

SAMENVATTING VAN VERANDERINGEN T.O.V VORIGE AANBEVELING

- Deze aanbeveling werd afgestemd op de aanbevelingen van HGR 9158: "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen".
- Diabetes en neurologische of neuromusculaire aandoeningen met aspiratierisico worden opgenomen in de lijst met chronische aandoeningen die een indicatie vormen voor pneumokokkenvaccinatie (HGR 9158).
- Voor volwassenen tussen 50 en 85 met comorbiditeit wordt er na primo-vaccinatie met PCV13 gevolgd na minstens 8 weken door PPV23, nu wel revaccinatie met PPV23 na 5 jaar aangeraden met de aanbeveling om PPV23 om de 5 jaren te herhalen bij ernstig onderliggende comorbiditeit.
- Bij gezonde volwassenen tussen 65 en 85 jaar is het voorkeurschema om opeenvolgend te vaccineren met PCV13 gevolgd door PPV23. Het aanbevolen interval tussen beide vaccins voor gezonde volwassenen tussen 65 en 85 jaar is minstens 1 jaar. Als alternatief vaccinatieschema kan ook eenmalig enkel het PPV23 toegediend worden bij deze groep.

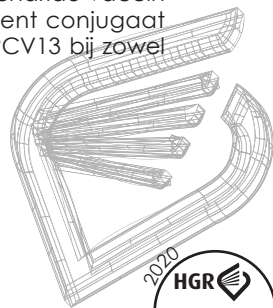
DUIDING

Deze vaccinatieaanbeveling is gebaseerd op de wetenschappelijke evidentie en de consensus van experts over de klinische werkzaamheid van de besproken vaccins. Het doel van deze aanbeveling is een onafhankelijk advies te formuleren over de toepassing van de besproken vaccins. Hierbij werd de kosteneffectiviteit van de vaccins niet meegenomen in het opstellen van de aanbeveling. De kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen in België werd bestudeerd in de volgende kosteneffectiviteitsstudies:

- KCE rapport 274A (2016): Pneumokokkenvaccinatie bij ouderen: een economische analyse
- Marbaix S, Peetermans WE, Verhaegen J, Annemans L, Sato R, Mignon A, Atwood M, Weycker D. Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. *PLoS One*. 2018;13:e0199427

Inleiding

De pneumokok is een belangrijke verwekker van pneumonie, sepsis, meningitis, sinusitis, otitis media en acute exacerbaties van chronisch obstructief longlijden. Op basis van kapseltypering onderscheidt men minstens 93 antigeentypes. Er bestaan 2 geregistreerde vaccins voor volwassenen: het 23-valent polysaccharide vaccin (PPV23) en het 13-valent conjugaat vaccin (PCV13). Het 10-valent conjugaat vaccin (PCV10) is enkel geregistreerd voor gebruik bij kinderen; PCV13 bij zowel kinderen als volwassenen.



Pneumokokkenepidemiologie

Incidentie

De incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties (vooral pneumonie met bacteriëmie) neemt toe vanaf de leeftijd van 50 jaar en is beduidend hoger bij personen ouder dan 65 jaar (40 per 100.000 per jaar), bij patiënten met chronische aandoeningen en bij patiënten met verminderde immuniteit (tot 812 per 100.000 per jaar bij allogene stamceltransplanten).^{1,2} Zeventig procent van alle pneumokokkenbacteriëmieën komt voor bij personen ouder dan 50 jaar (2018).¹

De mortaliteit van pneumokokkenbacteriëmie bedraagt 12 % bij 65-jarigen en is dubbel zo hoog bij 85-plussers.³

PCV10, PCV13 en PPV23 bevatten de serotypes van respectievelijk 7%, 30% en 74% van de pneumokokkenbacteriëmie isolaten van personen ouder dan 50 jaar in België in 2018.

In de periode na introductie van PCV13 bij kinderen (2011) nam de prevalentie van de PCV13 serotypes 1, 7F en 19A bij personen ouder dan 50 jaar duidelijk af, maar werd een stijging van niet-PCV13 serotypes 8 en 12F genoteerd.

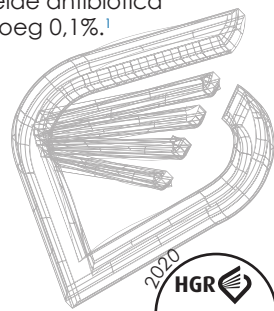
In de periode na de introductie van PCV10 bij kinderen in 2015-2016 is er bij personen ouder dan 50 jaar een verdere stijging van serotype 8, een stijging van (niet-vaccin) serotype 24 en zoals in andere landen ook een stijging van serotype 3. Net als bij de kinderen wordt bij personen ouder dan 50 jaar ook een stijging gezien in PCV13 serotype 19A.

Vanaf 2017 worden kinderen terug gevaccineerd met het PCV13 omwille van de toename van invasieve pneumokokkenziekte door serotype 19A dat wel in PCV13 maar niet in PCV10 vervat is (HGR 9519: Vaccinatie tegen pneumokokken - kinderen en adolescenten).

In 2018 waren serotype 8 (16,5%), serotype 3 (14,4%), serotype 19A (8,5%) en 12F (8,0%) de belangrijkste serotypes die invasieve pneumokokken infectie veroorzaakten bij personen ouder dan 50 jaar.¹

Resistentie

De resistentie van de pneumokok tegen antibiotica is stabiel maar blijft belangrijk. In 2018 vertoonden 10,9 % van de invasieve pneumokokken een verminderde gevoeligheid voor penicilline (MIC > 0,06 mg/l) en 0,5 % hadden een MIC voor penicilline van meer dan 1 mg/l. In 2018 had 1 stam (0,06 % van de stammen) een verminderde gevoeligheid voor de derde-generatie cefalosporines (MIC > 1 mg/l). De resistentie tegen tetracycline en erythromycine bedroeg voor beide antibiotica 16,7 %. De resistentie tegen het fluorochinolone levofloxacin bedroeg 0,1%.¹



Vaccinatie

Het 23-valent polysaccharidevaccin (PPV23)

1. Het vaccin

Het PPV23 is een mengsel van kapselpolysacchariden van 23 frequent voorkomende serotypes bij invasieve pneumokokkeninfecties, elk in een dosis van 25 µg. PPV23 is een vaccin voor diepe subcutane of intramusculaire injectie.

2. Registratie

Het PPV23 is geregistreerd voor actieve immunisatie tegen ziekten veroorzaakt door pneumokokken bij kinderen vanaf 2 jaar, adolescenten en volwassenen.

3. Immunogeniciteit

Alhoewel niet alle componenten van het PPV23 even immunogeen zijn, worden bij gezonde volwassenen en ouderen (functionele) antistofconcentraties bereikt die 5 tot 10 jaar na toediening hoger blijven dan voor vaccinatie.³⁰ Bij kwetsbare ouderen en hoogbejaarden (> 80 jaar) en bij patiënten met een immuunstoornis is de antistofrespons na vaccinatie met PPV23 geringer.⁴ Bij personen tussen 60 en 65 jaar die nog nooit met PPV23 gevaccineerd werden werd bij revaccinatie na 4 jaar met PPV23 een verminderde immuunrespons vastgesteld (hyporesponsivens).⁵ Bij revaccinatie na vijf jaren is de functionele immuunrespons weer vergelijkbaar met de primaire immuunrespons.⁶

4. Effectiviteit

4.1. Bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte

Er is consistente evidentie in grote retrospectieve case-control of cohort-studies dat het PPV23 ongeveer 50 % protectie biedt tegen invasieve pneumokokkeninfecties bij gezonde ouderen tussen 65 en 80 jaar.⁷

De beschikbare meta-analyses bevestigen de bescherming van 45 tot 74 % tegen invasieve pneumokokkenziekte bij gezonde volwassenen, maar niet consistent bij kwetsbare ouderen en populaties met een verhoogd risico.⁸⁻¹⁰

De gepubliceerde studies met een gerandomiseerd of quasi-gerandomiseerd, gecontroleerd design tonen tegenstrijdige resultaten en bevatten te weinig patiënten om tot zinvolle conclusies te komen.

4.2. Bescherming tegen niet-bacteriële pneumokokken pneumonie

Recente meta-analyses tonen aan dat PPV23 de incidentie van pneumokokken pneumonie bij de algemene en oudere populatie kan verminderen.^{8,11} Dit effect kan niet consistent weerhouden worden voor de patiënten met onderliggende risicofactoren en/of verminderde immuniteit.

4.3. Bescherming tegen cardiovasculaire events en overlijden

Een meta-analyse van cohortstudies suggereert een kortdurend (1 jaar) protectief effect van het PPV23 vaccin tegen cardiovasculaire events, CVA's en gerelateerde mortaliteit bij ouderen.¹²



5. Ongewenste effecten en tegenaanwijzingen

De vaccinatie met het PPV23 is veilig. Bijwerkingen beperken zich meestal tot lokale gevoeligheid of induratie op de injectieplaats, een koortsig gevoel, vermoeidheid of spier- en gewrichtspijn. Na een te vroege hervaccinatie (minder dan 3 jaar tussentijd) werd een forsere lokale reactie uitzonderlijk vermeld. Ze is te wijten aan immuuncomplexvorming (Arthus fenomeen). Ernstige of systemische nevenwerkingen zijn zeldzaam.

Bijsluiter FAGG en BCFI: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>

6. Co-administratie met het griepvaccin

Het PPV23 kan gelijktijdig met het viervalente griepvaccin toegediend worden op een andere injectieplaats. Er werd een additioneel effect op het voorkomen van pneumonie en mortaliteit gedocumenteerd door gecombineerde influenza en pneumokokkenvaccinatie.^{13,14}

Het 13-valent conjugaat vaccin (PCV13)

1. Het vaccin

Het PCV13 is een mengsel van kapselpolysachariden van 13 frequent voorkomende serotypes, elk in een dosis van 2,2 µg (4,4 µg voor kapseltype 6B), gekoppeld aan een dragereiwit waardoor een T-cel afhankelijke immuunrespons wordt bekomen. Het PCV13 is een vaccin voor intramusculaire toediening.

2. Registratie

Het PCV13 werd door de Europese autoriteiten geregistreerd voor volgende indicaties bij volwassenen van 18 jaar en ouder: actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

3. Immunogeniciteit

De functionele antistoffiters na vaccinatie met het PCV13 waren, al naargelang het kapseltype, vergelijkbaar tot significant hoger dan na vaccinatie met PPV23, en dit bij patiënten ouder dan 50 jaar en patiënten met chronische onderliggende aandoeningen.^{15,16} Ook bij ouderen zonder kwetsbaarheid (frailty) was er een goede functionele antistofrespons, onafhankelijk van de leeftijd.¹⁷ Bij ouderen met kwetsbaarheid was de antistofrespons geringer.¹⁸ De immunogeniciteit van de conjugaat vaccins werd angetoond bij patiënten met onderliggende aandoeningen zoals sikkelcelanemie, beenmergtransplantatie, systeemsclerose, terminaal nierfalen, hemodialyse, lupus, HIV, M. Crohn, M. Kahler en chronische artritis. De drempelwaarde van protectieve antistofconcentraties is niet gekend.

Bij patiënten 70 jaar of ouder al dan niet met comorbiditeit, die vroeger gevaccineerd waren met het polysacharidevaccin, werd een betere antistofrespons bekomen na revaccinatie met het PCV13 dan na revaccinatie met het polysacharidevaccin.

De antistoffiters bij een volgende vaccinatie met PCV13 na 1 jaar zijn ook lager wanneer de eerste revaccinatie met PPV23 gebeurde dan wanneer dit met PCV13 gebeurde.¹⁶ De klinische betekenis van lagere antistoffiters bij hervaccinatie



na een vroegere vaccinatie met het PPV23 is niet gekend. Ook de reden van deze hyporesponsiviteit na primaire vaccinatie met PPV23 is niet gekend, maar is niet meer waarneembaar na 5 jaren.⁶

Revaccinatie met het PCV13 of met het PPV23 tot 5 jaren na vaccinatie met het PCV13 resulteerde in vergelijkbare tot hogere functionele antistoffiters dan deze bekomen na de primovaccinatie.¹⁹ Het minimale vaccinatie-interval om een goede antistofrespons te bekomen na primaire vaccinatie met PCV13 is 8 weken. Een nog betere functionele antistofrespons werd vastgesteld bij een vaccinatie-interval van 1 tot 4 jaren.^{15,16}

4. Effectiviteit

De effectiviteit van PCV13 werd onderzocht in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde RCT bij 84.496 personen van 65 jaar of ouder (CAPITA trial). De studie vond plaats tussen 2008 en 2010 in Nederland waar vaccinatie met PPV23 bij volwassenen op dat ogenblik niet werd aanbevolen.

4.1. Bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte

PCV13 gaf een bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekte veroorzaakt door serotypes vervat in het vaccin van 75 %.²⁰ Verdere analyse bracht een daling van 52,6 % van alle invasieve pneumokokkenziekte aan het licht.²¹

4.2. Bescherming tegen niet-bacteriële pneumokokken pneumonie

PCV13 gaf een bescherming tegen niet-invasieve, niet-bacteriële pneumonie veroorzaakt door serotypes vervat in het vaccin van 45 %.²⁰ Verdere analyse bracht een daling van 28,9 % van alle pneumokokken pneumonie aan het licht.²¹

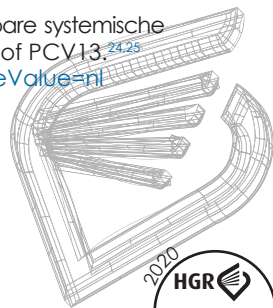
Het beschermend effect tegen pneumokokkenpneumonie en invasieve ziekte nam af met toenemende leeftijd boven 65 jaar en was niet meer aantoonbaar boven een leeftijd van 85 jaar.²²

5. Ongewenste effecten en tegenaanwijzingen

De vaccinatie met het PCV13 is veilig. Bijwerkingen beperken zich meestal tot lokale gevoeligheid of induratie op de injectieplaats, koortsig gevoel, vermoeidheid of spier- en gewrichtspijn. Bijwerkingen waren frequenter bij jongere volwassenen in vergelijking met personen ouder dan 65 jaar. Lokale bijwerkingen op de injectieplaats zijn frequenter met PCV13 dan PPV23 en bij revaccinatie na voorafgaande vaccinatie met PCV13. Systemische bijwerkingen waren niet frequenter bij volwassenen die eerder gevaccineerd waren met het conjugaat- of polysaccharidevaccin.²³

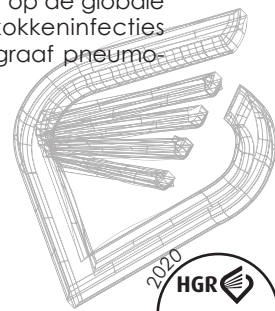
6. Co-administratie met het griepvaccin

Gelijktijdige vaccinatie met het griepvaccin veroorzaakt vergelijkbare systemische bijwerkingen als afzonderlijke vaccinatie met het griepvaccin of PCV13.^{24,25} Bijsluiter FAGG en BCFI: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=nl>



Bijkomende gegevens

- Het aandeel van invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen veroorzaakt door serotypes vervat in het PCV13 en PPV23 was respectievelijk 30 % en 74 % in 2018. Een aanzienlijk deel van de invasieve pneumokokkeninfecties bij volwassenen wordt dus nog veroorzaakt door serotypes vervat in PCV13. PPV23 biedt hierbij de breedste bescherming (uitgaande van klinische werkzaamheid bij invasieve pneumokokkeninfecties). Wanneer het gebruik van beide vaccins (PPV23 en PCV13) overwogen wordt, verdient het aanbeveling om eerst het PCV13 toe te dienen omwille van de hyporesponsiviteit na eerdere vaccinatie met PPV23.^{15,16} Een tijdsinterval van minstens 8 weken wordt in acht genomen tussen vaccinatie met het PCV13 en het PPV23. Bij gezonde volwassenen van 65 jaar of ouder kan het interval tussen PCV13 en PPV23 verlengd worden tot minstens 1 jaar omdat dit een betere secundaire antistofrespons opwekt, er minder lokale bijwerkingen optreden bij de 2de vaccintoediening en het risico op pneumokokkeninfecties t.o.v de populatie met hoog risico en/of comorbiditeiten lager is zodat verbreding naar het PPV23 minder snel kan gebeuren. Om de bescherming van volwassenen met een verhoogd risico op pneumokokkeninfecties en van volwassenen met comorbiditeit zo goed en zo snel mogelijk op te wekken en te verbreden wordt bij deze groepen een vaccinatieinterval van minstens 8 weken tussen het PCV13 en PPV23 aanbevolen. Indien de patiënt reeds een vaccinatie met het PPV23 had gekregen wordt een tijdsinterval van minstens 1 jaar in acht genomen alvorens te vaccineren met het PCV13.^{15,16}
- Het PCV13 mag gelijktijdig met het viervalent influenzavaccin toegediend worden. De antistoffiters tegen het griepvirus zijn vergelijkbaar, deze tegen sommige pneumokokken antigeentypes lager bij gelijktijdige toediening van beide vaccins, hoewel er geen verschil is in opsonofagocytose activiteit.^{24,25}
- Serotype 3 veroorzaakt frequent invasieve pneumokokkenziekte bij volwassenen (cf. supra: pneumokokkenepidemiologie bij volwassenen). Er is geen eenduidige evidentie dat PCV13 of PPV23 pneumokokkenziekte veroorzaakt door serotype 3 kunnen voorkomen.²⁶
- Bij zuigelingen en kinderen werd klinische werkzaamheid van de beschikbare conjugaat vaccins aangetoond in de preventie van invasieve pneumokokkeninfecties, pneumonie en otitis media. Tevens had vaccinatie met conjugaat vaccins een invloed op keeldragerschap met de vaccin-serotypes, waardoor in de niet-conjugaat gevaccineerde populatie een protectieve groepsimmunitet waarneembaar was.³
- Vervanging van vaccin-serotypes uit de conjugaat vaccins door niet-vaccin serotypes ("replacement" genoemd) wordt waargenomen bij gevaccineerde en niet-gevaccineerde personen. De invloed van replacement op de globale incidentie, morbiditeit en antibioticaresistentie van pneumokokkeninfecties wordt door jaarlijkse surveillantiestudies opgevolgd (zie paragraaf pneumokokkenepidemiologie bij volwassenen).



Doelgroepen en vaccinatieschema

Er wordt aanbevolen om op regelmatige tijdstippen (vb. ter gelegenheid van de jaarlijkse griepvaccinatie) de vaccinatiestatus van de patiënt na te kijken en de indicatie voor pneumokokkenvaccinatie te bespreken. Ook voor patiënten die opgenomen worden of verblijven in een verzorgingsinstelling, moet de vaccinatiestatus regelmatig geverifieerd worden.

Bij het vaststellen van een indicatie voor pneumokokkenvaccinatie kan de patiënt gevaccineerd worden volgens de onderstaande aanbevelingen.

1. Doelgroepen voor pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen

1. Volwassenen met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie ²

- Volwassenen met een stoornis van de immuniteit.
Voor de oplistijng van personen met een verhoogd risico door een stoornis van de immuniteit verwijzen we naar HGR 9158: "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen".
- Volwassenen met anatomische en/of functionele asplenie, sickle-cell disease of een hemoglobinopathie.
- Volwassenen met lek van cerebrospinaal vocht of een cochleair implantaat.

2 2. Volwassenen met comorbiditeit ²⁷⁻²⁹

- Chronisch hartlijden
- Chronisch longlijden of rokers
- Chronisch leverlijden of ethylabusus
- Chronisch nierlijden
- Chronisch neurologische of neuromusculaire aandoeningen met aspiratierisico
- Diabetes mellitus

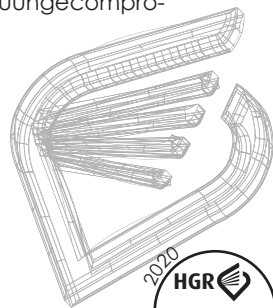
3. Gezonde personen van 65 jaar of ouder

2. Vaccinatieschema

1. Volwassenen van 16 tot 85 jaar met een verhoogd risico op een pneumokokkeninfectie

- Primo-vaccinatie: PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- Revaccinatie: PPV23 om de 5 jaren na de primo-vaccinatie
- Personen die in het verleden gevaccineerd werden met PPV23:
 - o Eenmalige vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - o Revaccinatie: PPV23 om de 5 jaren

Bijkomende aanbevelingen: HGR 9158: "Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen"



2. Volwassenen van 50 tot 85 jaar met comorbiditeit

- Primo-vaccinatie: PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 8 weken
- Revaccinatie: eenmalig PPV23 5 jaar na de primo-vaccinatie
- Personen die in het verleden gevaccineerd werden met PPV23:
 - o Eenmalige vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na laatste PPV23
 - o Revaccinatie: eenmalig PPV23 5 jaar na de primo-vaccinatie
- Herhaalde vaccinatie om de 5 jaar met PPV23 dient overwogen te worden bij ernstige onderliggende comorbiditeit..

Bijkomende aanbevelingen: HGR 9158: "Vaccinatie van immuungecompromitteerde chronische zieke kinderen en/of volwassenen"

3. Gezonde personen tussen 65 en 85 jaar

- Voorkeurschema:
 - o PCV13 gevolgd door PPV23 na minstens 1 jaar
 - o Personen die in het verleden gevaccineerd werden met PPV23: eenmalig PCV13 minstens 1 jaar na laatste PPV23
- Alternatief schema: PPV23
 - o Indien er gekozen wordt om slechts 1 pneumokokkenvaccin te gebruiken wordt het gebruik van PPV23 aangeraden om de breedste bescherming te bieden
- Revaccinatie:
 - o niet aanbevolen (cf. infra: duur van de aanbeveling)

Rationale:

Uit wetenschappelijk oogpunt is primovaccinatie met PCV13 gevolgd door PPV23 te verkiezen om een zo goed mogelijke bescherming tegen pneumokokkeninfecties te bekomen (voorkeurschema). In ieder geval dient bij het gebruik van PCV13 nadien steeds PPV23 gegeven te worden om de bescherming te verbreden naar de serotypes geïncludeerd in PPV23 en niet in PCV13.

4. Volwassenen ouder dan 85 jaar

Momenteel zijn er weinig gegevens over het effect van pneumokokkenvaccinatie boven de leeftijd van 85 jaar. Op individuele basis, waarbij het risico op een pneumokokkeninfectie en de inschatting van het immuun-antwoord op het vaccin in overweging genomen worden, kan de behandelende arts een persoon ouder dan 85 jaar vaccineren volgens het schema voorgesteld onder 3).

Duur van de aanbeveling

De evolutie van de wetenschappelijke evidentie over preventie van pneumokokkeninfecties, de epidemiologie van pneumokokkeninfecties, die geanalyseerd wordt op basis van de surveillantiegegevens van het nationaal referentiecentrum voor invasieve pneumokokkeninfecties en de beschikbaarheid van nieuwe vaccins in de toekomst (PCV15 en PCV20) zullen de aanleiding zijn tot een update van de huidige aanbeveling.



Samenstelling van de werkgroep en lijst van goedkeurende experts

Voorzitter van de Hoge Gezondheidsraad en van het College: NEVE Jean

Voorzitter van de ad hoc werkgroep "vaccinatie tegen pneumokokken volwassenen": FLAMAING Johan

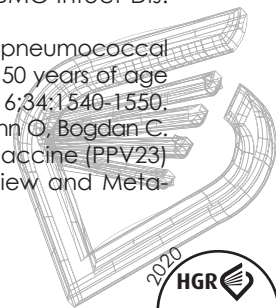
Ad hoc werkgroep "vaccinatie tegen pneumokokken volwassenen": CALLENS Steven, DESMET Stefanie, FLAMAING Johan, HANQUET Germaine, PEETERMANS Willy, SPODEN Julie, VAN LAETHEM Yves, VERHAEGEN Jan.

De permanente werkgroep "Vaccinatie" heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **VAN LAETHEM Yves** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

Voor meer informatie betreffende de experts, hun affiliaties alsook hun belangenverklaring: <https://apps.health.belgium.be/ordsm/01/f?p=160:60:15650966339952::NO>

Referenties

1. Rapport invasieve pneumokokkenziekte in België 2018. Nationaal Referentielaboratorium voor invasieve pneumokokkenziekte.
2. Van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A, Grobusch MP, de Bree GJ. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2018;24:89-100.
3. Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Pallarés R, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Grau I, Domínguez A, Jané M; Catalan Working Group on Invasive Pneumococcal Disease. Indirect effects of paediatric conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in older adults. *Int J Infect Dis.* 2019;86:122-130.
4. Hamza SA, Mousa SM, Taha SE, Adel LA, Samaha HE, Hussein DA. Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status, and serum zinc levels. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 ;12:223-9.
5. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine.* 2013;31:3594-602.
6. Remschmidt C, Harder T, Wichmann O, Bogdan C, Falkenhorst G. Effectiveness, immunogenicity and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine revaccinations in the elderly: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):711.
7. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2016;34:1540-1550.
8. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0169368.



9. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34:1540-1550.
10. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD000422.
11. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, Alicino C, Bollaerts K, Paganino C, Reinert RR, Schmitt HJ, Trucchi C, Vestraeten T, Ansaldi F. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2017;12:e0177985.
12. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, Pietri PG, Stefanadis CI. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22:1185-99.
13. Yin M, Huang L, Zhang Y, Yu N, Xu X, Liang Y, Ni J. Effectiveness and safety of dual influenza and pneumococcal vaccination versus separate administration or no vaccination in older adults: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;1:653-663.
14. Zhang YY, Tang XF, Du CH, Wang BB, Bi ZW, Dong BR. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:3056-3064.
15. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, Scott DA, Emimi EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014;32:2364-74.
16. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, Scott DA, Emimi EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2013;31:3585-93.
17. Van Deursen AMM, van Houten MA, Webber C, Patton M, Scott DA, Patterson S, Sidhu M, Drews W, Gruber WC, Emimi EA, Grobbee DE, Bonten MJM, Sanders EAM. Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Clin Infect Dis*. 2017;65:787-795.
18. Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, Gao Z, Sullivan JS, Yuan FF, McIntyre PB. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine* 2009;27:1628-36.
19. Frenck RW Jr, Fiquet A, Gurtman A, van Cleeff M, Davis M, Rubino J, Smith W, Sundaraiyer V, Sidhu M, Emimi EA, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B; B1851020 Study Group. Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2016 Jun 24;34(30):3454-62.
20. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emimi EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372:1114-25.



21. Webber C, Patton M, Patterson S, Schmoele-Thoma B, Huijts SM, Bonten MJ; CAPiTA Study Group. Exploratory efficacy endpoints in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Vaccine*. 2017;35:1266-1272.
22. Van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1835-8.
23. Miemyk KM, Butler JC, Bulkow LR, Singleton RJ, Hennessy TW, Dentinger CM, Peters HV, Knutsen B, Hickel J, Parkinson AJ. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in alaska native adults 55-70 years of age. *Clin Infect Dis*. 2009;49:241-8.
24. Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Comparison of immunogenicity and safety of an influenza vaccine administered concomitantly with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in the elderly. *Clin Exp Vaccine Res*. 2017;6:38-44.
25. Thompson AR, Klein NP, Downey HJ, Patterson S, Sundaraiyer V, Watson W, Clarke K, Jansen KU, Sebastian S, Gruber WC, Scott DA, Schmöele-Thoma B. Coadministration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15:444-451.
26. Groves N, Sheppard CL, Litt D, Rose S, Silva A, Njoku N, Rodrigues S, Amin-Chowdhury Z, Andrews N, Ladhani S, Fry NK. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* Serotype 3 in England and Wales: A Major Vaccine Evader. *Genes (Basel)*. 2019 Oct 25; 10(11). pii: E845
27. Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *Int J Infect Dis*. 2015;37:30-5.
28. Campling J, Jones D, Chalmers JD, Jiang Q, Vyse A, Madhava H, Ellsbury G, Slack M. The impact of certain underlying comorbidities on the risk of developing hospitalised pneumonia in England. *Pneumonia (Nathan)*. 2019;11:4.
29. Gil-Prieto R, Pascual-Garcia R, Walter S, Álvaro-Meca A, Gil-De-Miguel Á. Risk of hospitalization due to pneumococcal disease in adults in Spain. The CORIENNE study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1900-5.
30. 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 Jun;30(30):4435-4444.

