

Pnömonokok Aşıları

Pneumococcal Vaccines

Dr. Mahşuk TAYLAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Pnömonokoklar; çocuklarda, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış erişkinlerde morbiditesi ve mortalitesi yüksek seyreden enfeksiyonlara neden olurlar. Bu enfeksiyonları önlemek amacıyla geliştirilen aşılar, polisakkarit ve konjuge pnömonokok aşıları olmak üzere ikiye ayrılır. 23 serotipli polisakkarit aşının erişkin ve çocukları invaziv pnömonokok hastalıklarından koruduğu, ancak 2 yaş altında etkili olmadığı ve kolonizasyonu engelleyemediği bilinmektedir. Konjuge aşılar ise, nontoksin proteinlerin polisakkarit antijenlere entegre edilmesiyle üretilir. İlk olarak heptavalan (7 değerlikli-PCV7) formda üretilmiş olup, daha sonra yerini çok serotip içeren PCV10, PCV13 gibi konjuge aşılarına bırakmıştır. Daha uzun süreli immünojenite, kolonizasyonu azaltma, bebeklerde ve yaşlı popülasyonda etkinlik gibi avantajları mevcuttur. Dünya'da ve ülkemizde rutin çocuk aşı programına girmiştir. Her iki aşının da sağlıklı erişkinlerde kullanımı önerilmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Pnömonokok, aşı, pnömonokok aşısı, konjuge pnömonokok aşısı, pnömonokoksik polisakkarit aşı.

SUMMARY

Pneumococci are cause of infections with high level of morbidity and mortality rate in elderly, immunocompromised adults and children. Pneumococcal conjugated vaccines (PCV) and pneumococcal polysaccharide vaccines (PPSV) are two type vaccines. Polysaccharide vaccines contains 23 serotypes, protects adults and children from invasive pneumococcal disease, but this vaccine is not effective in infants under two age and unable to prevent colonization. Conjugated polysaccharide antigen vaccines produced via integration of non-toxin proteins to the pneumococcal polysaccharid antigens. The first heptavalent (7 valent PCV7) vaccine has been manufactured. Later, the PCV10, PCV13 and other conjugate vaccines which are containing more serotypes, has been replaced. More long-term immunogenicity, reducing colonization, effectivity in infants and the elderly population are advantages of conjugated vaccines. Therefore, they have been used for the routine immunization program world wide and in our country. Both of two vaccines are not recommended for use in healthy adults.

Key Words: Pneumococci, vaccine, pneumococcal vaccine, conjugated pneumococcal vaccine, pneumococcal polysaccharide vaccine.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Mahşuk TAYLAN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır
e-posta: mahsuktaylan@gmail.com

GİRİŞ

Pnömonoklar gram pozitif diplokoklar olup, yaptığı enfeksiyonlar noninvaziv (mukoza) ve invaziv (bakteriyemik) pnömokok enfeksiyonları olarak iki gruba ayrılır. Üst solunum yolu enfeksiyonları (otit, sinüzit) ve nonbakteriyemik pnömoniler noninvaziv enfeksiyonlara örnek iken, bakteriyemi, menenjit ve bakteriyemik pnömoniler invaziv pnömokok enfeksiyonlara örnektir⁽¹⁾. Pnömonokok enfeksiyonları bir yaş altındaki çocuklarda, yaşlılarda ve antikor oluşumunun azaldığı aspleni, malignite, kronik böbrek hastalığı gibi immünsüpreze erişkinlerde daha yüksek bir morbidite ve mortaliteye sahiptirler⁽²⁻⁵⁾.

Başta pnömoni olmak üzere pnömokok enfeksiyonlarından korunmak için, polisakkarit pnömokok aşısı (PPA) ve konjuge pnömokok aşısı (KPA) olmak üzere iki tür pnömokok aşısı geliştirilmiştir.

Aktif immünizasyon için üretilen aşılar en çok hastalık yapan serotipler antijenik yapı olarak kullanılır. Kapsül polisakkaritlerinden oluşan bu serotipler ko-nakta antikor oluşumuna neden olan esas antijenik yapılarıdır. Farklı antijenik yapıda doksani aşkın pnömokok alt serotipi mevcuttur⁽⁶⁾. Ancak pnömokoklara

bağlı enfeksiyonların yaklaşık %90'ı, 30'dan az serotiple meydana gelmektedir⁽⁷⁾.

Aşılamada hedef kitle, invaziv pnömokok enfeksiyonları için riskli olan bireylerdir. Bunlar, immünsüpreze hastalar, komorbid hastalığı olanlar, iki yaştan küçük çocuklar ile 65 yaş ve üzeri bireylerdir. Bu popülasyonda pnömokok enfeksiyonlarının morbidite ve mortalitesi de daha fazladır^(6, 8-10).

PNÖMOKOKAL POLİSAKKARİT AŞI (PPSV23, Pneumovax^R, Pnu immune^R)

Pürifiye edilmiş 23 adet pnömokok serotipine ait kapsüler polisakkarit antijen içeren PPSV23 aşısı 1980'lerden beri kullanılmaktadır^(11, 12) (Tablo 1). Bu serotiplerin, tüm invaziv pnömokok enfeksiyonu yapan suşların %85-90'nını içerdiği gösterilmiştir⁽¹³⁾.

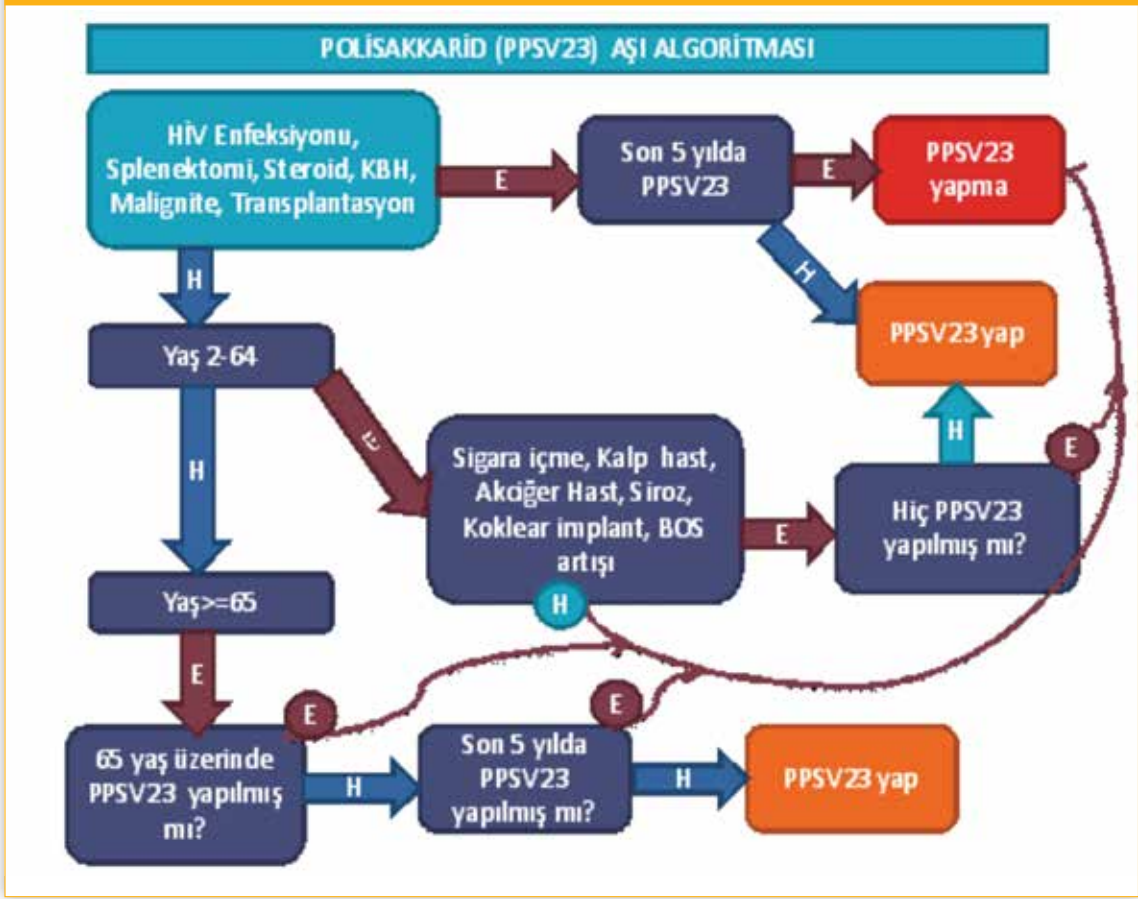
Polisakkarit aşıların etki mekanizması tamamen humoral immün yanıt üzerindedir. T hücrelerinin uyarılmaması nedeniyle kalıcı bir immün bellek oluşmaz. Aşılamadan sonra 2-3 hafta içinde antikor yanıtı gelişir ve bu yanıt bireysel farklılık gösterir. Serum antikor düzeyi koruyuculukla direkt ilişkilidir. 50 yaşından büyüklerde aşılamadan 1-2 yıl sonra antikor

Tablo 1. Pnömonokok aşılarında kullanılan antijenik serotipler.

Konjuge Aşılar				Polisakkarit Aşı	
PCV7	PCV10	PCV13	PCV15	PPSV23	
4	4	4	4	4	2
6B	6B	6B	6B	6B	8
9V	9V	9V	9V	9V	9N
14	14	14	14	14	10A
18C	18C	18C	18C	18C	11A
19F	19F	19F	19F	19F	12F
23F	23F	23F	23F	23F	15B
					17F
	1	1	1	1	20
	5	5	5	5	22F
		3	3	3	33F
	7F	7F	7F	7F	
		19A	19A	19A	
		6A	6A		
			22F		
			33F		

PCV: pneumococcal conjugated vaccine (Konjuge pnömokok aşısı), PPSV: pneumococcal polysaccharide vaccines (Polisakkarit pnömokok aşısı)

Şekil 1. Polisakkarit (PPSV23) aşı uygulama algoritması



düzeinin hızla düştüğü ve 10 yıla kadar düşük seyretmeye devam ettiği görülmüştür⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Kalıcı hafıza oluşmaması nedeniyle revaksinasyon (tekrar aşılama) ihtiyacı gerekir. Revaksinasyon, sağlıklı erişkinler ve yaşlılarda antikor yanıtını sürekli kılmakla beraber kısa aralıklarla yapılması, antikor düzeyini tersine azaltabilir^(16, 18). Bu nedenle revaksinasyon için ilk aşılamadan sonra en az 5 yıl geçmelidir.

Endikasyonlar

- Komorbid hastalık (Kronik akciğer, kalp, karaciğer hastalığı), diyabet, alkolizm, sigara içiciliği olan erişkinler. Bu hastalara revaksinasyon önerilmemiştir⁽¹⁶⁾(Şekil 1).
- İmmünsüprese hastalığı olanlar (HIV enfeksiyonu, malignite, kronik böbrek hastalığı, B, T hücre defekti, kompleman eksiklikleri, aspleni, BOS kaçağı olanlar ve 65 yaş üzerindeki sağlıklı bireylere aşıdan 5 yıl sonra revaksinasyon önerilmektedir⁽¹⁶⁾(Şekil 1).
- Sağlıklı bireylerde ve iki yaş altındaki bebeklerde aşı endikasyonu yoktur.

Etkinlik

On altı randomize çalışmanın değerlendirildiği 2013'te yapılan bir metaanalizde, PPA'nın gelişmiş ülkelerdeki sağlıklı yaşlılarda ve az gelişmiş ülkelerdeki sağlıklı bireylerde invaziv pnömonokok enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu metaanalizdeki bazı çalışmalarda, PPA'nın hem invaziv hem noninvaziv pnömonokokal pnömoniyi azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca düşük gelirli ülkelerde hem nonbakteriyemik hem bakteriyemik pnömoniyi azalttığı da gösterilmiştir. Buna karşın, PPA yapılanlarda yaşla beraber antikor yanıtının azaldığı ve yaşlılarda pnömoniyi azaltmadığı belirlenmiştir^(20, 21). Ayrıca gelişmiş ülkelerdeki kronik hastalığı olanlarda koruyucu etkisinin sınırlı olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁹⁾.

Polisakkarit aşılar, T hücrelerini uyarmadıklarından, antikor yanıtının zayıf olduğu iki yaş altı çocuklarda immünojenitesi ve etki süresi düşüktür^(8, 22). Bu nedenle çocuk aşılama programında yer almazlar. PPA aşılarının nonbakteriyemik pnömoni, otit ve konjonktivit gibi noninvaziv enfeksiyonlara karşı koruyuculuğu zayıftır⁽²³⁻²⁵⁾.

Yan etkiler

En sık yan etkiler; aşı yerinde ağrı ve hassasiyet (%60), şişlik ve endüasyon (%20) ile eritemdir (%16)⁽²⁶⁾. Bu etkiler 1-2 gün sürebilir. Ayrıca orta derecede yan etki olarak ateş ve miyalji oluşabilir. Lokal reaksiyonlar çoğu zaman revaksinasyonda ve sınırlı olarak gelişir^(15, 16, 20). Bazı çalışmalarda, artan revaksinasyon sayısı ile yan etki olasılığının da arttığı gösterilmiştir.

Kontrendikasyonlar

Oldukça nadir bir ihtimal olarak, öncesinde yapılan PPSV23'e karşı anafilaksi gelişmiş olması kontrendikasyondur.

KONJUGE PNÖMOKOK AŞILARI (Pevnar®)

Konjuge pnömokok aşuları (KPA), pnömokoklara ait antijenik kapsül polisakkaritlerinin difteri, *Hemofilus influenza* gibi bakterilerin nontoksik proteinleriyle (CRM 197, Protein D) kovalent olarak konjuge edilmesiyle elde edilir. PCV7 olarak da bilinen ilk konjuge aşı 2000 yılında toplam 7 serotipten (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F) üretilmiştir. PCV13 aşısı ise 2010'da CRM197 denen nontoksik difteri proteinine serotip, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, ve 23F eklenecek üretilmiştir⁽²⁷⁾ (Tablo 1). Bu aşı gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ve ülkemizde de PCV7'nin yerini alarak kullanıma girmiştir. Bazı Avrupa ülkelerindeyse, 10 ve 15 serotipli konjuge aşular kullanılmaktadır⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Konjuge aşuların en önemli özelliği, konjuge edilen proteinden dolayı güçlü immünojenik etki oluşturabilmeleridir. Bu proteinler T hücre aracılı immün yanıtla hem daha iyi antikor yanıtına, hem mukozal immüniteye (sekretuar IGA yapımıyla) hem de immünojenik bellek hücrelerinin yanıtına neden olur⁽³¹⁾. Bu nedenle, hem çocuklarda hem de erişkinlerde daha uzun süreli bağışıklık sağlarlar. Ayrıca oluşturulan mukozal immünojenik yanıt, nazofarenks teki pnömokok kolonizasyonunu da azaltır. Bu sebeple, hem hasta bireyin korunması hem aile ve çevresinin enfekte olma ihtimali azaldığı için indirekt olarak sağlıklı kişilerin korunması sağlanır⁽³²⁾ (Herd immünite).

Endikasyonlar

- İki yaş altı çocuklarda rutin aşılama programıdadır (2-4-6 aylarda birer doz, 12-15 ay arasında ek bir doz KPA)^(33, 34).
- Yüksek riskli (immünsüprese) 2 yaşında büyük çocuk ve erişkinlerde PPA ile ardışık (PPA'dan 8 hafta önce)^(33, 34).
- Aspleni, hemoglobinopatiler, BOS kaçağı, koklear implantı olan çocuk ve erişkinlerde PPA ile ardışık yapılması önerilir^(33, 34).

İki yaşından büyük sağlıklı çocuk ve erişkinlerde KPA endikasyonu yoktur.

Konjuge aşuların bebeklerdeki aşı programının haricinde revaksinasyonu yoktur.

Etkinliği:

PCV7'nin, 2000 yılında ABD'de uygulanmaya başlanması hem çocuklarda hem de erişkinlerde invaziv pnömokok enfeksiyonlarını ciddi derecede azaltmıştır. Diğer taraftan nonbakteriyemik pnömoni dahil olmak üzere, pnömokok enfeksiyonlarının hem invaziv hem noninvaziv formlarını azaltıcı etkileri görülmüştür⁽³⁵⁻⁴⁰⁾.

Yapılan çalışmalarda PCV13 aşısının kapsadığı serotipler için oluşan bağışık yanıtın en az PPA polisakkarit aşısı kadar olduğu saptanmıştır⁽¹³⁾. Hayvan deneylerinde, PPA aşısının antikor yanıtının azalması karşısında PCV13 aşısına oluşan antikor yanıtının devam ettiği gösterilmiş, bu da konjuge edilen taşıyıcı proteininin indüklediği T hücrelerinin Bellek B hücre yanıtına bağlanmıştır^(21, 41) (Tablo 2). Farklı çalışmalarda altı ay öncesinde PPA yapılanlarda sonradan PCV7 yapılması, sadece PCV7 uygulananlara göre daha iyi antikor yanıtına neden olduğu görülmüştür⁽⁴²⁾ (Tablo 2).

Konjuge aşuların, immünsüpresif hastalar gibi yüksek riskli gruplardaki etkinliğiyle ilgili sınırlı veri vardır. Afrikadaki çalışmalarda HIV enfeksiyonu olan hastalarda polisakkarit aşının efektif olmadığı, konjuge aşuların efektif olduğu bulunmuştur^(43, 44). 2013 İDSA aşılama rehberi, PCV13 aşısının immünsüpresif hastalarda kullanılmasını güçlü düzeyde önermektedir⁽³³⁾.

Konjuge aşuların yaygın kullanımının dezavantajı, kapsamadıkları pnömokok serotiplerinin hastalık sebebi olarak nazofarenks kolonize olmasıdır⁽²¹⁾. Bu nedenle PCV7 aşısı yapılanlarda, *Streptococcus pneumoniae* 19A serotipi aşılama olmadan birkaç yıl sonra hem çocuklarda hem de erişkinlerdeki pnömokok enfeksiyonların önemli bir sebebi haline gelmiştir^(45, 46).

Ülkemizde PCV7 konjuge aşısı 2008'de, PCV13 ise 2011'de aşı programına girmiş bulunmakla beraber yapılan sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, PCV7 aşısının invaziv pnömokok serotiplerinin %56'sını kapsadığı bulunmuştur Konjuge aşuların invaziv pnömokok hastalıkları yapan serotiplerin kapsayıcılık oranları karşılaştırıldığında PCV7, PCV10 ve PCV13 için sırasıyla %40.3, %52.8 ve %65.3 olarak bulunmuştur⁽⁴⁷⁾. Menenjitli hastalarda yapılan bir çalışmada en sık etken serotiplerin 23 (%28), 19 (%13), 14 (%10) oldukları saptanmıştır⁽⁴⁸⁾.

Yan etkiler:

PPA ile benzerdir^(49, 50).

Tablo 2. Pnömonok aşılarının özelliklerinin karşılaştırılması

Temel Özellikler	Konjuge Pnömonok Aşısı PCV7,10,13 vs	Polisakkarit Pnömonok Aşısı PPSV23
Bağışıklık yanıtı	T lenfosit bağımlı bağışıklık hafızası oluşur	T lenfosit bağımsız bağışıklık hafızası oluşmaz
Antikor düzeyi	Yüksek fonksiyonel antikor düzeyi	Düşük fonksiyonel antikor düzeyi
İmmün yanıt	Uzun süreli	Kısa süreli
Nazofarengeal taşıyıcılık	Var	Yok
Kolonizasyonu azaltma	Var	Yok
Herd İmmünite	Var	Yok

PCV: pneumococcal conjugated vaccine (Konjuge pnömonok aşısı), PPSV: pneumococcal polysaccharide vaccines (Polisakkarit pnömonok aşısı)

Kontrendikasyonları:

Difteri toksinine karşı aşırı duyarlılığı (taşıyıcı protein bir difteri toksini olduğundan) veya öncesinde yapılan aşıya karşı anafilaksi gelişmiş olması kontrendikasyon teşkil eder⁽⁵⁰⁾.

PNÖMOKOK AŞILARIN UYGULAMA ŞEKLİ

Her iki aşı da 0.5 mL doz olarak İM yapılabilir ama PPSV23 subkutan da kullanılabilir, intradermal kullanımdan ciddi lokal reaksiyon nedeniyle kaçınılmalıdır. Diğer aşılarla beraber kullanımında, farklı şırınga ile farklı yerlere yapılmalıdır. İnfluenza aşısıyla birlikte kullanımı diğer aşının etkinliğini değiştirmez^(26, 49). Amerikan Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), iki aşırı birlikte önerdiği hastalarda ilkinde konjuge aşırı, 8 hafta sonrasında polisakkarit aşırı önermektedir. Eğer önceden polisakkarit aşırı yapılmışsa da, en az 1 yıl sonra konjuge aşırı önermektedir⁽³⁴⁾.

YENİ ÇALIŞMALAR

Polisakkarit antijenlerin pnömonok suşları arasında değişkenlik arz etmesi ve aşı etkinliğinin tüm suşları kapsayamaması nedeniyle, dikkatler son yıllarda çoğu pnömonok suşu tarafından ortak kullanılan protein yapıdaki yüzey antijenlerine yönelmiştir. Kolin bağlayıcı protein A (CbpA), pnömonokal yüzey adezyon A (PsaA), çinko metalloproteinaz B (ZmpB) gibi yapılar üzerinde çalışmalar devam etmektedir^(51, 52).

KONJUGE AŞI MI? POLİSAKKARİT AŞI MI? BİRLİKTE ARDIŞIK AŞILAMA MI?

Aşılama stratejisi; yaşa, kişinin sağlıklı mı hastalıklı mı olduğuna, sigara içip içmemesine, hastaysa immünsüpresif bir durumun olup olmamasına göre yapılmalıdır.

- 2 yaş altındakilerde PPA endikasyonu olmayıp konjuge aşı ile aşı takvimine göre aşılama yapılmalıdır (2-4-6. aylarda birer doz, 12-15 ay arasında tekrar dozu).
- 2-5 yaş arası sağlıklı çocuklarda, önceden KPA aşıları tamamlanmışsa aşı önerilmemektedir, ancak yüksek riskli gruba giriyorsa 8 hafta öncesinde konjuge aşı yapılmak üzere PPA yapılabilir.
- 5 yaşından büyük çocuklar ve normal erişkinler (<65 yaş) için her iki tür aşının da endikasyonu yoktur.
- Riskli erişkin popülasyondaysa aşağıda belirtilen durumlara göre PPA, KPA ile ardışık veya tek başına yapılabilir (Tablo 3).

d.1. PPA Tek Başına Aşılama

- Sigara içenler (sigara, pnömoni olasılığını en çok arttıran risk faktörlerindedir)⁽⁵³⁾
- Kronik kalp hastalığı, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği olanlar
- Astım, KOAH gibi kronik akciğer hastalığı olanlar
- Diyabet, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Altmış beş ve üzerindeki normal yaşlılar (65 yaş üzerinde pnömonok enfeksiyonu sıklığı ve mortalitesi pik yapar⁽⁵⁴⁾). Altmış beş yaş üzerindeki önceden aşılanmış olsalar bile arada 5 yıl geçmiş olmak koşuluyla tekrar aşılama yapılmalıdır^(16, 55).

d.2. KPA ve PPA Ardışık Aşılama

Mümkünse önce PCV13 yapıldıktan 8 hafta sonra PPSV23 yapılır. Aşağıdaki hasta gruplarında endikedir⁽¹⁶⁾ (Tablo 3).

Tablo 3. Erişkinlerde Pnömonokok Aşısı Endikasyonları ve Uygulanması.

Risk Grubu	Altta Yatan Hastalık	PCV13 Önerilen	PPSV23 Önerilen	Revaksinasyon
İmmün kompetan hastalar	Kronik kalp hastalığı		X	
	Kronik akciğer hastalığı		X	
	Diyabetes mellitus		X	
	BOS artışı ve kaçağı	X	X	
	Koklear implant	X	X	
	Alkolizm		X	
	Siroz		X	
	Sigara içimi		X	
	Yaş ≥65		X	X
Aspleni (fonksiyonel/anatomik)	Hemoglobinopati	X	X	X
	Aspleni (splenektomi)	X	X	X
İmmünsüprese hastalar	Konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik [§]	X	X	X
	HIV enfeksiyonu	X	X	X
	Kronik böbrek hastalığı	X	X	X
	Nefrotik sendrom	X	X	X
	Lösemi	X	X	X
	Lenfoma	X	X	X
	Hodgkin hastalığı	X	X	X
	Yaygın malignite	X	X	X
	İyatrojenik immünsüpresyon [¶]	X	X	X
	Solid organ transplantasyonu	X	X	X
	Multiple miyeloma	X	X	X

PCV: pneumococcal conjugated vaccine (Konjuge pnömokok aşısı), PPSV: pneumococcal polysaccharide vaccines (Polisakarit pnömokok aşısı), BOS: beyin omurilik sıvısı, HIV: human immunodeficiency virus

d.2.1. Bağışıklığı normal olan riskli hastalar:

- Koklear implant
- Serebrospinal sıvı kaçağı
- Fonksiyonel veya anatomik aspleni (splenektomi, orak hücreli anemi, hemoglobinopatiler)

d.2.2. Bağışıklığı baskılanmış riskli hastalar

- Konjenital veya edinilmiş humoral (B), hücrel (T) ve kompleman eksiklikleri (özellikle c1, c2, c3, c4) ve bozuklukları
- HIV enfeksiyonları
- KBY, nefrotik sendrom
- Lösemi, lenfoma, multiple miyelom

- Uzun süreli steroid kullanımı, radyasyon, immünsüpresif tedavi gibi iyatrojenik durumlar
- Yaygın tümör durumları
- Solid organ transplantasyonu.

KAYNAKLAR

1. WHO. Acute Respiratory Infections (Update September 2009). www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html. Accessed December 20, 2010.
2. Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, et al. Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000; 182: 840-7.
3. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumo-

- coccal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. Clin Infect Dis* 2003; 37: 230-7.
4. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbey N, Eid A, Inderias LA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 210-21.
 5. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett 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.
 6. Pa Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1225-33.
 7. World Health Organization (WHO). Acute respiratory infections (update September 2009). www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/print.html. Accessed Jan 7, 2011
 8. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 563-74.
 9. Haddad MB, Porucznik CA, Joyce KE, De AK, Pavia AT, Rolfs RT, et al. Risk factors for pediatric invasive pneumococcal disease in the Intermountain West, 1996-2002. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 139-46.
 10. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005; 192: 377-86.
 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 1102-6.
 12. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1.
 13. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, Link-Gelles R, Narayan KM, Schaffner W, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *Clin Infect Dis* 2013; 56: e59-67.
 14. Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, Liss CL, Marchese RD, Raab J, et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011; 7: 919-28.
 15. Musher DM, Manof SB, Liss C, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010; 201: 516-24.
 16. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* 2012; 30: 4435-44.
 17. Musher DM, Sampath R, Rodriguez-Barradas MC. The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence? *Clin Infect Dis* 2011; 52: 633-40.
 18. Manoff SB, Liss C, Caulfield MJ, Marchese RD, Silber J, Boslego J, et al. Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults aged 65 > or = years. *J Infect Dis* 2010; 201: 525-33.
 19. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD000422.
 20. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Butler JC, Thompson RS, Chen RT, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243-8.
 21. Musher DM. How effective is vaccination in preventing pneumococcal disease? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 229-41.
 22. Abzug MJ, Pelton SI, Song LY, Fenton T, Levin MJ, Nachman SA, et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 920-9.
 23. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1747-55.
 24. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler 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.
 25. Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20: 2166-73.
 26. PNEUMOVAX 23 (pneumococcal vaccine polyvalent) sterile, liquid vaccine for intramuscular or subcutaneous injection - prescribing information. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/pneumovax_23/pneumovax_pi.pdf (Accessed on October 24, 2013).
 27. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012; 205: 1408-16.
 28. Akduman D, Ehret JM, Judson FN. Comparison of secular trends in pneumococcal serotypes causing invasive disease in Denver, Colorado (1971-2004) and serotype coverage by marketed pneumococcal vaccines. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1141-3.
 29. Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, Giménez M, Alonso M, Grau I, et al. Epidemiology of invasive pneu-

- mococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies*, PLoS One 2012; 7: e43619.
30. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 16-20.
 31. Siegrist CA. Vaccine Immunology. www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf. Accessed January 13, 2011.
 32. John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur J Epidemiol* 16: 601-6.
 33. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host *Clin Infect Dis*. (2013)
 34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 816-9.
 35. 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.
 36. Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, Patil SM, McGowan KL. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 907-14.
 37. Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1001-7.
 38. Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2006; 193: 1487-94.
 39. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-9.
 40. WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 129-44.
 41. Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: a comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1004-8.
 42. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 736-42.
 43. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafu-lirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 812-22.
 44. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 2106-11.
 45. Plishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41.
 46. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ, et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics* 2010; 125: 429-36.
 47. Yalçın I, Gürler N, Alhan E, Yaman A, Turgut M, Celik U, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from children in Turkey 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 654-7.
 48. Firat M, Ersoy Y, Eşel D, Bayraktar M, Caylan R, Durmaz R. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of pneumococci strains isolated from meningitis patients. *Mikrobiyol Bul* 2006; 40: 169-77.
 49. Prevnar13 prescribing information. <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201669.pdf> (Accessed on January 08, 2013).
 50. FDA expands use of Prevnar 13 vaccine for people ages 50 and older. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm285431.htm> (Accessed on January 03, 2012).
 51. Gong Y, Xu W, Cui Y, Zhang X, Yao R, Li D, et al. Immunization with a ZmpB-based protein vaccine could protect against pneumococcal diseases in mice. *Infect Immun* 2011; 79: 867-78.
 52. Moreno AT, Oliveira ML, Ferreira DM, Ho PL, Darrieux M, Leite LC, et al. Immunization of mice with single PspA fragments induces antibodies capable of mediating complement deposition on different pneumococcal strains and cross-protection. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 439-46.
 53. Song JH, Oh WS, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Ko KS, et al. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31: 107-14.
 54. Centers for Disease Control and Prevention — 2011. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) report, Emerging Infections Program Network *Streptococcus pneumoniae*, 2010. <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys-reports/spneu10-orig.pdf> (Accessed on March 21, 2013).
 55. Plishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41.