

Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study

Cynthia G Whitney, Tamar Pilishvili, Monica M Farley, William Schaffner, Allen S Craig, Ruth Lynfield, Ann-Christine Nyquist, Kenneth A Gershman, Marietta Vazquez, Nancy M Bennett, Arthur Reingold, Ann Thomas, Mary P Glode, Elizabeth R Zell, James H Jorgensen, Bernard Beall, Anne Schuchat

Summary

Background When seven-valent pneumococcal conjugate vaccine was introduced in the USA, many children were vaccinated on schedules that differed from those tested in clinical trials. Our aim was to assess the effectiveness of the vaccine against various pneumococcal serotypes, and to measure the effectiveness of the recommended dose schedule and of catch-up and incomplete schedules.

Methods Invasive disease, defined as isolation of pneumococcus from a sterile site, was identified in children aged 3–59 months through the US Centers for Disease Control and Prevention's Active Bacterial Core surveillance. We tested isolates for serotype and antimicrobial susceptibility. Three controls, matched for age and zip code were selected for each case. We calculated the matched odds ratio for vaccination using conditional logistic regression, controlling for underlying conditions. Vaccine effectiveness was calculated as one minus the adjusted matched odds ratio times 100%.

Findings We enrolled 782 cases and 2512 controls. Effectiveness of one or more doses against vaccine serotypes was 96% (95% CI 93–98) in healthy children and 81% (57–92) in those with coexisting disorders. It was 76% (63–85) against infections that were not susceptible to penicillin. Vaccination prevented disease caused by all seven vaccine serotypes, and by vaccine-related serotype 6A. Several schedules were more protective than no vaccination; three infant doses with a booster were more protective against vaccine-type disease than were three infant doses alone ($p=0.0323$).

Interpretation The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine prevents invasive disease in both healthy and chronically ill children. The vaccine is effective when used with various non-standard schedules.

Introduction

Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine was designed to prevent pneumococcal disease in young children. In randomised, blinded, controlled clinical trials of this vaccine and a closely related nine-valent version, the vaccines were highly effective against invasive infections,^{1–4} moderately so against pneumonia,^{3–5} and somewhat so against otitis media.⁶ On the basis of such evidence, the seven-valent vaccine was licensed to prevent pneumococcal disease in infants in the USA and was recommended for use in all children younger than 2 years and in children aged 2–4 years in a high-risk category.^{7,8}

After licensure, health-care providers began using the vaccine, with various schedules. Providers gave doses to infants at ages 2 months, 4 months, 6 months, and 12–15 months, according to the four-dose schedule developed in clinical trials of the seven-valent vaccine, and used several recommended but largely untested catch-up schedules⁷ in older infants and toddlers. Between August, 2001, and September, 2004, the seven-valent vaccine was often in short supply, and health-care providers were frequently unable to give the recommended number of doses.⁹ Nonetheless, surveil-

lance data indicated that vaccine introduction substantially diminished the burden of invasive disease.^{10–12}

To assess the effectiveness of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine we did a matched case-control study. Our primary objective was to measure effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by various pneumococcal strains, including the seven vaccine serotypes in children 3–59 months old, and to assess effectiveness of various schedules.

Methods

Study population

Cases of invasive pneumococcal disease were identified through the Active Bacterial Core Surveillance (ABCS). This population and laboratory based surveillance system is operated by the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) as part of its Emerging Infections Program Network.¹³ The surveillance area was defined to include cases from San Francisco, California; Denver, Colorado; Connecticut state; Atlanta, Georgia; Minnesota (Minneapolis and Saint Paul in 2001 and the entire state from the beginning of 2002); Rochester and Albany, New York; Portland, Oregon; and 11 counties in Tennessee.

Lancet 2006; 368: 1495–502

See [Comment](#) page 1469

Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (C G Whitney MD, T Pilishvili MPH, E R Zell MStat, B Beall PhD, A Schuchat MD); Department of Medicine, Emory University, Veterans Affairs Medical Center, Atlanta, GA, USA (Prof M M Farley MD); Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA (Prof W Schaffner MD); Tennessee Department of Health, Nashville, TN, USA (A S Craig MD); Minnesota Department of Health, Minneapolis, MN, USA (R Lynfield MD); The Children's Hospital, Denver, CO, USA (A-C Nyquist MD, Prof M P Glode MD); Colorado Department of Public Health and Environment, Denver, CO, USA (K A Gershman MD); Department of Pediatrics, Yale University, New Haven, CT, USA (M Vazquez MD); Department of Medicine, University of Rochester, Rochester, NY, USA (Prof N M Bennett MD); School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA (Prof A Reingold MD); Oregon State Public Health Division, Portland, OR, USA (A Thomas MD); and University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX, USA (Prof J H Jorgensen PhD)

Correspondence to: Dr Cynthia Whitney, 1600 Clifton Road NE, Mailstop C23, Atlanta, GA 30333, USA cwhitney@cdc.gov

THE LANCET

Reprint

Wirksamkeit eines 7-valenten Konjugatimpfstoffs gegen
invasive Pneumokokken-Erkrankungen: eine gematchte
Fall-Kontroll-Studie

*Cynthia G Whitney, Tamar Pilishvili, Monica M Farley, William Schaffner,
Allen S Craig, Ruth Lynfield, Ann-Christine Nyquist,
Kenneth A Gershman, Marietta Vazquez, Nancy M Bennett,
Arthur Reingold, Ann Thomas, Mary P Glode, Elizabeth R Zell,
James H Jorgensen, Bernard Beall, Anne Schuchat*

28. Oktober 2006; Band 368; Seiten 1495–1502

This reprint is distributed as a professional courtesy and is offered by *The Lancet* solely for educational purposes and does not constitute an endorsement of products or service by *The Lancet*.

Copyright 2006 ELSEVIER LIMITED, 32 Jamestown Road, London NW1 7BY UK.

The Lancet® is a registered trademark of Elsevier Properties S.A., used under license.

Wirksamkeit eines 7-valenten Konjugatimpfstoffs gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen: eine gematchte Fall-Kontroll-Studie

Cynthia G Whitney, Tamar Piliishvili, Monica M Farley, William Schaffner, Allen S Craig, Ruth Lynfield, Ann-Christine Nyquist, Kenneth A Gershman, Marietta Vazquez, Nancy M Bennett, Arthur Reingold, Ann Thomas, Mary P Glode, Elizabeth R Zell, James H Jorgensen, Bernard Beall, Anne Schuchat

Zusammenfassung

Hintergrund: Als der 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in den USA eingeführt wurde, wurden viele Kinder nach Impfschemata geimpft, die von den in den klinischen Studien getesteten Impfschemata abwichen. Unser Ziel war es, die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen verschiedene Pneumokokken-Serotypen zu bewerten. Zudem wollten wir feststellen, wie wirksam sowohl das empfohlene Impfschema als auch Nachholimpfungen und unvollständig durchgeführte Impfschemata sind.

Methoden: Das Überwachungssystem für bakterielle Infektionen (ABC) der US-Behörde für Krankheitskontrolle und -prävention identifizierte invasive Erkrankungen – definiert als Pneumokokken-Isolat aus sterilem Umfeld – bei Kindern zwischen 3 und 59 Monaten. Wir untersuchten die Isolate hinsichtlich Serotyp und antimikrobieller Empfindlichkeit. Für jeden Fall wurden drei Kontrollen ausgewählt, angepasst in Alter und Postleitzahl. Wir haben die Odds Ratio für die Impfung mittels bedingter logistischer Regression – kontrolliert nach den gegebenen Bedingungen – berechnet, jeweils ein Erkrankungsfall im Vergleich zu gesunden Kontrollen gematcht. Die Wirksamkeit des Impfstoffs wurde berechnet als eins minus adjustierte gematchte Odds Ratio mal 100 %.

Ergebnisse: In die Studie waren 782 Fälle und 2.512 Kontrollen eingeschlossen. Die Wirksamkeit von einer oder mehr Dosen gegen die Impfstoff-Serotypen war 96 % (95 % CI 93–98) bei gesunden Kindern und 81 % (57–92) bei Kindern, die an Begleiterkrankungen litten. Gegen durch penicillinresistente Pneumokokken-Erreger ausgelöste Infektionen betrug die Wirksamkeit 76 % (63–85). Die Impfung verhinderte Erkrankungen, die durch alle 7 geimpften Serotypen und zusätzlich durch den impfstoffverwandten Serotyp 6A hervorgerufen werden. Mehrere Impfschemata zeigten eine bessere Schutzwirkung als gar keine Impfung; gegen Erkrankungen, die durch im Impfstoff enthaltene Stämme verursacht wurden, bauten 3 Impfdosen mit Booster, im frühen Kleinkindalter verabreicht, einen besseren Impfschutz auf als drei Impfdosen alleine – ebenfalls im frühen Kleinkindalter verabreicht ($p = 0,0323$).

Interpretation: Der 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff schützt sowohl gesunde als auch chronisch kranke Kinder vor invasiven Erkrankungen. Der Impfstoff ist bei Anwendung verschiedener nichtstandardisierter Impfschemata wirksam.

Einführung

Der 7-valente Pneumokokken-Konjugatimpfstoff wurde mit dem Ziel entwickelt, Kleinkinder vor Pneumokokken-Erkrankungen zu schützen. In randomisierten, verblindeten und kontrollierten klinischen Studien, die mit diesem Impfstoff und einer sehr ähnlichen 9-valenten Version durchgeführt wurden, zeigten die Impfstoffe eine sehr hohe Effektivität gegen invasive Infektionen^{1,4}, eine moderate gegen Pneumonien^{5,5} sowie eine mäßig vorhandene Wirksamkeit gegen Otitis media.⁶ Auf dieser Evidenzgrundlage wurde der 7-valente Impfstoff zugelassen, um Pneumokokken-Infektionen bei Kindern in den USA zu verhindern. Der Impfstoff wurde zur Anwendung bei allen Kindern unter 2 Jahren und bei Kindern zwischen 2 und 4 Jahren, die einer Hochrisikogruppe angehören, empfohlen.^{7,8}

Nach der Zulassung begann die Anwendung des Impfstoffs mit unterschiedlichen Impfschemata. Die Ärzte verabreichten die Impfdosen an Kinder im Alter von 2, 4, 6 und 12–15 Monaten, wie es dem in den Studien entwickelten Vier-Dosen-Impfschema für den 7-valen-

ten Impfstoff entspricht. Die Ärzte wendeten bei älteren Kindern und Kleinkindern aber auch verschiedene Schemata⁷ für Nachholimpfungen an, die empfohlen aber größtenteils nicht getestet waren. Zwischen August 2001 und September 2004 kam es für den 7-valenten Impfstoff häufig zu Lieferengpässen, sodass Ärzte die empfohlene Anzahl Impfdosen oft nicht verabreichen konnten.⁹ Trotzdem hat die Nachbeobachtung gezeigt, dass die Einführung des Impfstoffs die Krankheitslast invasiver Pneumokokken-Erkrankungen wesentlich verringert hat.^{10–12}

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des 7-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs führten wir eine gematchte Fall-Kontroll-Studie durch. Unser wichtigstes Ziel bestand darin, bei Kindern im Alter zwischen 3 und 59 Monaten die Effektivität des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs gegen invasive Erkrankungen zu untersuchen, die durch verschiedene Pneumokokken-Stämme, inklusive der sieben Serotypen des Impfstoffs, verursacht werden. Als weiteres wichtiges Ziel wollten wir die Wirksamkeit verschiedener Impfschemata beurteilen.

Lancet 2006; 368: 1495–502
Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA (C G Whitney MD, T Piliishvili MPH, E R Zell MStat, B Beall PhD, A Schuchat MD); Department of Medicine, Emory University, Veterans Affairs Medical Center, Atlanta, GA, USA (Prof. M M Farley MD); Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA (Prof. W Schaffner MD); Tennessee Department of Health, Nashville, TN, USA (A S Craig MD); Minnesota Department of Health, Minneapolis, MN, USA (R Lynfield MD); The Children's Hospital, Denver, CO, USA (A-C Nyquist MD, Prof. M P Glode MD); Colorado Department of Public Health and Environment, Denver, CO, USA (K A Gershman MD); Department of Pediatrics, Yale University, New Haven, CT, USA (M Vazquez MD); Department of Medicine, University of Rochester, Rochester, NY, USA (Prof. N M Bennett MD); School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA (Prof. A Reingold MD); Oregon State Public Health Division, Portland, OR, USA (A Thomas MD) and University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX, USA (Prof. J H Jorgensen PhD)

Korrespondenzadresse:
Dr. Cynthia Whitney, 1600 Clifton Road NE, Mailstop C23, Atlanta, GA 30333, USA
cwhitney@cdc.gov