

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA NEGLI ADULTI: RACCOMANDAZIONI DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA RESPIRATORIA (SIMeR) E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI IGIENE, MEDICINA PREVENTIVA E SANITÀ PUBBLICA (SItI)

PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN ADULTS: RECOMMENDATIONS
FROM THE ITALIAN SOCIETY OF RESPIRATORY MEDICINE (SIMeR)
AND THE ITALIAN SOCIETY OF HYGIENE, PREVENTIVE MEDICINE
AND PUBLIC HEALTH (SItI)

Francesco Blasi	Dipartimento di fisiopatologia medico-chirurgica e trapianti, Università degli studi di Milano, IRCCS Fondazione Cà Granda Policlinico, Milano
Stefano Aliberti	Dipartimento di scienze della salute, Università degli studi di Milano-Bicocca
Paolo Bonanni	Dipartimento di scienze della salute, Università degli studi di Firenze
Marco Mantero	Dipartimento di fisiopatologia medico-chirurgica e trapianti, Università degli studi di Milano, IRCCS Fondazione Cà Granda Policlinico, Milano
Anna Odone	Dipartimento di scienze biomediche, biotecnologiche e traslazionali - S.Bi.Bi.T., Unità di sanità pubblica, Università degli studi di Parma
Carlo Signorelli	Dipartimento di scienze biomediche, biotecnologiche e traslazionali - S.Bi.Bi.T., Unità di sanità pubblica, Università degli studi di Parma



Corrispondenza: Francesco Blasi, e-mail: francesco.blasi@unimi.it

INTRODUZIONE

Streptococcus pneumoniae è parte della flora commensale del tratto respiratorio superiore e colonizza le nicchie mucosali del nasofaringe. La colonizzazione a livello faringeo è comune nella prima infanzia e correla con la diffusione tra bambini e familiari e con il successivo evolvere di infezioni sostenute da *S. pneumoniae*.¹ L'infezione da *S. pneumoniae* è una delle più importanti cause di morbosità e mortalità nel mondo² e può essere distinta in forme non invasive (otite, sinusite, polmonite non batteriemiche) e invasive (polmonite batteriemiche, meningite). In generale, l'incidenza delle infezioni sostenute da *S. pneumoniae* è più elevata nel bambino e nell'anziano. Nell'adulto la gran parte delle patologie sostenute dal batterio è rappresentata dalla polmonite, che presenta un'elevata incidenza nella popolazione generale con manifestazioni cliniche eterogenee e gravità variabile.^{3,4}

In Italia, dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliera si evince un trend in aumento dell'incidenza delle polmoniti pneumococciche nel periodo 2001-2010 con un tasso medio di ospedalizzazione di 9,8/100.000 nella popolazione pediatrica e 16,5/100.000 nei soggetti di età superiore a 65 anni.⁵ All'elevata incidenza si associa un sempre più preoccupante aumento delle resistenze antibiotiche nello *S. pneumoniae* senza che all'orizzonte vi siano nuovi antibiotici.

I vaccini antipneumococcici

Il problema fondamentale nella preparazione di vaccini antipneumococcici è legato all'elevato numero di sierotipi. Tuttavia, recenti dati epidemiologici dimostrano che circa il 90% delle infezioni invasive sono legate a 23 sierotipi principali.⁶ Inoltre, vi è una correlazione tra gravità, invasività, resistenza antibiotica e specifici sierotipi.^{7,8} Il razionale per il disegno di un vaccino antipneumococcico adeguato si basa su quattro principi fondamentali:

- copertura del maggior numero possibile di ceppi;
- copertura dei ceppi più comunemente implicati nelle infezioni;
- copertura dei ceppi associati con forme più gravi o all'antibiotico resistenza;
- assicurare una lunga permanenza dell'immunità.⁹

Attualmente sono a disposizione due approcci alla vaccinazione pneumococcica: il vaccino polisaccaridico non coniugato e il vaccino polisaccaridico coniugato. Entrambi i vaccini hanno come costituente essenziale i polisaccaridi capsulari che sono in grado di indurre la produzione di anticorpi tipo-specifici che attivano e fissano il complemento e promuovono l'opsonizzazione batterica e, quindi, la fagocitosi.

I vaccini non coniugati inducono una risposta umorale mediata per la gran parte dalla produzione di IgM e IgG2 senza che venga stimolata la produzione di cellule della memoria.

I vaccini coniugati sono derivati dalla coniugazione chimica con proteine altamente immunogeniche che fungono da *carrier* (tossina modificata tetanica o difterica) con lo scopo di indurre una più forte e sostenuta risposta immunitaria.

I vaccini coniugati inducono una risposta che coinvolge sia un'attivazione delle cellule B sia una risposta delle cellule T. In

particolare, l'attivazione delle cellule Th2 correla con la differenziazione delle cellule B in cellule B della memoria e in plasmacellule.^{10,11}

Il vaccino non coniugato attualmente in uso è il vaccino 23-valente [PPV23: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F]. Questo vaccino ha dimostrato un'efficacia nella riduzione delle infezioni invasive nell'adulto immunocompetente con scarse evidenze di efficacia nel soggetto immunocompromesso e nella prevenzione delle polmoniti pneumococciche.¹²⁻¹⁴ La risposta immunitaria post vaccinale sembra diminuire con l'aumentare dell'età e con il tempo dalla vaccinazione con un scarso effetto *booster* della rivaccinazione.¹⁵ Questo vaccino non ha inoltre efficacia nella riduzione della colonizzazione nasofaringea.¹⁶

I vaccini coniugati antipneumococcici sono stati introdotti nell'uso nel 2000 con il vaccino 7-valente [PCV7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F]. Più tardi, nel 2009, sono stati messi a disposizione un vaccino 9-valente [PCV9: 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F] e uno 10-valente [PCV10: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F].

Nel 2009 la European Medicines Agency (EMA) ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio del nuovo vaccino coniugato 13-valente [PCV13: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] che, negli Stati Uniti, ha sostituito il PCV7 nella vaccinazione del bambino, approvandone la somministrazione in soggetti in età pediatrica e adulta.¹⁷ I vaccini coniugati hanno dimostrato un'efficacia nel bambino non solo nei confronti delle infezioni invasive, ma anche nei confronti di polmonite e otite media.¹⁸

A oggi in Italia sono disponibili in commercio il PPV23 (dal 2000), il PCV10 (dal 2009) e il PCV13 (dal 2010), offerti con modalità diverse nelle diverse Regioni. Il PCV7 non è più in commercio. Dal 2009/2010 tutte le Regioni italiane offrono il vaccino coniugato ai nuovi nati.

I dati di copertura vaccinale antipneumococcica non vengono routinariamente raccolti; l'Istituto superiore di sanità (ISS) stima che nella popolazione pediatrica le coperture a 24 mesi di età varino da 44,7% a 98,5%. Nei soggetti anziani, le coperture sono relativamente basse e comprese tra 0,7% e 50% nelle diverse Regioni.⁵

RAZIONALE E METODI

Nel Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2012-2014 si raccomanda l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-pneumococcica con preparato coniugato nella popolazione pediatrica, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere coperture vaccinali $\geq 95\%$ nei nuovi nati. La vaccinazione antipneumococcica è consigliata, inoltre, ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti.¹⁹ Tuttavia, nel PNPV pubblicato nel febbraio 2012 (precedentemente all'estensione di indicazione del vaccino coniugato 13-valente nei soggetti adulti di oltre 50 anni) non sono contenute indicazioni né sul vaccino da utilizzare per questa categoria di soggetti, né sui criteri di scelta su cui operare.²⁰ Il Board vaccini della SItI, in seguito all'elaborazione del PNPV, ha elaborato un documento di linee



guida sulla vaccinazione antipneumococcica nei soggetti adulti appartenenti a categorie a rischio per i quali raccomandava una dose di PCV13, indipendentemente dalla storia vaccinale.²⁰ Inoltre, il PNPV, pur anticipando che era attesa l'estensione all'età adulta del vaccino PCV13, non prevedeva indicazioni di vaccinazione antipneumococcica in soggetti adulti e anziani non rientranti nelle categorie a rischio.¹⁹

Nel 2012 la Società italiana di medicina respiratoria (SIMeR) e l'Associazione italiana pneumologi ospedalieri (AIPO) hanno pubblicato un documento di consenso contenente le raccomandazioni in merito all'uso del vaccino antipneumococcico in Italia.^{21,22} Sulla base delle evidenze allora disponibili, le due società scientifiche raccomandavano l'uso del vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente nei soggetti di età superiore a 65 anni e nei soggetti a rischio (affetti da broncopneumopatia cronico-ostruttiva, istituzionalizzazione, demenza, epilessia, scompenso cardiocircolatorio, patologia cerebrovascolare, anamnesi positiva per polmonite, patologia cronica epatica, diabete mellito, asplenia funzionale o anatomica, derivazioni cerebrospinali).

Durante la Consensus conference che ha portato all'approvazione delle raccomandazioni SIMeR-AIPO si affermava la necessità di ulteriori dati clinico-epidemiologici per valutare la possibile estensione della vaccinazione con PCV13 a tutti i soggetti sopra i 50 anni di età. Similmente, nel rapporto dell'Istituto superiore di sanità pubblicato nel dicembre 2013 sulla vaccinazione antipneumococcica nell'adulto si sottolineava come si fosse in attesa di risultati di trial clinici in corso per considerare eventuali modifiche della strategia vaccinale in Italia.⁵ In questo contesto, obiettivo del seguente lavoro è l'aggiornamento delle precedenti raccomandazioni sulla base delle evidenze scientifiche rese disponibili nel frattempo e la presentazione, nella maniera più chiara possibile, delle nuove raccomandazioni delle due società scientifiche, SIMeR e SItI, sulla gestione della vaccinazione anti-pneumococcica nell'adulto. Le raccomandazioni sono in linea con quanto proposto nel nuovo Calendario vaccinale per la vita 2014.²³



RISULTATI

L'uso del PCV13 negli adulti

Nel dicembre 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'uso del PCV13 in soggetti di età superiore a 50 anni con procedura di approvazione accelerata, prevista per i prodotti che forniscono un significativo beneficio terapeutico rispetto ai trattamenti esistenti per patologie gravi.

Efficacia

Evidenze da trial clinici randomizzati multicentrici condotti in Europa e negli Stati Uniti hanno dimostrato che, nei soggetti adulti, il PCV13 ha immunogeneticità non inferiore o migliore, per i diversi sierotipi, rispetto al PPV23.²⁴⁻²⁶

In particolare, in soggetti di età compresa tra i 60 e i 64 anni l'immunogeneticità del PCV13 a un mese dalla vaccinazione è significativamente superiore in otto, e non inferiore in quattro dei 12 sierotipi comuni ai due vaccini.²⁶ In soggetti di età superiore a 70 anni, precedentemente immunizzati con PPV23 (almeno cinque anni prima), l'immunogeneticità del PCV13 è non inferiore a quella del PPV23 in due sierotipi e superiore in 10.²⁴ Inoltre, tra i soggetti arruolati nello studio la risposta immune a due dosi di PCV13 somministrate a distanza di un anno risulta superiore a quella ottenuta dalla somministrazione di PPV23 e successivamente PCV13, sempre a distanza di un anno, in 12 su 13 sierotipi.²⁴

Evidenze disponibili da un ulteriore studio che ha valutato la risposta immunitaria a dosi successive di vaccino hanno dimostrato che la vaccinazione iniziale con PCV13 conferisce una risposta immunitaria superiore rispetto a quella ottenuta con una dose iniziale di PPV23,²⁵ a dimostrazione che il PCV13, mostrando anche nell'adulto un migliore *priming*, induce una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV13, sia di una successiva vaccinazione con PPV23. PCV13 non dimostra l'iporesponsività rilevata invece dopo dosi ripetute con solo PPV23.²⁵

In accordo con i requisiti previsti per la procedura di approvazione accelerata di PCV13 nei soggetti adulti, è stato pianificato e condotto in Olanda un ampio trial clinico randomizzato-controllato (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPITA), che ha coinvolto 85.000 soggetti di età superiore a 65 anni con l'obiettivo di misurare l'efficacia di PCV13 su outcome clinici. Infatti, prima dello studio CAPITA, la maggior parte dei dati disponibili su PCV13, sopra riportati, provenivano da studi di immunogenicità, in cui l'outcome di efficacia utilizzato era la risposta anticorpale opsonizzante (OPA).

I risultati preliminari dello studio CAPITA sono stati presentati alla comunità scientifica durante il IX Simposio ISPPD («International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases») nel marzo 2014.²⁷ L'obiettivo primario dello studio era dimostrare l'efficacia del PCV13 contro il primo episodio di CAP (polmonite acquisita in comunità) da sierotipi contenuti nel vaccino. Nel complesso, sono stati osservati 139 casi (di cui 49 tra i vaccinati e 90 nel placebo) con un'efficacia vaccinale (EV) del 45,6%, statisticamente significativa (IC95% 21,8-62,5; p=0,0006). Lo studio ha raggiunto anche gli obiettivi secondari:



- efficacia rispetto al primo episodio di CAP non batteriemia/non invasiva (93 casi, di cui 33 nei vaccinati e 60 nel placebo; EV 45%; IC95% 14,2-65,3; $p=0,0067$);
- efficacia rispetto al primo episodio di malattia pneumococcica invasiva (IPD) da sierotipi contenuti nel vaccino (35 casi, di cui 7 tra i vaccinati e 28 nel placebo; EV 75,0%; IC95% 41,4-90,8%; $p=0,0005$).

Sicurezza

La sicurezza di PCV13 è stata testata in soggetti di età superiore a 50 anni, sia naïve per il vaccino PPV23 sia precedentemente vaccinati.²⁸ L'incidenza di eventi avversi gravi a un mese dalla vaccinazione non differisce tra PCV13 e PPV23 ed è compresa tra 0,2% e 1,7%; a 6 mesi risulta compresa tra 1,2% e 5,8% per PCV13 e 2,4% e 5,5% per PPV23. Complessivamente, il profilo di tollerabilità è sovrapponibile per i due vaccini.²⁹

Cosomministrazione con altri vaccini

La circolare ministeriale con le raccomandazioni per la stagione influenzale 2012-2013 suggeriva la possibilità di somministrare in Italia il vaccino antipneumococcico contemporaneamente a quello antinfluenzale nei soggetti anziani.³⁰

Le evidenze scientifiche disponibili a oggi hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di PCV13 e vaccino inattivato trivalente antinfluenzale in soggetti adulti è immunologicamente efficace e sicura.^{31,32} Infatti, la cosomministrazione non influisce sulla risposta anticorpale al vaccino antinfluenzale. Ci sono tuttavia deboli evidenze che suggerirebbero una diminuita risposta immunitaria per quattro sierotipi del PCV13.³¹

Nuove linee guida

Negli Stati Uniti, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha prodotto raccomandazioni sull'uso del PCV13 in soggetti adulti che, adottate dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC), sono diventate linee guida nazionale nell'agosto 2014. Tali raccomandazioni sono state formulate sulla base delle evidenze scientifiche disponibili sull'efficacia del PCV13, in particolare i risultati dello studio CAPITA.

Il CDC raccomanda l'uso di routine del PCV13 per la protezione degli adulti ultrasessantacinquenni contro la malattia pneumococcica con le seguenti indicazioni:³³

- per adulti ≥ 65 anni, che non hanno precedentemente ricevuto il vaccino antipneumococcico o la cui storia vaccinale sia sconosciuta, si raccomanda una dose di PCV13, seguita da una dose di PPV23;
- per adulti ≥ 65 anni pre-immunizzati con PPV23, a cui non siano mai state somministrate dosi di PCV13, si raccomanda una singola dose di PCV13.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Alla luce delle evidenze scientifiche disponibili sopra riportate, la Società italiana di medicina respiratoria (SIMeR) e la Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica (SItI) – congiuntamente – raccomandano:

- L'uso del vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente per tutti i soggetti adulti di età superiore ai 50 anni, indipendentemente dalla storia vaccinale. In particolare:
 - adulti naïve per il vaccino PPV23;
 - adulti precedentemente vaccinati (>1 anno) con PPV23;
 - adulti di cui non è nota la storia vaccinale.

Inoltre:

- La somministrazione di una dose di PPV23 deve eventualmente seguire, e mai precedere, quella del vaccino antipneumococcico coniugato 13-valente; tale sequenzialità non deve essere inferiore a 8 settimane.
- Per migliorare la compliance alla vaccinazione antipneumococcica e ridurre il numero di sedute vaccinali, si suggerisce di utilizzare le campagne di vaccinazione influenzale come prima occasione di immunizzazione anche contro lo pneumococco. Tuttavia, non essendo quella pneumococcica una vaccinazione da ripetersi annualmente, si raccomanda di offrire l'opportunità vaccinale durante tutto l'anno.

L'intento di queste raccomandazioni si colloca nella direzione di fornire le basi scientifiche necessarie per raggiungere l'obiettivo del PNPV di «armonizzare le strategie vaccinali in atto nel nostro Paese, al fine di garantire equità nella prevenzione delle malattie suscettibili di vaccinazione superando i ritardi e le insufficienze presenti e assicurando parità di accesso alle prestazioni vaccinali da parte di tutti i cittadini».¹⁹





Bibliografia/References

1. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54.
2. Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. Streptococcus pneumoniae: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:401.
3. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
4. Torres A, Blasi F, Peetermans WE et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(7):1065-79.
5. Istituto superiore di sanità. Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococci nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. 2013. [<http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococci.pdf>].
6. Fedson DS, Nicolas-Spony L, Klemets P et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:1143-67.
7. Hachel M, Lascols C, Bouchillon S et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae clinical isolates among global population. *Vaccine* 2013;31:4881-87.
8. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C et al. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-40.
9. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. Role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:52-58.
10. Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001;345:1042-53.
11. de Roux A, Schimole-Thoma B, Siber GR et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008;46:1015-23.
12. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38.
13. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422 doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3
14. Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL et al; the CAPO Investigators. The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. *Vaccine* 2014;32(19):2198-20.
15. Pollard AJ, Perret KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009;9:213-20.
16. Makela P, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:399-410.
17. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=.WC0b01ac058001d124df]
18. Prymula R, Peeters P, Chrobok V et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-48.
19. Ministero della salute, Piano nazionale prevenzione vaccinale 2012-2014. [http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf] Data di pubblicazione: 22 febbraio 2012.
20. SItI. Indicazioni del Board vaccini della Società Italiana di Igiene (SItI) in merito alla vaccinazione antipneumococca degli adulti a rischio. 2012 [<http://www.igiensionline.it/docs/2012/30pneumo.pdf>]
21. Blasi F, Centanni S, Rossi A. Vaccinazione antipneumococca dell'adulto. *Medicina Toracica* 2012; suppl 2:1-21.
22. Blasi F, Rossi A, Signorelli C. Recommendations for anti-pneumococcal vaccination. *Giornale Italiano delle Malattie del Torace* 2008;62:77-82.
23. Il calendario vaccinale per la vita 2014 predisposto dalle società scientifiche italiane. *Epidemiol Prev* 2014;38(6) Suppl2: 130-46.
24. Jackson LA, Gurtman A, Rice K et al. 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.
25. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M et al. 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.
26. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013;31:3577-84.
27. Bonten M, Bolkenbaas M, Huijts S et al. Community Acquired Pneumonia Immunisation trial in adults (CAPITA). *Pneumonia* 2014;3:95.
28. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) adult indication briefing document: Prevnar 13. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; 2011. [<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/vaccinesandrelatedbiologicalproductsadvisorycommittee/ucm279680.pdf>]
29. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C et al. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:822-25.
30. Ministero della salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2012-2013. [<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf.spring?parte=1&serie=&anno=0&codLeg=43909>]
31. Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC et al. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥65 years. *Vaccine* 2011;29(32):5195-202.
32. Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged ≥65 years. *Vaccine* 2013;31(2):291-94.
33. Center for Disease Control and Prevention. Use of Pneumococcal Vaccines in Adult, Advisory Committee on Immunization Practices. [<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2014-08.html>]