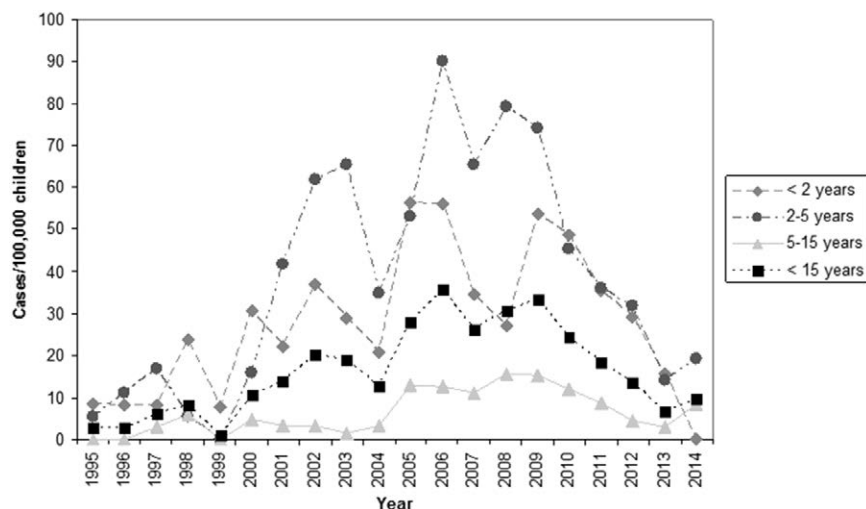


FIGURE 1. Annual incidence of pneumonia associated with parapneumonic pleural effusion from 1995 to 2014 by age group.

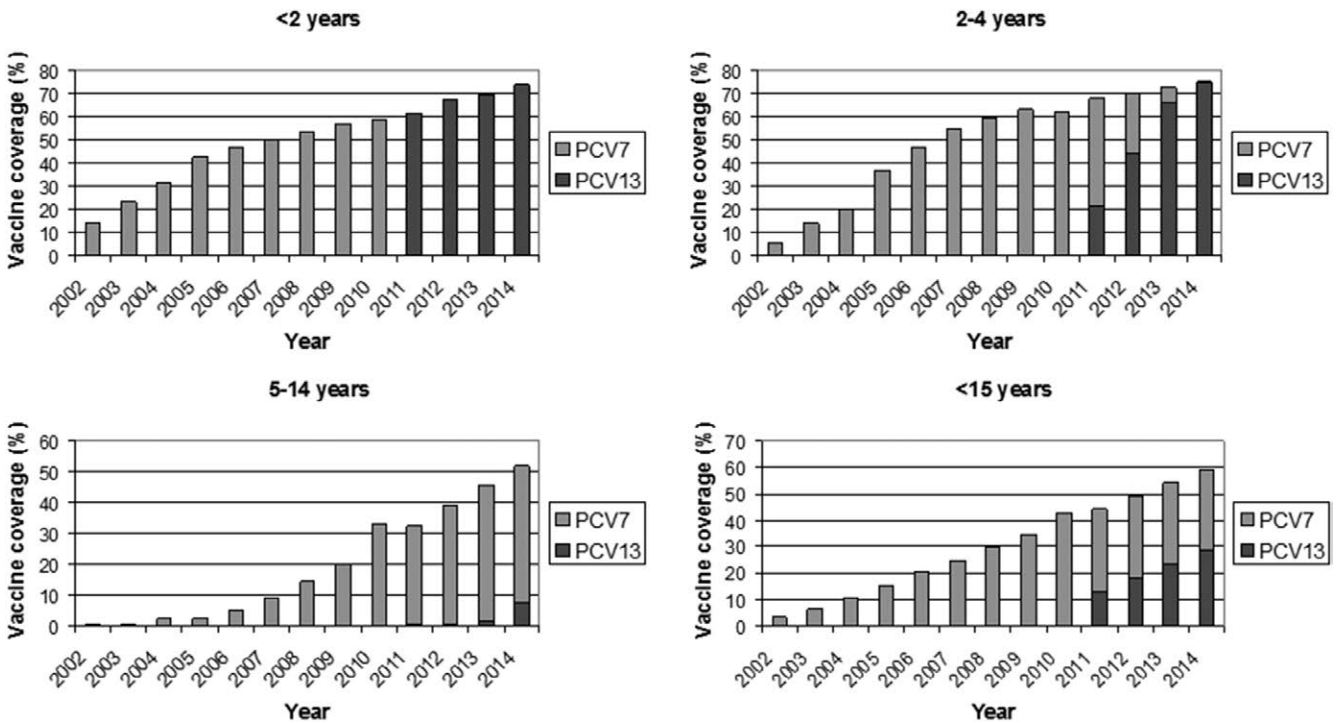


FIGURE 2. Pneumococcal conjugate vaccine coverage (%) in the study population, according to age group, vaccine type and year 2002–2014.

TABLE 1. Comparison of Cases and Incidence Rates of Parapneumonic Pleural Effusion Between Prevaccination Period, PCV7 Vaccination Period and PCV13 Vaccination Period, According to Age Group

Age Group	Vaccination Period*		Rate Ratio (95% CI)	P Value†
	Prevaccination Period‡	PCV7 Period§		
<2 years	14 (15.79)	52 (40.37)	2.55 (1.44–4.78)	0.001
2–4 years	18 (13.97)	119 (63.43)	4.53 (2.81–7.65)	<0.001
5–14 years	11 (2.31)	56 (9.82)	4.24 (2.28–8.48)	<0.001
< 15 years	43 (6.20)	227 (25.60)	4.12 (3.00–5.74)	<0.001
	PCV7 period§	PCV13 period¶		
< 2 years	52 (40.37)	11 (20.93)	0.51 (0.25–0.96)	0.038
2–4 years	119 (63.43)	22 (25.50)	0.40 (0.24–0.62)	<0.001
5–14 years	56 (9.82)	17 (6.12)	0.62 (0.35–1.05)	0.081
< 15 years	227 (25.60)	50 (12.01)	0.46 (0.34–0.63)	<0.001

*No. cases (rate per 100,000 person-years).

†P value obtained by the mid-p exact test.

‡Prevaccination period: 1995–2001.

§PCV7 period: 2002–2010.

¶PCV13 period: 2011–2014.

(OR, 3.64; 95% CI: 2.15–6.17). An increased risk of PPE was also seen in unvaccinated children during the PCV7 period (OR, 3.34; 95% CI: 2.37–4.72), but decreased and was no longer significant during the PCV13 period (OR, 1.69; 95% CI: 0.96–2.98). Children vaccinated with PCV13 recovered the PPE baseline risk (OR, 1.07; 95% CI: 0.56–2.04). These findings were consistent for all analyses stratified according to age group (Table 4).

These analyses were repeated in the subgroup of patients with PPE from confirmed pneumococcal etiology and also from confirmed or probable pneumococcal etiology with similar results, albeit with loss of statistical significance in certain comparisons because of a decrease of statistical power (data not shown).

DISCUSSION

The introduction of PCVs has been followed by transcendental changes in the incidence of pneumonia associated with PPE in our study population. The introduction of PCV7 brought a significant decrease in invasive pneumococcal disease around the world, a fact that has been repeatedly reported in various countries,^{28–32} including Spain.³³ However, at the same time, there was an increase in the incidence of PPE and empyema, which may have been related to the replacement of serotypes after the introduction of the vaccine.^{10–15,34–36} These studies were conducted in countries where the vaccine had been incorporated into the official systematic vaccinations programs. In Navarra, the vaccine was not introduced

TABLE 2. Association Between the Period, Vaccination Status and Age With the Risk of Parapneumonic Pleural Effusion in Children Under 15 Between 1995 and 2010

	OR		OR		P Value
	Unadjusted	95% CI	Adjusted	95% CI	
Period					
Prevaccination period	Ref.		Ref.		
PCV7 period	4.12	2.97–5.71	3.34	2.37–4.71	<0.001
Vaccination status					
Not vaccinated	Ref.		Ref.		
Vaccinated PCV7	3.99	3.11–5.12	1.44	1.09–1.89	0.009
Age					
<2 years	4.73	3.37–6.65	4.04	2.85–5.75	<0.001
2–4 years	6.75	5.04–9.05	5.79	4.27–7.85	<0.001
5–14 years	Ref.		Ref.		

TABLE 3. Association Between the Period, Vaccination Status and Age With the Risk of Parapneumonic Pleural Effusion in Children Under 15 Between 2002 and 2014

	OR		OR		P Value
	Unadjusted	95% CI	Adjusted	95% CI	
Period					
PCV7 period	Ref.		Ref.		
PCV13 period	0.46	0.34–0.63	0.60	0.42–0.86	0.006
Vaccination status					
Not vaccinated	Ref.		Ref.		
Vaccinated PCV7	2.20	1.73–2.81	1.53	1.19–1.97	0.001
Vaccinated PCV13	0.83	0.46–1.50	0.55	0.28–1.09	0.089
Age					
<2 years	4.03	2.88–5.65	3.84	2.70–5.46	<0.001
2–4 years	5.97	4.50–7.93	5.63	4.18–7.58	<0.001
5–14 years	Ref.		Ref.		

systematically, so vaccination coverage was lower than that of other countries. This circumstance made possible to estimate the direct effect in children vaccinated with PCV on the incidence of pneumonia associated with PPE and indirect effect in children unvaccinated living in a region with a part of the population vaccinated.

In our study, the risk of PPE in the whole of the pediatric population was 3 times higher in the PCV7 period than in the prevaccine period, and the target population of this vaccine (under 5 years old) was the most affected. In addition, children vaccinated with PCV7 had a 40% higher risk of PPE compared with those who were not vaccinated. Previous studies had demonstrated increase in incidence of PPE after the introduction of PCV7,^{10–15} but this is the first study that describes the direct effect of PCV7 on the incidence of pneumonia associated with PPE. One possible reason of this finding could be direct effect of PCV7 preventing oropharyngeal colonization by serotypes included in vaccine. Colonization by other serotypes would be more viable in these children because of a lower bacteriologic pressure, so they could be the first to suffer the effects of this new colonization, before and more intensive than not vaccinated children.

The change of PCV7 to PCV13 was followed by the opposite effect, reducing the risk of PPE to prevaccination period levels. After changing PCV7 for PCV13, decreases in the incidence of invasive pneumococcal disease³⁷ and in admission rates because of pneumonia have been reported.^{26,38,39} A decrease in admission rates has also been described because of pneumonia after the introduction of the 10-valent pneumococcal vaccine in Brazil,⁴⁰ a country where there had previously been no systematic vaccination with PCV7. In populations where the PCV13 vaccination was introduced systematically,

a reduction in the incidence of pneumonia associated with PPE and empyema has also been documented.^{23–25,41} A recent study conducted in the United States describes the same results as in our study: an increase in incidence of empyema after introducing PCV7 and posterior decrement to prevaccination incidence after introducing PCV13, although in this case, the vaccination was introduced systematically.⁴²

A relevant finding of this study was that the risk of PPE is modified according to, not only vaccine type introduced in the population in the study period but also the vaccination status and type of vaccine at individual level. In children under 5 years old, the direct protective effect of the PCV13 in vaccinated children was statistically significant, and the incidence rate of PPE returned to that found in the prevaccination period. The excess risk of PPE observed in the PCV7 period also declined in the PCV13 period among unvaccinated children. This change suggests an indirect effect of PCV13 on the incidence of PPE.

In view of these results, a catch-up campaign with PCV13 could have been advisable for children who received PCV7 to reduce the risk of PPE. A study in Italy after the commercialization of the PCV13 supports the strategy of conducting a catch-up campaign with PCV13 in children under 5 years old, both from a clinical and economic perspective.⁴³ The risk also appears to be higher in children older than 5 years who received PCV7 during this period; however, the lower frequency of the disease at this age, the high costs of catch-up in such a large population group and the decrease of the risk by indirect effect of vaccination results in the recommendation of a catch-up campaign in these patients not being so evident.

The most important limitation of this study was that clinical cases were analyzed, but a part of them were not confirmed in the

TABLE 4. Risk of Pneumonia With Parapneumonic Effusion by Period and Vaccination Status, According to Age Group, in Children Under 15 Between 1995 and 2014

Period, Vaccination Status	Cases	OR	95% CI	P Value
<2 years				
1995–2001, unvaccinated	14	Ref.		
2002–2010, unvaccinated	25	2.13	1.11–4.10	0.023
2002–2010, vaccinated with PCV7	27	3.14	1.64–5.98	0.001
2011–2014, unvaccinated	4	1.52	0.50–4.63	0.459
2011–2014, vaccinated with PCV7	1	24.64	3.23–188.04	0.002
2011–2014, vaccinated with PCV13	6	1.07	0.41–2.78	0.896
2–4 years				
1995–2001, unvaccinated	18	Ref.		
2002–2010, unvaccinated	60	3.89	2.29–6.59	<0.001
2002–2010, vaccinated with PCV7	59	5.46	3.22–9.26	<0.001
2011–2014, unvaccinated	5	1.46	0.53–3.93	0.453
2011–2014, vaccinated with PCV7	11	4.41	2.08–9.34	<0.001
2011–2014, vaccinated with PCV13	6	0.97	0.38–2.46	0.976
5–14 years				
1995–2001, unvaccinated	11	Ref.		
2002–2010, unvaccinated	47	3.95	2.05–7.62	<0.001
2002–2010, vaccinated with PCV7	9	6.85	2.84–16.55	<0.001
2011–2014, unvaccinated	8	2.16	0.86–5.37	0.097
2011–2014, vaccinated with PCV7	9	3.51	1.45–8.48	0.005
2011–2014, vaccinated with PCV13	0	Nc*	Nc*	Nc*
All <15 year†				
1995–2001, unvaccinated	43	Ref.		
2002–2010, unvaccinated	132	3.34	2.37–4.72	<0.001
2002–2010, vaccinated with PCV7	95	4.78	3.32–6.89	<0.001
2011–2014, unvaccinated	17	1.69	0.96–2.98	0.065
2011–2014, vaccinated with PCV7	21	3.64	2.15–6.17	<0.001
2011–2014, vaccinated with PCV13	12	1.07	0.56–2.04	0.824

*It is not possible to calculate the risk as the number of cases in the group vaccinated with PCV13 was zero.

†Adjusted by age group.

laboratory for *Streptococcus pneumoniae*. We establish a relationship between the introduction of vaccines and changes in the incidence of PPE without entering into microbiologic etiology. However, in almost 70% of the patients studied in depth, *S. pneumoniae* was the most likely etiologic agent. Furthermore, in the subset of confirmed or probable pneumococcal etiology, results were similar, although statistical significance was lost because of the reduced sample size. Nor was an analysis of pneumococcal serotypes included, such that it cannot be categorically said that the changes in incidence are because of changes in serotypes, but descriptive data of serotypes from PVC7 period show that almost all serotypes recovered were included in PCV13 vaccine. Some studies indicate that reduction of PPE after introduction of PCV13 has been the consequence of reduction in serotypes that more frequently were causing PPE, like serotype 1, 19A, 3 and 7F,^{23,41} being these serotypes the most frequent in our study. However, a recent study of our context suggests a significant decrease in the incidence of invasive pneumococcal disease after the introduction of the PCV13, especially at the expense of a decrease in the serotypes included in the vaccine,⁴⁴ so it is reasonable to assume that this change may be applicable to pneumonia associated with PPE.

These findings show the crucial importance of epidemiologic surveillance in the follow-up of pneumococcal vaccination programs to detect changes in serotype distribution that can guide the development of vaccines with broader serotypes coverage.

CONCLUSIONS

In a population with intermediate coverage of PCV7, this vaccination was associated with an increased incidence of pneumonia associated with PPE. In this context, the further change of PCV7

by PCV13 in childhood vaccination has helped to restore PPE risk to that of prevaccination period levels. These effects have been seen mainly in vaccinated children but have also affected those unvaccinated, probably because of the indirect effect. A catch-up campaign using PCV13 for children previously vaccinated with PCV7 could prevent PPE.

REFERENCES

- Janahi IA, Fakhouri K. Epidemiology; clinical presentation; and evaluation of parapneumonic effusion and empyema in children. In: Post TW, ed. Waltham, MA: Uptodate Inc., 2016.
- Janahi IA, Fakhouri K. Management and prognosis of parapneumonic effusion and empyema in children. In: Post TW, ed. Waltham, MA: Uptodate Inc., 2016.
- Clark JE, Hammal D, Spencer D, et al. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child*. 2007;92:394–398.
- Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002;34:434–440.
- Hernández-Bou S, García-García JJ, Esteve C, et al. Pediatric parapneumonic pleural effusion: epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1192–1200.
- Pernica JM, Moldovan I, Chan F, et al. Real-time polymerase chain reaction for microbiological diagnosis of parapneumonic effusions in Canadian children. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014;25:151–154.
- Strachan RE, Cornelius A, Gilbert GL, et al.; Australian Research Network in Empyema. Bacterial causes of empyema in children, Australia, 2007–2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1839–1845.
- Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:289–294.

9. Lin TY, Hwang KP, Liu CC, et al. Etiology of empyema thoracis and parapneumonic pleural effusion in Taiwanese children and adolescents younger than 18 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:419–421.
10. Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125:26–33.
11. Ampofo K, Pavia AT, Chris S, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease at a tertiary children's hospital through the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era: a case for continuous surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:228–234.
12. Yu D, Buchvald F, Brandt B, et al. Seventeen-year study shows rise in parapneumonic effusion and empyema with higher treatment failure after chest tube drainage. *Acta Paediatr*. 2014;103:93–99.
13. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174–182.
14. Koshy E, Murray J, Bottle A, et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax*. 2010;65:770–774.
15. Strachan RE, Snelling TL, Jaffé A. Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Bull World Health Organ*. 2013;91:167–173.
16. François P, Desrumaux A, Cans C, et al. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010;99:861–866.
17. Van Ackere T, Proesmans M, Vermeulen F, et al. Complicated parapneumonic effusion in Belgian children: increased occurrence before routine pneumococcal vaccine implementation. *Eur J Pediatr*. 2009;168:51–58.
18. Niemi E, Korppi M. Parapneumonic empyema in children before the era of pneumococcal vaccination. *Acta Paediatr*. 2011;100:1230–1233.
19. Walker W, Wheeler R, Legg J. Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood. *Arch Dis Child*. 2011;96:482–488.
20. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, et al. [Community acquired pneumonia in children: Treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP)]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:217.e1–217.11.
21. Slinger R, Hyde L, Moldovan I, et al. Direct Streptococcus pneumoniae real-time PCR serotyping from pediatric parapneumonic effusions. *BMC Pediatr*. 2014;14:189.
22. Obando I, Camacho-Lovillo MS, Porras A, et al. Sustained high prevalence of pneumococcal serotype 1 in paediatric parapneumonic empyema in southern Spain from 2005 to 2009. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:763–768.
23. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al.; Heracles Study Group. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:656–661.
24. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58:918–924.
25. Saxena S, Atchison C, Cecil E, et al. Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England. *J Infect*. 2015;71:428–436.
26. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, et al. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med*. 2014;2:387–394.
27. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993;22:742–746.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(6):144–148.
29. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998–2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:205–212.
30. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:760–768.
31. Pavia M, Bianco A, Nobile CG, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123:e1103–e1110.
32. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al.; Serotype Replacement Study Group. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10:e1001517.
33. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, et al. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:303–310.
34. Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, et al. Pneumococcal empyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:879–910.
35. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, et al. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50:805–813.
36. Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:250–254.
37. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31:6232–6238.
38. Hortal M, Estevan M, Meny M, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS One*. 2014;9:e98567.
39. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, et al. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine*. 2015;33:4623–4629.
40. Sgambatti S, Minamisava R, Bierrenbach AL, et al. Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. *Vaccine*. 2016;34:663–670.
41. Nath S, Thomas M, Spencer D, et al. Has the incidence of empyema in Scottish children continued to increase beyond 2005? *Arch Dis Child*. 2015;100:255–258.
42. Wiese AD, Griffin MR, Zhu Y, et al. Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2016;34:6243–6249.
43. Boccalini S, Azzari C, Resti M, et al. Economic and clinical evaluation of a catch-up dose of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children already immunized with three doses of the 7-valent vaccine in Italy. *Vaccine*. 2011;29:9521–9528.
44. Guevara M, Barricarte A, Torroba L, Herranz M, Gil-Setas A, Gil F, et al. Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study. *Euro Surveill*. 2016;21(14):pii=30186.