

NINEL REVENCO<sup>1,2</sup>, ANA-MIHAELA BALANUȚA<sup>1,2</sup>, OLESEĂ GRIN<sup>2</sup>,  
ADELA HORODIȘTEANU-BANUȘ<sup>1,2</sup>, DORINA SAVOSCHIN<sup>1,2</sup>

## IMPACTUL VACCINĂRII PNEUMOCOCICE LA COPII

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

### SUMMARY

#### THE IMPACT OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN CHILDREN

**Key words:** conjugated pneumococcal vaccine, children, effectiveness, invasive pneumococcal disease, vaccine prophylaxis.

Estimating the effectiveness of the vaccine helps to shape a true overview of the benefits of immunization, thus facilitating the global promotion of vaccine prophylaxis. *Streptococcus pneumoniae* is the most common pathogen in the etiology of bacterial respiratory infections, causing diseases that can range from acute otitis media, sinusitis, and pneumonia to severe invasive infections. This paperwork aims to focus on the general aspects and to show a complex perspective of the impact of pneumococcal vaccination.

### РЕЗЮМЕ

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** пневмококковая конъюгированная вакцина, дети, эффективность, инвазивная пневмококковая инфекция, вакцинопрофилактика.

Изучение эффективности вакцины способствует формированию общего обзора преимуществ иммунизации, тем самым облегчая глобальное продвижение вакцинопрофилактики. Пневмококк - наиболее распространенный патоген в этиологии бактериальных респираторных инфекций, вызывающий заболевания, которые могут варьировать от острого среднего отита, синусита и пневмонии до тяжелых инвазивных инфекций. Эта статья анализирует ключевые аспекты воздействия пневмококковой вакцинации на уровень и распространенность респираторных инфекций у детей.

### REZUMAT

**Cuvinte-cheie:** vaccin pneumococic conjugat, copii, eficacitate, boală pneumococică invazivă, vaccinoprofilaxie.

Estimarea eficacității vaccinului favorizează conturarea unei imagini de ansamblu veritabile privind beneficiile imunizării, facilitând astfel promovarea mondială a vaccinoprofilaxiei. *Streptococcus pneumoniae* este agentul patogen întâlnit cel mai frecvent în etiologia infecțiilor respiratorii bacteriene la copii, el cauzând boli ce pot varia de la otită medie acută, sinusită, pneumonie până la infecții invazive severe. Lucrarea de față își propune să examineze aspectele generale și să contureze o perspectivă complexă a impactului vaccinării pneumococice asupra incidenței și prevalenței infecției cu *S.pneumoniae*, la copii.

**Introducere.** Puține măsuri în sănătatea publică se pot compara cu impactul prevenirii bolilor. Vaccinarea este una dintre realizările cele mai de succes la nivel mondial în domeniul științelor biomedicale și sănătății publice. Vaccinurile nu asigură doar protecție individuală pentru persoanele care sunt vaccinate, ci oferă și protecție comunitară prin reducerea răspândirii bolii în cadrul unei populații [1]. *S. pneumoniae* este bacteria care se identifică a fi, istoric, cel mai frecvent agent patogen cauzal al pneumoni-

ei comunitare la nivel mondial [1]. *S. pneumoniae* a fost izolat pentru prima dată din saliva unui pacient cu rabie în 1881 de către Louis Pasteur, ulterior în 1883, fiindu-i elucidată și raportată asocierea cu pneumonia lobară de către Friedlander și Talamon. În epoca anterioară antibioticelor și vaccinării, *S. pneumoniae* a fost estimată a fi cauza a 95% din toate cazurile de pneumonie [1, 2]. Eforturile pentru dezvoltarea vaccinurilor pneumococice eficiente au început încă din 1911[3]. Cu toate acestea,

odată cu apariția penicilinei în anii '40, interesul pentru vaccinarea pneumococică a scăzut, până când s-a observat că o pondere considerabilă de pacienți decedază în pofida antibioterapiei. Până la sfârșitul anilor '60, s-au făcut din nou eforturi pentru dezvoltarea unui vaccin pneumococic polivalent. Primul vaccin pneumococic a fost autorizat în Statele Unite în 1977, iar primul vaccin pneumococic conjugat a fost autorizat abia în 2000 [4, 5]. Imunizarea de rutină cu un vaccin pneumococic conjugat (VPC) este eficientă și recomandată de OMS în prevenirea bolii pneumococice invazive la copiii vaccinați și în furnizarea imunității comunitare. Diverse domenii științifice cercetează și testează randamentul de funcționare al vaccinurilor. Acest aspect prezintă o conotație particulară pentru o gamă largă de profesioniști: clinicienii ce consiliază pacienții, epidemiologi și experți în sănătate publică, cercetători științifici care proiectează propriu-zis aceste vaccinuri [1, 4].

*Varietatea de vaccinuri pneumococice.* În 2007, OMS a recomandat utilizarea vaccinurilor pneumococice conjugate în toate țările. Până la sfârșitul anului 2018, vaccinul

actuale sunt serotipurile izolate cel mai frecvent la pacienții cu boală invazivă pneumococică [7].

*Vaccinul pneumococic conjugat.* Vaccinurile pneumococice polizaharidice conjugate (de obicei numite vaccinuri pneumococice conjugate [VPC]) sunt vaccinuri inactivate care constau din polizaharide pneumococice specifice tipului, conjugate cu o proteină purtătoare sau proteine. Proteina purtătoare produce un răspuns de memorie dependentă de celulele T, ceea ce crește eficacitatea vaccinului în primii doi ani de viață [6, 7, 8]. Au fost elaborate VPC-uri care includ 7, 10, 13 și 15 serotipuri. Primul vaccin pneumococic polizaharidic conjugat cu 7 valențe (VPC7), dezvoltat în 2002, a redus mult rata infecțiilor la copiii sub 2 ani și la persoanele neimunizate din aceeași comunitate prin efect direct. În deceniul de după introducerea VPC7, spitalizările din cauza pneumoniei au scăzut semnificativ atât la copii, cât și în rândul vârstnicilor [8]. Datele unui studiu retrospectiv din Shanghai a decelat serotipurile 19F, 6A, 19A, 23F, 14,6B și 34 drept cele mai frecvente, iar acoperirea cu VPC 13 a fost de 80,5% [9].

Vaccinul 7 valent nu mai este disponibil în prezent; vaci-

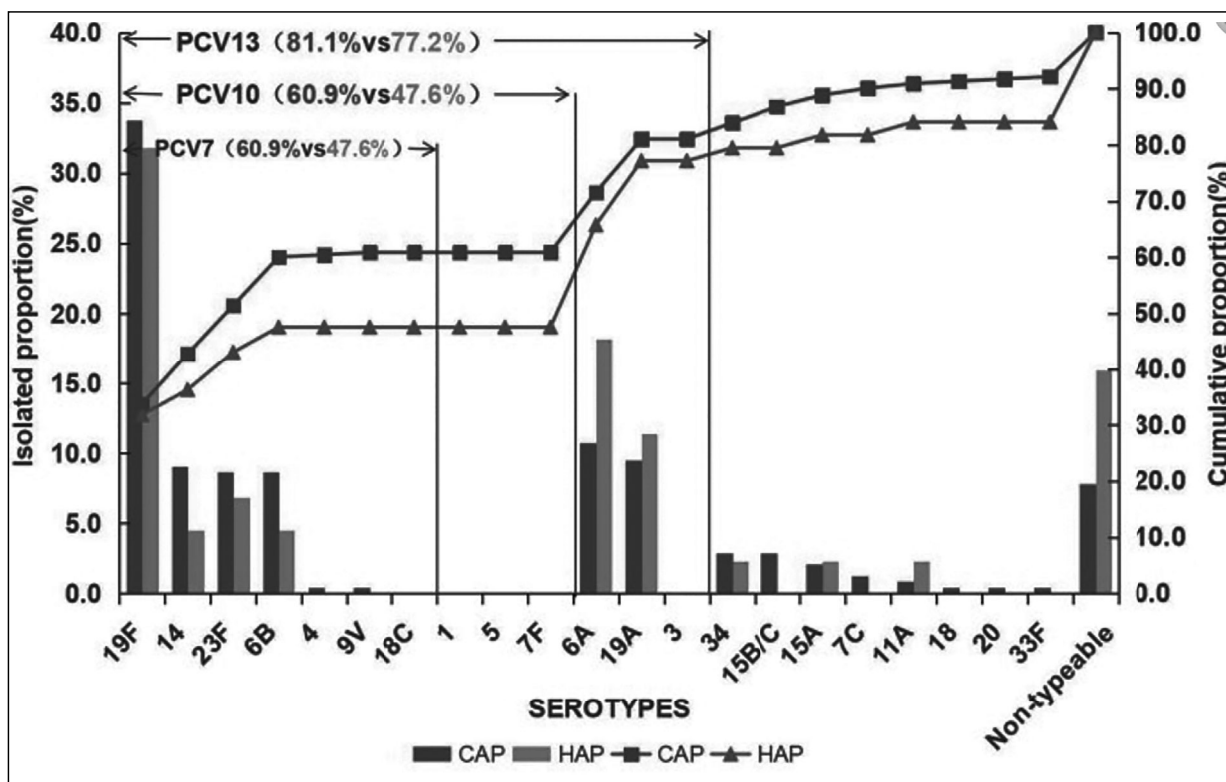


Fig. 1. Distribuția după serotip a tulpinilor pneumococice izolate - datele studiului retrospectiv, Shanghai, 2018 [9]

pneumococic a fost introdus în 145 de țări, iar acoperirea globală a celei de-a treia doze a constituit 47% [6]. Capsula polizaharidică de suprafață a *S. pneumoniae* este structura dominantă de suprafață a organismului și joacă un rol crucial în virulență, provoacă un răspuns imun protector specific tipului, aceasta determină serotipul. Au fost identificate peste 90 de serotipuri pneumococice. Din cauza imposibilității introducerii tuturor celor 90 de serotipuri într-un vaccin pneumococic, ținta vaccinurilor

nul cu 15 valențe nu a fost autorizat. Vaccinurile cu 10 și 13 valențe sunt utilizate în întreaga lume și par a fi la fel de eficiente în reducerea incidenței bolii pneumococice invazive (BIP) [10].

*Vaccinul pneumococic polizaharidic.* Vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23) este un vaccin inactivat care conține antigeni polizaharidici capsulari purificați cu 23 de serotipuri [7].

Primele vaccinuri dezvoltate conțineau 14 serotipuri

polizaharidice capsulare. Mai târziu, în anul 1983, a fost elaborat vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23) pentru a oferi protecție împotriva a 80% până la 90% din serotipurile capsulare responsabile de boală. Formularea PPSV23 conține următoarele serotipuri capsulare: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F și 33F. Eficacitatea acestui vaccin împotriva infecțiilor pneumococice la persoanele imunocompetente a fost de 65% [7]. Deși rata maladiilor invazive pneumococice a fost redusă în rândul adulților imunizați cu PSV23, s-a dovedit că vaccinul nu generează un răspuns imun în grupul-țintă - copiii mai mici de 2 ani. Vaccinurile polizaharidice sunt slab imunogene la copiii mai mici de doi ani [6, 7].

**Imunizarea de rutină pentru copii <5 ani.** Copiii cu vârsta mai mică de 5 ani, în special cei < 2 ani, prezintă un risc crescut pentru boala pneumococică invazivă (BIP), cum ar fi meningita și bacteremia. Imunizarea de rutină cu un vaccin pneumococic conjugat (VPC) este eficientă în prevenirea BIP la copiii vaccinați și în furnizarea imunității comunitare pentru persoanele care nu sunt vaccinate. Comitetul consultativ al Statelor Unite privind practicile de imunizare (ACIP) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă imunizarea cu VPC pentru toți sugarii [11, 12]. Vaccinarea contra infecției pneumococice în Republica Moldova se efectuează cu vaccinul pneumococic conjugat 13-valent (VPC13). Cursul integral de vaccinare constă în aplicarea a trei doze de vaccin. Prima și a doua doze de vaccin se administrează copiilor la vârstele de 2 și 4 luni, concomitent cu vaccinurile poliomielitice, rotaviral și pentavalent DTP-HepB-Hib. Doza a treia (de rapel) se administrează, de regulă, copiilor la vârsta de 12 luni, concomitent cu vaccinul contra rujeolei, oreionului, rubeolei [13]. În Statele Unite, programul de ru-

tină pentru VPC cu 13 valențe (VPC13) include o serie primară cu trei doze și o doză de rapel. Doza de rapel la vârsta de 12 luni este recomandată pentru a preveni apariția bolii din cauza imunității în scădere [14]. Într-un studiu observațional din Australia, care a utilizat un program constând din trei doze administrate la vârsta de 2, 4 și 6 luni, fără o doză de rapel, s-a constatat că eficacitatea vaccinului a scăzut cu timpul de la a treia doză, în special după 24 de luni. OMS recomandă ca VPC să fie inclus în programele de imunizare a copiilor la nivel mondial [11]. OMS consideră necesar ca VPC să fie administrat ca trei doze primare, fără rapel sau două doze primare cu un rapel la vârsta mai mare de 9 luni. O revizuire sistematică din 2017 a studiilor randomizate și observaționale a concluzionat că ambele scheme sunt imunogene și extrem de eficiente în prevenirea BIP cauzate de serotipurile vaccinului [15]. Schema optimă poate varia geografic cu epidemiologia BIP (de exemplu, incidența specifică vârstei și imunitatea comunității) [15].

**Interpretarea eficacității vaccinului VPC în funcție de valență.** După ce a fost introdus un vaccin la o populație, studiile suplimentare ajută la evaluarea impactului programului de imunizare. „Impactul” se referă la reducerea incidenței bolii datorate vaccinării. Impactul programelor de vaccinare este de obicei evaluat folosind programe de supraveghere activă care compară incidența bolii înainte și după implementarea programului. Aceste studii aplică metode în serii dependente de timp ce pot evidenția corelația dintre momentul introducerii vaccinului și reducerea incidenței bolii [16].

**Boala invazivă pneumococică (BIP).** Deși afecțiunile invazive pot apărea la orice grupă de vârstă, BIP se atestă predominant în copilăria timpurie. Rar apare la sugari sub trei luni (OMS) sau după vârsta de șase ani, ponderea

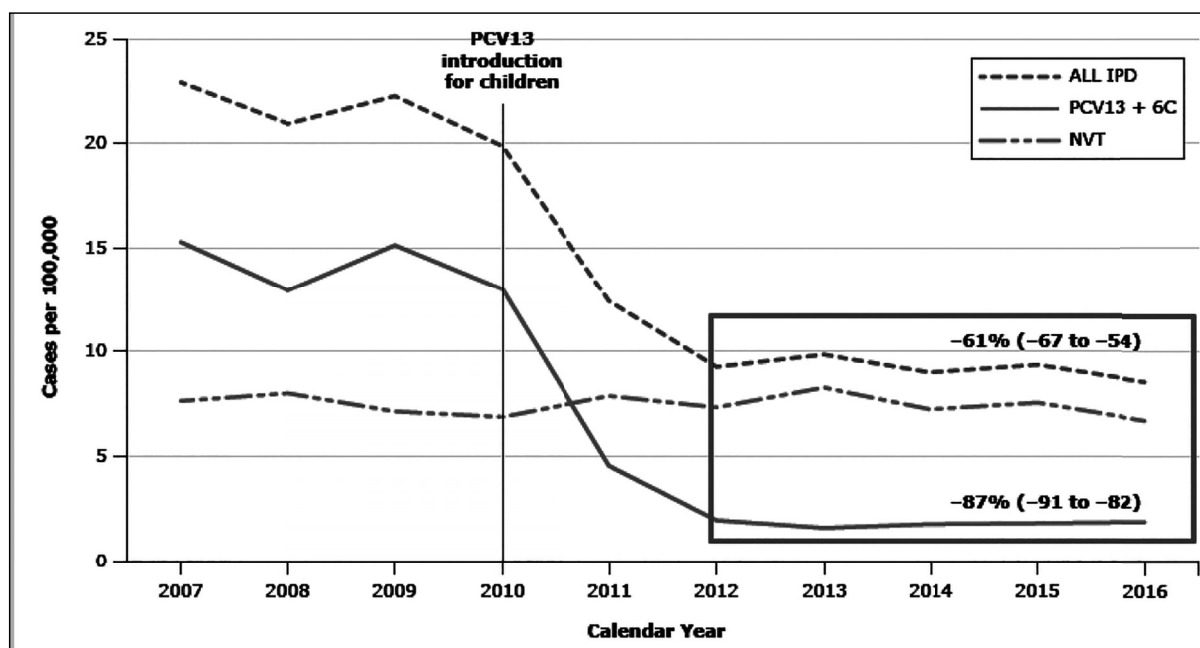


Fig. 2. Ratele BIP la copii <5 ani, în SUA, în perioada anilor 2007-2019 (VPC13: vaccin pneumococic conjugat cu 13 valențe; BIP: boală invazivă pneumococică; NVT: serotipuri nonvaccinale) [18]

majoră a bolii se atestă în rândul copiilor cu vârste cuprinse între 4 și 18 luni. Copiii mai mari, nevaccinați sau vaccinați incomplet, și persoanele cu un sistem imunitar deficitar prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea BIP [17]. BIP este de obicei definită prin izolarea pneumococului dintr-un fluid corporal normal steril (de exemplu sânge, lichid cefalorahidian). Pneumonia pneumococică este considerată a fi invazivă dacă este complicată de empiem sau asociată cu bacteriemie. O decadență favorabilă se observă analizând ratele BIP la copiii < 5 ani, în SUA, în perioada anilor 2007-2019 (fig. 2). După introducerea VPC13 în 2010, rata BIP la copii cu vârsta mai mică de 5 ani s-a redus, în principal datorită scăderilor BIP induse de serotipurile VPC13 și 6C (efectul protecției încrucișate) [18].

Studiul observațional CDC Active Bacterial Core ilustrează incidența și rata mortalității cauzate de BIP, la copii (fig. 3). Astfel, rezultatele indică o scădere a incidenței și ratei mortalității din momentul introducerii VPC7 în anul 2000 și o altă denumire a acestor indicatori începând cu 2010, când a fost înlocuit cu VPC13 [19].

meningită pneumococică depistate în perioada 2014-2017 erau cauzate de serotipuri non-VPC13. Acest lucru evidențiază importanța unei vigilențe continue pentru BIP din cauza serotipurilor fără vaccin, chiar și la copiii imunizați [23].

Reducerea bolii în cadrul populației adulte nevaccinate a fost estimată în analizele de durată din momentul înlocuirii VPC cu VPC13 (termen de până la 4 ani, în diferite țări), constatându-se, astfel, la adulții mai mari de 65 de ani, o rată redusă cu 18 % a BIP determinată de serotipurile suplimentare incluse, în Canada [24], 58% în SUA [25], 64% în Anglia și Țara Galilor [26] și 53% în Israel [27]. Date congruente cu cele de specialitate au fost obținute și în studiul de intervenție, populațional, elaborat în Austria. El a subliniat amploarea efectului direct și indirect al VPC10 atât pentru copii, cât și pentru bătrâni, cei din urmă părand să beneficieze cel mai mult [28].

Ca urmare a implementării VPC7 în 2009 și a comutării la VPC13 până în 2011, proporția cazurilor de meningită pneumococică a scăzut, în Turcia, de la 31,8% până la 9,6%. Incidența anuală în această țară a meningitei

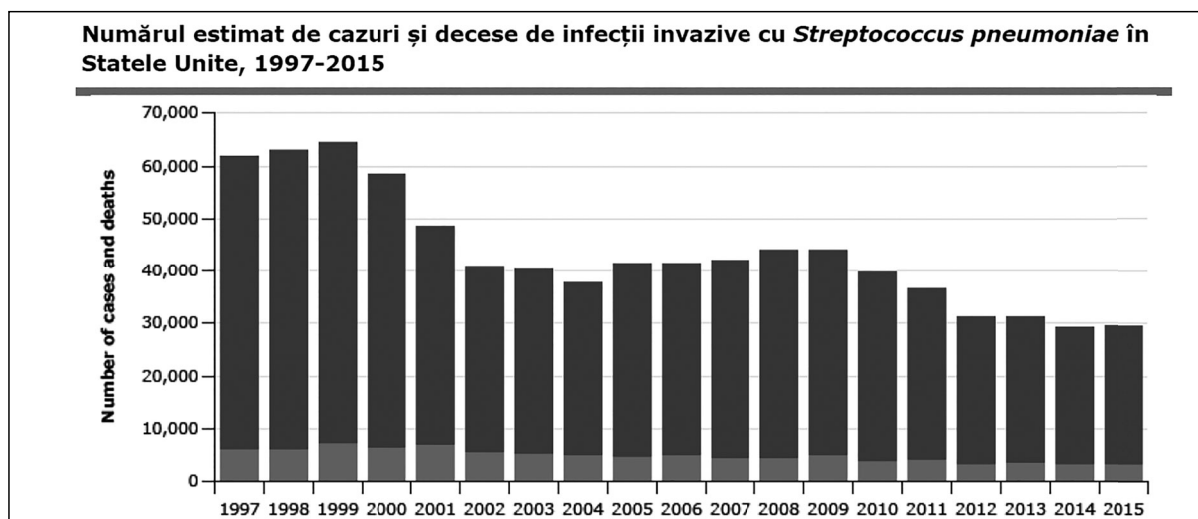


Fig. 3. Reprezentație grafică reprodusă din studiul observațional CDC Active Bacterial Core [19]

Într-o metaanaliză a șase studii randomizate ce au inclus peste 113.000 de copii din mai multe țări imunizați cu VPC având diverse valențe, eficacitatea VPC pentru prevenirea BIP la copiii cu vârstă < 2 ani a fost de 80% [20]. Eficacitatea pentru prevenirea BIP cauzată de toate serotipurile a constituit 58%. Rezultatele erau similare la copiii cu și fără HIV. Eficiența VPC în prevenirea BIP la copii cu vârsta mai mică de 5 ani este confirmată de supravegherea care demonstrează scăderi considerabile ale incidenței BIP după introducerea imunizării de rutină la sugari [21]. Într-un studiu efectuat în opt spitale pentru copii din Statele Unite, proporția cazurilor de meningită pneumococică cauzată de serotipurile vaccinului a scăzut de la 54 la 27 la sută între anii 2007-2009 și între 2011-2013; cu toate acestea, numărul total de cazuri de meningită pneumococică a rămas neschimbat [22]. În cadrul aceluiași studiu s-a stabilit că 85 la sută din cazurile de

pneumococice a fost de 0,7 / 100 000 la începutul supravegherii în perioada 2005-2006 și a scăzut la 0,08 în 2014. În perioada anilor 2017-2018, incidența meningitei pneumococice a fost de 0,18 la 100.000, ceea ce reprezintă un nivel incremental. El se explică prin modificarea programului de vaccinare 3+1 în programul 2+1, această tranziție transpunându-se în incidența statistică menționată mai sus [29].

Efectele indirecte ale vaccinării VPC 10 sunt stipulate în studiul observațional finlandez publicat în 2015 [30]. Cohorta de copii eligibili pentru vaccin a inclus copiii de la vârsta de 3 luni, aceștia fiind urmăriți până la sfârșitul anului 2013. Pentru efectul indirect, a fost monitorizată o altă cohortă de copii mai mari, neeligibili pentru vaccinarea împotriva VPC10. Ambele cohorte au fost comparate cu loturi de control de referință potrivite sezonului și vârstei înainte de introducerea VPC în programul na-

țional de vaccinare. Pentru a compara ratele de incidență ale BIP specifice serotipului confirmat pentru cultură în lotul-țintă vaccinat și loturile de referință, au fost folosite modele de regresie Poisson. Rata totală a BIP în rândul copiilor eligibili pentru vaccin a fost redusă cu 80% (95% CI 72 – 85). În perioada 2012-2013, a fost observată, de asemenea, o reducere a BIP cu 48% (95% 18-1869) la copiii finlandezi nevaccinați cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. Acest studiu deține o conotație deosebită investigând impactul introducerii VPC 10 fără utilizarea prealabilă a PCV7 [30].

**Otită medie acută.** Până la vârsta de 3 ani, cca două treimi dintre copii prezintă mai mult de 1 episod de otită medie acută (OMA) și aproximativ jumătate au suportat  $\geq 3$  episoade [31,32]. OMA este o cauză frecventă a vizitelor medicului și a necesității antibioterapiei. În cca 70 % din cazuri, din lichidul urechii medii sunt izolate bacterii patogene, dintre care principalii germeni incriminați se nominalizează: *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, reprezentând 60%-80% din totalul etiologiei bacteriene [32]. O metaanaliză Cochrane a studiilor caz-control, vizând aproximativ 48 000 de copii <12 ani din Statele Unite, Europa și Israel, a ajuns la concluzia că efectul VPC7 până la VPC10 în prevenirea OMA a fost de la modest până la nesemnificativ [33]. Există puține dovezi privind reducerea incidenței OMA pediatrice la folosirea VPC13, [34], precum și privind diminuarea complicațiilor cauzate de *Pneumococcus*, inclusiv mastoidita acută, tromboza sinusală cavernoasă [33]. Un studiu observațional din Coreea publicat recent (Sangho Sohn. et al., 2020) a constatat că programul VPC cu patru doze definește o protecție împotriva spitalizărilor relaționate cu diagnosticul de pneumonie și de cel de pneumonie pneumococică în particular și, totodată, reduce numărul de vizite în ambulatoriu relaționate cu otită medie acută [29].

**Colonizarea nazofaringiană.** Majoritatea studiilor care evaluează efectele imunizării universale cu VPC versus colonizarea nazofaringiană au arătat că vaccinarea nu modifică rata generală a purtătorilor. Cu toate acestea, reduce achiziția de serotipuri relaționate cu vaccinul impletat [10, 15].

**Concluzii.** Datele de supraveghere din întreaga lume indică un efect direct puternic al VPC în reducerea ratelor de BIP la copiii vaccinați. Vaccinurile pneumococice din cadrul programelor naționale de vaccinare pentru copii mici pot scădea incidența bolii pneumococice la adulți. Utilizarea vaccinurilor pneumococice conjugate la copii a redus incidența BIP. Cu toate acestea, problema eradicării acesteia rămâne crucială. Diversitatea serotipurilor, modalitatea facilă a pneumococilor de a transforma ADN-ul și creșterea rezistenței la antibiotice - toți acești factori conturează o serie de provocări experților medicali. Singura soluție pe termen lung a acestei probleme ar fi dezvoltarea unui vaccin care ar conține unul sau mai mulți antigeni proteici din pneumococ în schimbul antigenilor polizaharidici specifici serogrupului.

## BIBLIOGRAFIE

1. Cillóniz C, Dominedò C, Garcia-Vidal C, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Dec;24(6):531-539.
2. Shoji H, Vázquez-Sánchez DA, Gonzalez-Diaz A, Cubero M, Tubau F, Santos S, García-Somoza D, Liñares J, Yuste J, Martí S, Ardanuy C. Overview of pneumococcal serotypes and genotypes causing diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish hospital between 2013 and 2016. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1387-1400
3. Regev-Yochay G, Chowers M, Chazan B, Gonzalez E, Gray S, Zhang Z, Pride M. Distribution of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine serotype streptococcus pneumoniae in adults 50 Years and Older presenting with community-acquired pneumonia in Israel. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(10):2527-2532.
4. Quah J, Jiang B, Tan PC, Siau C, Tan TY. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis*. 2018 Sep 04;18(1):451.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed., Supplement. Washington D.C. Public Health Foundation, 2017.
6. Megan Peck et al. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. *MMWR/October 25, 2019/Vol. 68/No. 42*
7. Paton J, Trappetti C. 2019. Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectrum* 7(2):GPP3-0019-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018.
8. 2018 Assessment report of the Global Vaccine Action Plan. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/IVB/18.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. Zhao, Wantong et al. „Epidemiology Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study.” *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 9 258. 18 Jul. 2019, doi:10.3389/fcimb.2019.00258
10. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Gap analysis of VPC impact evaluations in settings of routine use. February 2017. Available at: <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/index.html>
11. World Health Organization. (2012). Measuring impact of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae type b conjugate vaccination. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75835>
12. Nuorti JP, Whitney CG, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations

- of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1
13. Hotărâre de Guvern cu privire la aprobarea nr. 1113/2016 cu privire la aprobarea Programului național de imunizări pentru anii 2016-2020 (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2016, nr. 353-354, art. 1205).
  14. Zimmermann P, Perrett KP, Berbers G, Curtis N. Persistence of pneumococcal antibodies after primary immunisation with a polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Arch Dis Child* 2019; 104:680
  15. World Health Organization. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Executive Summary SAGE October 2017, Pneumococcal Conjugate Vaccine Session. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/) (Accessed on August 23, 2018).
  16. Nabel G. J. Designing tomorrow's vaccines. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(6):551–560. doi: 10.1056/nejmra120.
  17. Wantong Zhao, Fen Pan et al. Epidemiology Characteristics of Streptococcus pneumoniae From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2 July 2019. Vol. 9. Article 258. <https://www.cdc.gov/BactFacts/index.html>
  18. <https://www.cdc.gov/BactFacts/index.html>
  19. Matanock A. Invasive pneumococcal disease in the U.S. – 2008-2016. ACIP meeting slides, October 2017. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/57593>
  20. O'Brien KL. Optimizing the use of pneumococcal conjugate vaccine globally. *JAMA* 2013; 310:911.
  21. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease surveillance and reporting. *Tr ends*. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> (Accessed on August 20, 2018).
  22. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children. *Clin Infect Dis* 2015; 61:767.
  23. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Invasive Pneumococcal Disease in Children's Hospitals: 2014-2017. *Pediatrics* 2019; 144
  24. Deceuninck G. et al. 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.
  25. Moore M. 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. *The Lancet. Infectious diseases*. Cynthia. (2015). 15. 10.1016/S1473-3099(14)71081-3.
  26. Andrews N et al. Using the indirect cohort design to estimate the effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales. *PLoS One*. 2011; 6(12):e28435. Epub 2011/12/14. doi: 10.1371/journal.pone.0028435 PONE-D-11-17839 [pii]. PMID: 22164292.
  27. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (VPC7 and VPC13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161257. Published 2016 Aug 15. doi:10.1371/journal.pone.0161257
  28. Sangho Sohn et al. Evaluation of the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine for children in Korea with high vaccine coverage using a propensity score matched national population cohort. *Int J Infect Dis*. 2020;93:146-150. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.034
  29. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program [published correction appears in *PLoS One*. 2019 Feb 21;14(2):e0212957]. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210081. Published 2019 Jan 10. doi:10.1371/journal.pone.0210081
  30. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, et al. (2015) Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. *PLOS ONE* 10(3): e0120290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120290>
  31. Regev-Yochay G. Et al. Early impact of VPC7/VPC13 sequential introduction to the national pediatric immunization plan, on adult invasive pneumococcal disease: A nationwide surveillance study. *Vaccine*. 2015 Feb 25; 33(9):1135-42.
  32. Monasta L. Et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012; 7(4):e36226.
  33. Bergenfelz, Caroline, and Anders P Hakansson. "Streptococcus pneumoniae Otitis Media Pathogenesis and How It Informs Our Understanding of Vaccine Strategies." *Current otorhinolaryngology reports* vol. 5,2 (2017): 115-124. doi:10.1007/s40136-017-0152-6
  34. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD001480. Published 2014 Apr 2. doi:10.1002/14651858.CD001480.pub4