



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae* en sujetos portadores de un trasplante de órgano sólido

Silvana Fiorante^a, Francisco López-Medrano^a, Jesús Ruiz-Contreras^b y José M. Aguado^{a,*}

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2007

Aceptado el 31 de octubre de 2007

On-line el 9 de abril de 2009

Palabras clave:

Trasplante

Streptococcus pneumoniae

Vacuna

Keywords:

Transplant

Streptococcus pneumoniae

Vaccination

RESUMEN

Se estima que el riesgo de que se desarrolle una enfermedad neumocócica invasiva en pacientes trasplantados oscila entre 28 y 36 por 1.000 pacientes al año según el tipo de órgano trasplantado, una incidencia muy superior a la estimada en la población general. En este trabajo se revisa la experiencia actual en cuanto a los diferentes tipos de vacunas frente al *Streptococcus pneumoniae* en trasplantados, la respuesta inmunogénica a la vacuna neumocócica en estos pacientes, la experiencia clínica hasta el momento con el uso de las vacunas neumocócicas y la utilidad de emplear un régimen secuencial de vacunación que incluya la vacuna heptavalente y la de 23 serogrupos.

A pesar de que la inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas en pacientes trasplantados es menor y más breve que en sujetos inmunocompetentes, y de que no se conoce cuál es la pauta de revacunación que induce la respuesta inmunológica más favorable, la vacunación neumocócica aporta claros beneficios a los pacientes trasplantados y conviene realizarla, en lo posible, antes del trasplante.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Vaccination against *Streptococcus pneumoniae* in solid organ transplant recipients

ABSTRACT

The risk of developing invasive pneumococcal disease in transplant patients is estimated at 28 to 36 per 1000 patients/year according to the type of organ transplanted. This rate is much higher than the estimated incidence in the general population. This study reviews the current experience regarding the different types of vaccinations against *Streptococcus pneumoniae* in transplant patients, the immunogenic response to pneumococcal vaccine in these patients, the clinical experience to date with the use of pneumococcal vaccines, and the utility of a sequential vaccination regime including the heptavalent vaccine and vaccine for the 23 serogroups.

The immunogenicity produced by pneumococcal vaccines in transplant patients is lower and not as long-lasting as in immunocompetent individuals, and the revaccination regimen inducing the most favorable immunological response is unknown. Nonetheless, pneumococcal vaccination provides clear benefits to transplant recipients and should be given before transplantation whenever possible.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

A pesar de que la esperanza de vida de los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS) se ha incrementado significativamente en los últimos 15 años, las infecciones continúan siendo la mayor causa de morbimortalidad en estos pacientes¹. Dentro de éstas, las infecciones bacterianas son las más frecuentes, y su incidencia varía según el tipo de órgano trasplantado. El riesgo de que se desarrolle una enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en pacientes con TOS es elevado, especialmente a partir del tercer mes postrasplante, y se estima que es de 36 por 1.000 pacientes al año en receptores cardíacos y

de 28 por 1.000 pacientes al año en receptores renales, una incidencia muy superior a la estimada en la población general^{2–4}.

La vacunación continúa siendo una estrategia fundamental en la prevención de la enfermedad neumocócica en los pacientes con TOS. En esta revisión se analiza cuál es el estado actual de la vacunación frente al neumococo en estos pacientes y cuáles son las indicaciones actuales y futuras para el uso de la vacuna neumocócica en esta población.

Tipos de vacunas frente al *Streptococcus pneumoniae*

En la actualidad se dispone de 2 tipos de vacunas frente al *S. pneumoniae*: las vacunas polisacáridas (VP) y las vacunas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaguadog@medynet.com (J.M. Aguado).

conjugadas (VC). La VP neumocócica de 23 serotipos (VP23) protege del desarrollo de ENI y de neumonía bacteriémica en mayores de 2 años de edad y ha sido recomendada por diferentes sociedades científicas para su utilización en receptores de TOS renal, cardíaco y hepático^{5–9}. Esta vacuna induce una respuesta inmune humoral a través de la producción de anticuerpos tipo específicos (ATE) pero no induce memoria inmunológica.

Las nuevas VC están compuestas por un conjugado de 7 antígenos polisacáridos con una proteína transportadora e inducen una respuesta inmune dependiente de las células T, por lo que son capaces de producir memoria inmunológica y una mayor respuesta inmunogénica que la producida por la VP23^{10,11}. Por tanto, esta nueva vacuna tiene el potencial de mejorar y prolongar la respuesta inmune, incluso en pacientes con TOS¹². Los 7 serotipos de *S. pneumoniae* contenidos en la VC heptavalente (VC7) representan más del 50% de los serotipos responsables de la ENI en adultos en EE. UU.^{7,8}. Esta vacuna fue aprobada en el año 2000 en EE. UU. y está recomendada por la AAP (*American Academy of Pediatrics* 'Academia Americana de Pediatría') y la ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices* 'Comité Asesor para la Práctica de Inmunizaciones') para la prevención de la ENI en niños menores de 2 años⁹. Tiene una eficacia de más del 90% para prevenir la ENI causada por los 7 serotipos incluidos en la vacuna¹³.

Respuesta inmunogénica a la vacuna polisacárida neumocócica en pacientes con trasplante de órgano sólido

En adultos inmunocompetentes la administración de la VP genera una buena respuesta de los ATE (del 60 al 70%) para la mayoría de los serotipos, que se inicia la primera semana tras la administración y que alcanza la máxima respuesta a las 2 o 3 semanas de la vacunación, con niveles de ATE que permanecen elevados durante aproximadamente 5 años^{14,15}. Sin embargo, en individuos inmunodeprimidos, la respuesta de los ATE puede ser menor y su concentración puede disminuir rápidamente tras la vacunación¹⁶. La importancia clínica de este hecho es difícil de determinar, ya que no se sabe cuáles son los valores de ATE que protegen del desarrollo de infección neumocócica en estos pacientes. Por otro lado, la capacidad de los ATE para promover la opsonización de neumococo puede ser diferente para cada serotipo. La determinación de la capacidad opsonofagocítica y de la avidéz de los ATE por antígenos de neumococo serían métodos más fiables para predecir el grado de protección de los ATE que la medida cuantitativa de estos.

Experiencia con el uso de la vacunación neumocócica en pacientes con trasplante de órgano sólido

Diversos estudios han mostrado una menor respuesta de los anticuerpos a la vacunación neumocócica en trasplantados renales que en la población general^{16–20}. La mayoría de estos estudios se han realizado mediante la utilización de la VP de 14 serotipos (VP14) y miden el título de anticuerpos mediante radioinmunoanálisis (RIA). Este método no distingue entre los anticuerpos comunes del polisacárido capsular C de la pared neumocócica (que no protegen del desarrollo de la ENI) y los ATE del polisacárido capsular²¹. Los resultados del RIA con respecto al título de anticuerpos varían de un estudio a otro debido a la falta de estandarización de este método.

Se ha intentado determinar mediante técnicas más sensibles que el RIA, como el enzimoimmunoanálisis (ELISA) y la opsonofagocitosis (OPA), cuál es el título protector de ATE que proporciona la vacunación neumocócica y cuál es la duración de

esta protección. Desgraciadamente, tampoco se tienen resultados definitivos con estas técnicas, ya que, aunque la técnica ELISA es más sensible que el RIA para la determinación de los ATE anticapsulares y la OPA es una técnica que mide la capacidad funcional de los ATE (lo que puede proporcionar una mejor información sobre la respuesta inmune a la vacuna), estos métodos tampoco se han estandarizado. Además, no se ha podido establecer cuál es el título de ATE que conferiría protección ni si éste diferiría para los distintos serotipos²².

Desde el punto de vista clínico, Linnemann et al¹⁹ demostraron la presencia de una reducción en la incidencia de la ENI en trasplantados renales con VP14 que pasó de 28,4 por 1.000 pacientes al año a 2,3 por 1.000 pacientes al año, aunque se observó una rápida disminución de anticuerpos tras 2 años de la vacunación. A la luz de estos resultados, los autores recomiendan reinmunizar a los pacientes cada 2 años.

Asimismo, otros estudios han demostrado una relativa buena respuesta a la VP14 en pacientes con TOS. Así, Cosio et al¹⁸ demostraron que en el 80% de los receptores de un TOS se consigue un incremento del doble en la concentración de anticuerpos con respecto a la concentración basal. Por su parte, Silberman et al¹⁷ demostraron que la respuesta inmune a la VP en trasplantados renales con estabilidad del injerto era comparable a la respuesta inmune de los sujetos sanos.

En pacientes con trasplante renal, los estudios de Fuchshuber et al²³, Kazancioglu et al²⁴ y Kumar et al²⁵ realizados con la VP23 y que utilizaron la técnica ELISA para la determinación de los ATE, mostraron que esta vacuna es inmunogénica, si bien esta respuesta es menor en cuantía y duración que en la población inmunocompetente. Asimismo, en una revisión en la que se analizaron 26 estudios en los que se evaluaba la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna neumocócica en trasplantados renales, en pacientes con insuficiencia renal crónica y en pacientes con síndrome nefrótico, se observó una pobre respuesta serológica a la vacunación neumocócica, tanto con la VP14 como con la VP23, además de una caída en el título de anticuerpos más rápida y de mayor cuantía que en la población sana²⁶.

La experiencia con la vacunación neumocócica es similar en el trasplante hepático. En este sentido, Mc Cashland et al²⁷ compararon mediante la técnica ELISA cuál era la respuesta de los ATE a la VP23 en sujetos con trasplante hepático y en un grupo control al mes y a los 6 meses de la vacunación. Los valores de los ATE para los serotipos 3 y 23 F se incrementaron al mes de la vacunación, descendieron 6 meses después de ésta en el grupo de trasplante hepático y persistieron más tiempo en el grupo control. La conclusión del estudio fue que, si bien los pacientes en estadios finales de la enfermedad hepática responden a la VP23, esta respuesta disminuye a los 6 meses de la vacunación más rápidamente que en los sujetos sanos. Tras la vacunación, los valores de la inmunoglobulina G eran mayores que los basales, pero descendieron por debajo de este valor a partir de los 3 meses del trasplante, lo que sugiere que la vacuna puede no ser efectiva a partir del tercer mes en pacientes con trasplante hepático. Estos datos son similares a los comunicados en estudios previos en pacientes cirróticos, en los que se observa un descenso en la respuesta inmune a partir del tercer mes de la administración de la vacuna²⁷.

En cuanto a los pacientes con trasplante cardíaco, es bien sabido que la infección neumocócica es la primera causa de neumonía en estos pacientes, especialmente durante el primer año tras el trasplante²⁸. Aunque se recomienda el uso de la vacunación neumocócica, aún no está claro cuál es la eficacia y la duración de la respuesta de los ATE a esta vacunación en estos pacientes. Los estudios al respecto plantean resultados controvertidos. Amber et al⁴ comunicaron una rápida disminución de los ATE en trasplantados cardíacos a los 6 meses del trasplante.

En cambio, Dengler et al²⁹ comunicaron que la inmunogenicidad de la VP23 en pacientes con trasplante cardíaco y hepático era comparable a la de los sujetos sanos. Por el contrario, Blumberg et al²² encontraron que la respuesta de los ATE en trasplantados cardíacos era menor y disminuía más precozmente que en los individuos sanos, si bien al cabo de 6 años del trasplante todavía se podían detectar títulos bajos de anticuerpos. Estos resultados muestran que habría que revacunar a estos pacientes al menos cada 5 años.

Utilidad del régimen secuencial de vacunación

Una posibilidad que permitiría incrementar la respuesta inmune a la vacunación neumocócica es el uso secuencial de la VC seguido de la VP. De este modo, se puede conseguir una respuesta sostenida en el título de ATE. De hecho, la AAP recomienda la inmunización secuencial con vacunas neumocócicas en niños que reciben un TOS³⁰. Un estudio reciente ha evaluado cuál es la seguridad e inmunogenicidad de la vacunación secuencial en niños con TOS³¹. En este estudio se comparó el uso de un régimen secuencial con 2 dosis de VC7 seguida de una dosis de VP en niños con TOS respecto a un grupo control de niños sanos a los que se les administró sólo una dosis de VC7 seguida de VP. La respuesta de los ATE a los serotipos 1, 4, 9V, 14, 18 C, 19 F y 23 F fue significativamente menor en el grupo de receptores de TOS que en el grupo control; la concentración de ATE no se incrementó significativamente tras la segunda dosis de la VC7 y no se observó un incremento adicional de los ATE tras la vacunación con VP. Los autores concluyeron que, aunque el régimen secuencial es seguro e inmunogénico en niños receptores de TOS, no hay ventaja en la administración de una segunda dosis de VC7 o de VP 2 meses después de la vacunación. Queda por saber si un incremento en el número de la dosis de VC7 o un mayor intervalo entre la administración de la VC7 y la VP permitiría inducir una mejor respuesta inmune.

Actualmente no se recomienda el uso de la VC7 en adultos con TOS, ya que si bien un estudio reciente en trasplantados renales reveló que con una sola dosis de la VC7 se alcanzaban valores mayores de ATE que con la VP, la respuesta funcional a la vacunación medida mediante OPA fue similar y subóptima con ambos tipos de vacuna¹². Sería deseable que en el futuro se desarrollaran estudios que valoraran si la administración secuencial de la VC7 y la VP permite mejorar esta respuesta en adultos.

Recomendaciones para el empleo de la vacunación neumocócica en sujetos con trasplante de órgano sólido

Como se dijo previamente, la VP23 es capaz de producir inmunogenicidad en sujetos inmunodeprimidos, incluso en adultos con TOS^{22,32,33} en los que se recomienda su uso; de todas maneras, esta respuesta puede ser menos intensa y de más corta duración que en adultos inmunocompetentes sanos.

En niños que han recibido un TOS se recomienda la administración de la VC7, especialmente en aquellos con edades comprendidas entre los 2 y 5 años y que no han recibido previamente vacunación neumocócica. Se aconseja administrar en estos niños 2 dosis de VC7 seguidas de una dosis de VP³⁰. No hay datos sobre la inmunogenicidad y la seguridad de este régimen secuencial de vacunación en adultos con TOS y hasta este momento no se ha recomendado el empleo de la VC7 en estos pacientes.

Un aspecto importante de la vacunación del paciente con TOS es aclarar cuál sería el momento más adecuado para realizar la vacunación. Parece lógico pensar que la vacuna es más

inmunogénica si se administra antes del trasplante, ya que la intensa inmunosupresión recibida durante los primeros 6 meses del trasplante puede condicionar una pobre respuesta inmune a la vacuna. Por otro lado, la administración de la vacuna inmediatamente antes del trasplante puede producir una respuesta ineficaz, ya que en este período la respuesta inmune se encuentra deteriorada por la inmunosupresión asociada a la enfermedad de base que conduce al trasplante.

Por estas razones, se aconseja realizar la vacunación lo antes posible del TOS^{34,35}. Lamentablemente, una gran porción de pacientes llegan al TOS sin haber sido inmunizados y muchos reciben la vacunación en el período inmediato postrasplante. No se conoce el grado de protección conferido por la vacuna neumocócica cuando se administra en períodos próximos al TOS.

Otra pregunta que se debe hacer es cuándo se debe revacunar a estos pacientes. En individuos inmunocompetentes, los ATE secundarios a la VP permanecen detectables generalmente durante menos de 5 años²⁷ y disminuyen a los valores previos a la vacunación a los 10 años. El descenso puede ser más acelerado en sujetos inmunodeprimidos, incluidos los que han recibido TOS, en los que generalmente los títulos descienden hasta la situación basal al cabo de 3 o 4 años de la vacunación³⁶. De hecho, algunos estudios muestran que incluso al cabo de 3 meses del trasplante los títulos de anticuerpos frente al neumococo empiezan a disminuir como consecuencia del aclaramiento de los anticuerpos y de la disminución de la producción de estos^{3,4}.

Aunque se produzca una caída en el título de ATE tras la vacunación inicial en un paciente trasplantado y con vacunaciones repetidas, puede producirse una respuesta de ATE superior a la que se obtuvo con la primera dosis. Sin embargo, algunos estudios muestran resultados discordantes con esta hipótesis, ya que concluyen que los valores de los ATE son más bajos que tras la primera vacunación. No queda suficientemente claro cuál es el título de anticuerpos que se correlaciona con protección y no se conoce si los bajos valores de anticuerpos posteriores a la revacunación se correlacionan con una menor protección^{14,37}.

A pesar de todas estas dudas, y aunque todavía no haya estudios definitivos sobre la eficacia de la segunda y tercera dosis de vacuna neumocócica en pacientes con TOS, se recomienda la vacunación en estos pacientes a los 5 años. De hecho, la ACIP no recomienda la realización de vacunaciones múltiples en niños debido a que no hay suficientes datos sobre la duración de la protección y la seguridad de la vacuna cuando se administra en más de 3 ocasiones⁹. Para el adulto no hay datos concluyentes. Los primeros estudios realizados en trasplantados renales demostraron una caída en los títulos de anticuerpos a los 2 años de la primera vacunación con la VP14¹⁹. El intervalo de tiempo para la administración de una segunda dosis de vacuna en el paciente con TOS oscila entre 3 y 6 años^{38,39}. No hay estudios que evalúen cuál es la duración de la respuesta inmune tras la reinmunización, ni si deben administrarse nuevas dosis de vacuna.

Las nuevas VC pueden ser más inmunógenas y estimular la respuesta de memoria inmunológica. La VC7 tiene un gran potencial para mejorar y prolongar la respuesta inmunológica en pacientes trasplantados. Hay muy pocos datos disponibles sobre la inmunogenicidad de la VC7 en receptores de TOS¹².

Un último aspecto importante para considerar en el uso de la vacuna neumocócica en pacientes trasplantados es su seguridad. La VP parece ser una vacuna segura tanto en niños como en adultos receptores de TOS. Se ha demostrado que la VC7 es también segura en niños receptores de TOS, pero todavía hay pocos estudios de seguridad de la VC7 en adultos con TOS¹².

La revacunación con la VP23 está asociada con pocos efectos adversos sistémicos, de todas maneras es más frecuente que se produzcan reacciones cutáneas locales con ésta. No se

han descrito efectos adversos graves causados por la VP23⁴⁰. Asimismo, la revacunación tampoco se ha asociado a rechazo del injerto¹⁹.

Conclusiones

La inmunogenicidad producida por las vacunas neumocócicas en pacientes receptores de TOS parece ser menor y más breve que en sujetos inmunocompetentes. Esta menor inmunogenicidad se relaciona tanto con la inmunosupresión condicionada por la enfermedad de base como con la medicación inmunosupresora. Sin embargo, no parece haber una relación lineal entre el grado de inmunosupresión y el déficit de respuesta a la vacunación. No se ha establecido qué cantidad o grado funcional de ATE se correlaciona con protección de la enfermedad en esta población. En este sentido, la monitorización de los valores séricos de ATE puede ser de ayuda, ya que los individuos que no alcanzan títulos protectores deben recibir dosis adicionales de vacuna hasta lograr protección. Sin embargo, no hay ensayos estandarizados que valoren cuál debe ser la respuesta óptima y la duración de los ATE tras la inmunización.

No se conoce cuál es la pauta de revacunación que induce la respuesta inmunológica más favorable. Tampoco se conoce si esta respuesta es suficiente, adecuada y duradera para el resto de la vida del individuo trasplantado o si es necesario realizar nuevas reinmunizaciones. Se necesita realizar en el futuro nuevos estudios en adultos con TOS que evalúen el grado de inmunogenicidad y la eficacia del régimen secuencial de vacunación con VP23 y VC7.

A pesar de las dudas que todavía se tienen en este campo, la vacunación neumocócica aporta claros beneficios a los pacientes trasplantados y conviene realizarla en lo posible antes del trasplante. Se debe hacer el máximo esfuerzo para conseguir la implantación universal de esta vacuna en los pacientes receptores de un TOS.

Bibliografía

- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338:1741–51.
- Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients—10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant.* 2007;7:1209–14.
- Schutze GE, Mason Jr EO, Wald ER, et al. Pneumococcal infections in children after transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;33:16–21.
- Amber IJ, Gilbert EM, Schiffman G, Jacobson JA. Increased risk of pneumococcal infections in cardiac transplant recipients. *Transplantation.* 1990;49:122–5.
- Center for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(RR-8):1–24.
- Witney C, Schaffner W. Rethinking recommendations for use of pneumococcal vaccine in adults. *Clin Infect Dis.* 2001;33:662–75.
- US Preventive Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996.
- American Academy of Family Physicians. Appendix D: Summary of AAFP Recommendations for Period Health Examination. AAFP Reference Manual. Kansas City, MO: American Academy of Family Physician; 1999.
- Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2000;49(RR-9):1–35.
- Miernyk K, Parkinson A, Rudolph K, et al. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in apache and navajo indians alaska native and non-native american children aged <2 years. *Clin Infect Dis.* 2000;31:34–41.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403–9.
- Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients—three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant.* 2007;7:633–8.
- Bogaret D, Hermans PWM, Adrian PV, et al. Pneumococcal vaccines: An update on current strategies. *Vaccine.* 2004;12:2209–20.
- Mufson MA, Krause HE, Schittman G, et al. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci.* 1987;293:279–84.
- Musher DM, Proveer JE, Rowland JM, et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis.* 1993;17:66–73.
- Musher DM, Phan HM, Watson DA, Baughn RE. Antibody to capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae* at the time of hospital admission for pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 2000;182:158–67.
- Silberman SH, Overtuf GD, Field RJ, et al. Pneumococcal vaccination in recipients of renal allografts. *Surg Forum.* 1979;30:156–8.
- Cosio FG, Giebink GC, Le CT, et al. Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. *Kidney Int.* 1981;20:254–8.
- Linnemann Jr CC, First MR, Shiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med.* 1986;146:1554–9.
- Arnol WC, Steele RW, Rastogi SP, Flanigan WJ. Response to pneumococcal vaccine in renal allograft recipients. *Am J Nephrol.* 1985;5:30–4.
- Robinson J. Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease. What is the data? *American Journal of Nephrol.* 2004;24:402–9.
- Blumberg EA, Brozena SC, Stutman P, et al. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in heart transplant recipient. *Clin Infect Dis.* 2001;32:307–10.
- Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, et al. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:468–73.
- Kazancioglu R, Sever MS, Yüksel-Onel D, et al. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant.* 2000;14:61–5.
- Kumar D, Rotsein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2003;187:1639–45.
- Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998–2006). *Vaccine.* 2007;25:2194–212.
- Cashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielson MJ. Pneumococcal vaccine responses cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis.* 2000;181:757–60.
- Petri Jr WA. Infections in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1994;18:141–8.
- Dengler T, Strnad N, Buhning I, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patient after heart transplantation. *Transplantation.* 1998;66:1340–7.
- American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, editor. *Redbook: 2003 Report of the Comity on Infectious Diseases.* 26th ed. Elk Grove, IL: American Academy Pediatrics; 2003.
- Lin PL, Michaels MG, Green M, et al. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics recommended sequential pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine schedule in pediatric solid organ transplant recipient. *Pediatrics.* 2005;116:160.
- Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis.* 2000;30:857–69.
- Dengler T, Strnad N, Buhning I, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation.* 1998;66:1340–7.
- Averi RK, Ljungman P. Prophylactic measures in the solid organ recipient before transplantation. *CID.* 2001;33(suppl 1):S15–21.
- Ballout A, Goffin E, Zombi JC, et al. Vaccinations for adults solid organ transplant recipient: Current recommendations. *Transplantation Proceedings.* 2005;37:2826–7.
- Stovall SH, Ainey KA, Mason Jr EO, et al. Invasive pneumococcal infections in pediatric cardiac transplant patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:946–50.
- Davidson M, Bulkow LR, Grabman J, et al. Immunogenicity of pneumococcal revaccination in patients with chronic disease. *Arch Intern Med.* 1994;154:2209–14.
- Molrine DC, Hibber PL. Vaccine recommendations: challenges and controversies. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:273–305.
- Tran L, Hebert D, Dipchand A, et al. Invasive pneumococcal disease in pediatric organ transplant recipients: A high-risk population. *Pediatr Transplantation.* 2005;9:183–6.
- Jackson LA, Benson P, Sneller VP, et al. Safety of vaccination with pneumococcal polysaccharide. *Vaccine.* JAMA. 1999;281:243–8.