

RESUME DES MODIFICATIONS PAR RAPPORT AUX RECOMMANDATIONS PRECEDENTES

- Ces recommandations ont été adaptées en fonction des recommandations dans l'avis CSS 9158: "Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques.
- Le diabète et les maladies neurologiques ou neuromusculaires à risque d'aspiration sont repris dans la liste des maladies chroniques qui constituent une indication pour la vaccination antipneumococcique (CSS 9158).
- Pour les adultes de 50 à 85 ans présentant une comorbidité, la revaccination au moyen du PPV23 est à présent recommandée 5 ans après la primovaccination au moyen du PCV13 suivie du PPV23 après 8 semaines minimum. Une vaccination répétée tous les 5 ans par le PPV23 est préconisée en cas de comorbidité sous-jacente grave.
- Chez les adultes en bonne santé âgés de 65 à 85 ans, le schéma préférentiel est la vaccination au moyen du PCV13 suivie du PPV23. Le délai recommandé entre les deux vaccins chez les adultes en bonne santé âgés de 65 à 85 ans est de minimum 1 an. Un schéma de vaccination alternatif chez ce groupe peut être la vaccination unique au moyen du PPV23 uniquement.

EXPLICATION

Cette recommandation relative à la vaccination repose sur les preuves scientifiques et sur le consensus d'experts concernant l'efficacité clinique des vaccins en question. L'objectif de cette recommandation est de formuler un avis indépendant sur l'utilisation des vaccins en question. Le rapport coût-efficacité des vaccins n'a pas été pris en compte dans la formulation de la recommandation. Le rapport coût-efficacité de la vaccination antipneumococcique chez les adultes en Belgique a été examiné lors des études du rapport coût/efficacité suivantes :

- Rapport KCE 274A (2016): Use of pneumococcal vaccines in the elderly: an economic evaluation.
- 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

Introduction

Le pneumocoque est un agent majeur de pneumonie, septicémie, méningite, sinusite, otite moyenne et exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Sur la base du typage capsulaire, on distingue au moins 93 types d'antigènes. Deux vaccins destinés à l'adulte sont enregistrés : le vaccin polysaccharidique à 23 valences (PPV23) et le vaccin conjugué à 13 valences (PCV13). Le vaccin conjugué à 10 valences (PCV10) est enregistré uniquement pour une utilisation chez l'enfant ; le PCV13, chez l'enfant et l'adulte.



Epidémiologie des pneumocoques chez l'adulte

Incidence

L'incidence des infections invasives à pneumocoque (principalement pneumonie avec bactériémie) augmente à partir de l'âge de 50 ans et est nettement plus élevée chez les personnes de plus de 65 ans (40 sur 100 000 par an), chez les patients atteints de maladies chroniques et chez les patients immunodéprimés (jusqu'à 812 sur 100 000 par an en cas de greffe de cellules souches allogéniques).^{1,2} Septante pour cent des bactériémies à pneumocoque surviennent chez des personnes de plus de 50 ans (2018).¹ En cas de bactériémie pneumococcique, la mortalité s'élève à 12 % chez les personnes de plus de 65 ans et atteint le double chez les plus de 85 ans.³

Les vaccins PCV10, PCV13 et PPV23 contiennent les sérotypes de respectivement 7%, 30% et 74% de tous les isolats de bactériémies à pneumocoque des personnes de plus de 50 ans en Belgique en 2018.

Durant la période suivant l'introduction du PCV13 chez l'enfant (2011), la prévalence des sérotypes 1, 7F et 19A du PCV13 a clairement diminué chez les personnes âgées de plus de 50 ans, alors que les sérotypes 8 et 12F absents du PCV13 étaient en recrudescence. Au cours de la période qui a suivi l'introduction du PCV10 chez les enfants, en 2015-2016, une nouvelle augmentation du sérotype 8, une augmentation du sérotype 24 (non vaccinal) et, comme cela a été le cas dans d'autres pays, une augmentation du sérotype 3 ont été observées chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Tout comme chez les enfants, une augmentation du sérotype 19A du PCV13 a été observée chez les personnes âgées de plus de 50 ans.

Depuis 2017, les enfants sont à nouveau vaccinés au moyen du PCV13 en raison de l'augmentation des maladies invasives à pneumocoque dues aux sérotypes 19A contenu dans le vaccin PCV13 et non dans le PCV10 (CSS 9519: Vaccination contre le pneumocoque - enfants et adolescents).

En 2018, le sérotype 8 (16,5 %), le sérotype 3 (14,4 %), le sérotype 19A (8,5 %) et le sérotype 12F (8,0 %) étaient les principaux sérotypes à l'origine d'infections invasives à pneumocoque chez les personnes de plus de 50 ans.¹

Résistance

La résistance du pneumocoque aux antibiotiques est stable mais reste significative. En 2018, 10,9 % des pneumocoques invasifs présentaient une sensibilité moindre à la pénicilline (MIC > 0,06 mg/l) et 0,5 % un MIC de plus de 1 mg/l pour la pénicilline. En 2018, 1 souche (0,06 % des souches) présentait une sensibilité moindre aux céphalosporines de troisième génération (MIC > 1 mg/l). La résistance à la tétracycline et à l'érythromycine s'élevait à 16,7 % pour les deux antibiotiques. La résistance à la lévofloxacine, un fluoroquinolone s'élevait à 0,1%.¹



Vaccination

Le vaccin polysaccharidique à 23 valences (PPV23)

1. Le vaccin

Le PPV23 est un mélange de polysaccharides capsulaires, chacun d'une dose de 25 µg, de 23 sérotypes fréquents dans les cas d'infections invasives à pneumocoque. Le PPV23 est un vaccin pour injection sous-cutanée profonde ou intramusculaire.

2. Enregistrement

Le PPV23 est enregistré pour l'immunisation active contre les maladies dues au pneumocoque chez les enfants à partir de 2 ans, les adolescents et les adultes.

3. Immunogénicité

Bien que tous les composants du PPV23 ne possèdent pas le même pouvoir immunogène, les concentrations en anticorps (fonctionnels) atteintes chez les adultes et les personnes âgées en bonne santé restent supérieures à celles présentes avant la vaccination pendant 5 à 10 ans.³⁰ Chez les personnes âgées fragiles et les personnes très âgées (plus de 80 ans) ainsi que chez les patients atteints de troubles immunitaires, la réponse en anticorps après la vaccination par le PPV23 est moindre.⁴ Chez les personnes de 60 à 65 ans qui n'ont jamais été vaccinées au moyen du PPV23, une réponse immunitaire réduite (hyporéactivité) a été observée lors de la revaccination après quatre ans au moyen du PPV23.⁵ En cas de revaccination après cinq ans, la réponse immunitaire fonctionnelle est à nouveau comparable à la réponse immunitaire primaire.⁶

4. Efficacité

4.1. Protection contre les pathologies invasives à pneumocoque

Les grandes études rétrospectives cas-contrôle ou les études de cohorte montrent de façon constante que le PPV23 confère une protection de 50% environ contre les infections invasives à pneumocoque chez les sujets âgés de 65 à 80 ans en bonne santé.⁷

Les méta-analyses disponibles confirment que la protection contre les pathologies invasives à pneumocoque chez l'adulte en bonne santé s'élève à 45 à 74%, mais moindre chez les personnes âgées fragilisées et les populations présentant un risque accru.⁸⁻¹⁰

Les études publiées, de type randomisé ou quasi randomisé contre placebo, présentent des résultats contradictoires et concernent trop peu de patients pour pouvoir tirer des conclusions valables.

4.2. Protection contre la pneumonie non bactériémique

Des méta-analyses récentes montrent que le PPV23 permet de diminuer l'incidence de la pneumonie à pneumocoque parmi la population générale et parmi la population âgée.^{8,11} Cet effet ne peut pas être retenu systématiquement pour les patients présentant des facteurs de risque sous-jacents et/ou une diminution de l'immunité.

4.3. Protection contre les événements cardiovasculaires et le décès

Une méta-analyse d'études de cohorte suggère un effet protecteur de

courte durée (1 an) du vaccin PPV23 contre les événements cardiovasculaires, les AVC et la mortalité associée chez les personnes âgées.¹²

5. Effets indésirables et contre-indications

La vaccination au moyen du PPV23 est sûre. Les effets indésirables se limitent généralement à une sensibilité locale ou une induration au site d'injection, une sensation de fièvre, une fatigue ou des douleurs musculaires et articulaires. Après une revaccination prématurée (moins de 3 ans d'intervalle), une réaction locale plus sévère a été rapportée exceptionnellement. Elle est due à la formation de complexes immuns (phénomène d'Arthus). Des effets secondaires graves ou systémiques sont rares.

Notice AFMPS et CBIP: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr>

6. Administration conjointe avec le vaccin contre la grippe

Le PPV23 peut être administré en même temps que le vaccin quadrivalent contre l'influenza en un autre site d'injection. Un effet supplémentaire de la vaccination combinée contre la grippe et le pneumocoque sur la prévention de la pneumonie et de la mortalité a été documenté.^{13,14}

Le vaccin conjugué à 13 valences (PCV13)

1. Le vaccin

Le PCV13 est un mélange de polysaccharides capsulaires de 13 sérotypes fréquents, chacun d'une dose de 2,2 µg (4,4 µg pour le type capsulaire 6B), associé à une protéine porteuse permettant d'obtenir une réponse immunitaire dépendante des cellules T. Le PCV13 est un vaccin pour administration intramusculaire.

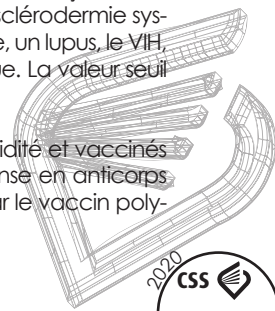
2. Enregistrement

Le PCV13 a été enregistré par les autorités européennes dans les indications suivantes chez les adultes âgés d'au moins 18 ans : immunisation active en vue de la prévention des maladies invasives et de la pneumonie à *Streptococcus pneumoniae*.

3. Immunogénicité

Les titres fonctionnels d'anticorps après vaccination au moyen du PCV13 étaient, en fonction du type capsulaire, comparables voire significativement plus élevés qu'après vaccination par le PPV23 et ce, chez les patients de plus de 50 ans et chez les patients présentant des pathologies chroniques sous-jacentes.^{15,16} Chez les personnes âgées non fragilisées (frailty) également, la réponse fonctionnelle en anticorps était bonne, quel que soit l'âge.¹⁷ Chez les personnes âgées fragilisées, la réponse en anticorps était moindre.¹⁸ L'immunogénicité des vaccins conjugués a été démontrée chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes, telles qu'une drépanocytose, une greffe de moelle osseuse, une sclérodémie systémique, une insuffisance rénale au stade terminal, une hémodialyse, un lupus, le VIH, la maladie de Crohn, la maladie de Kahler et une arthrite chronique. La valeur seuil des concentrations protectrices en anticorps n'est pas connue.

Chez les patients de 70 ans et plus présentant ou non une comorbidité et vaccinés précédemment au moyen du vaccin polysaccharidique, la réponse en anticorps obtenue était meilleure après revaccination par le PCV13 que par le vaccin polysaccharidique.



Les titres d'anticorps lors d'une vaccination ultérieure au moyen du PCV13 après 1 an sont également moindres lorsque la première revaccination a été réalisée au moyen du PPV23 par rapport à une première revaccination au moyen du PCV13.¹⁶ La signification clinique des titres d'anticorps moindres en cas de revaccination après une vaccination antérieure au moyen du PPV23 n'est pas connue. De même, la raison de cette hyporéactivité après une primovaccination au moyen du PPV23 n'est pas connue, mais elle n'est plus observable après 5 ans.⁶

La revaccination au moyen du PCV13 ou du PPV23 jusqu'à 5 ans après la vaccination par le PCV13 a donné lieu à des titres d'anticorps fonctionnels similaires ou plus élevés que ceux obtenus après la primovaccination.¹⁹ L'intervalle de vaccination minimal afin d'obtenir une bonne réponse en anticorps après la primovaccination par le PCV13 est de 8 semaines. Une réponse fonctionnelle en anticorps encore meilleure a été observée à un intervalle de vaccination de 1 à 4 ans.^{15,16}

4. Efficacité

L'efficacité du PCV13 a été étudiée lors d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo, mené auprès de 84 496 personnes âgées d'au moins 65 ans (étude CAPITA). L'étude s'est déroulée entre 2008 et 2010 aux Pays-Bas, où la vaccination par le PPV23 n'était pas recommandée à ce moment chez les adultes.

4.1. Protection contre les pathologies invasives à pneumocoque

Le PCV13 offrait une protection de 75 % contre les maladies invasives à pneumocoque dues aux sérotypes contenus dans le vaccin.²⁰ Une analyse plus approfondie a révélé une diminution de 52,6 % de toutes les maladies invasives à pneumocoque.²¹

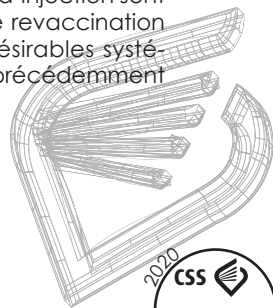
4.2. Protection contre la pneumonie à pneumocoque non bactériémique

Le PCV13 offrait une protection de 45 % contre la pneumonie non invasive non bactériémique due aux sérotypes contenus dans le vaccin.²⁰ Une analyse plus approfondie a révélé une diminution de 28,9 % de toutes les pneumonies à pneumocoque.²¹

L'effet protecteur contre la pneumonie à pneumocoque et contre les maladies invasives diminuait avec l'âge au-delà de 65 ans et n'était plus démontrable après 85 ans.²²

5. Effets indésirables et contre-indications

La vaccination au moyen du PCV13 est sûre. Les effets indésirables se limitent généralement à une sensibilité locale ou une induration au site d'injection, une sensation de fièvre, une fatigue ou des douleurs musculaires et articulaires. Les effets indésirables étaient plus fréquents chez les jeunes adultes par rapport aux personnes de plus de 65 ans. Les effets indésirables au site d'injection sont plus fréquents avec le PCV13 qu'avec le PPV23 et en cas de revaccination après une vaccination au moyen du PCV13. Les effets indésirables systémiques n'étaient pas plus fréquents chez les adultes vaccinés précédemment au moyen du vaccin conjugué ou polysaccharidique.²³



6. Administration conjointe avec le vaccin contre la grippe

La vaccination antigrippale simultanée provoque des effets indésirables systémiques similaires à ceux de la vaccination distincte à l'aide du vaccin antigrippal ou du PCV13.^{24,25}

Notice AFMPS et CBIP : <http://bijsluiters.fagg-afmips.be/?localeValue=fr>

Données complémentaires

- La proportion d'infections invasives à pneumocoque chez les adultes dues aux sérotypes contenus dans le PCV13 et le PPV23 était respectivement de 30 % et de 74 % en 2018. Une part considérable des infections invasives à pneumocoque chez les adultes est donc encore causée par les sérotypes contenus dans le PCV13. Le PPV23 offre ici la protection la plus large (sur la base de l'efficacité clinique dans les infections invasives à pneumocoque).

Si l'utilisation des deux vaccins (PPV23 et PCV13) est envisagée, il est préférable d'administrer d'abord le PCV13 en raison de son hypo-réponse après une vaccination antérieure par le PPV23.^{15,16}

Un intervalle d'au moins 8 semaines est pris en compte entre la vaccination au moyen du PCV13 et du PPV23. Chez les adultes en bonne santé âgés de 65 ans ou plus, l'intervalle entre le PCV13 et le PPV23 peut être prolongé jusqu'à 1 an au moins, car une meilleure réponse en anticorps secondaires est induite, les effets indésirables locaux sont moins nombreux lors de la deuxième administration du vaccin et le risque d'infections à pneumocoque par rapport à la population à haut risque et/ou atteinte de comorbidités est moindre, de sorte que l'extension au PPV23 peut se faire moins rapidement. Afin de générer et d'élargir au mieux et au plus vite la protection des adultes exposés à un risque accru d'infections à pneumocoque et des adultes atteints d'une comorbidité, un intervalle de vaccination d'au moins 8 semaines entre le PCV13 et le PPV23 est recommandé dans ces groupes.

Si le patient a déjà été vacciné au moyen du PPV23, un intervalle d'au moins 1 an est respecté avant toute vaccination par le PCV13.^{15,16}

- Le PCV13 peut être administré en même temps que le vaccin quadrivalent contre l'influenza. Les titres d'anticorps contre le virus de l'influenza sont comparables, ceux contre certains types d'antigènes pneumococciques sont moindres en cas d'administration simultanée des deux vaccins, bien qu'il n'existe aucune différence en matière d'activité d'opsonophagocytose.^{24,25}
- Le sérotype 3 induit fréquemment des maladies invasives à pneumocoque chez les adultes (cf. supra : épidémiologie des pneumocoques chez les adultes). Il n'existe pas de données concluantes selon lesquelles le PCV13 ou le PPV23 permettent de prévenir les maladies à pneumocoque dues au sérotype 3.²⁶
- Chez les nourrissons et les enfants, l'efficacité clinique des vaccins conjugués disponibles a été démontrée dans la prévention des infections invasives à pneumocoque, de la pneumonie et de l'otite moyenne. La vaccination au moyen de vaccins conjugués avait également une influence sur le portage pharyngé des sérotypes contenus dans le vaccin; de ce fait, une immunité de groupe protectrice était observable parmi la population vaccinée au moyen du vaccin non conjugué.³
- Le remplacement des sérotypes vaccinaux des vaccins conjugués par des sérotypes non vaccinaux (appelé "remplacement") est constaté chez les personnes vaccinées et non vaccinées. L'influence du remplacement sur l'incidence globale, la morbidité et la résistance aux antibiotiques des infections à pneumocoque fait l'objet d'un suivi grâce à des études annuelles de surveillance (cf. le paragraphe sur l'épidémiologie des pneumocoques chez les adultes).



Groupes cibles et schéma vaccinal

Il est recommandé de vérifier régulièrement le statut vaccinal des patients (p. ex. lors de la vaccination annuelle contre la grippe) et de discuter avec eux des indications du vaccin antipneumococcique. Il est conseillé de vérifier régulièrement le statut vaccinal des sujets admis ou résidant en institution de soins.

Si l'on constate que la vaccination antipneumococcique est indiquée, le patient peut être vacciné selon les recommandations ci-dessous.

1. Groupes cibles pour la vaccination antipneumococcique chez l'adulte

1. Adultes présentant un risque accru d'infection pneumococcique²

- Adultes présentant un trouble immunitaire
Pour la liste des personnes présentant un risque accru en raison d'un trouble immunitaire, nous nous référons à CSS 9158: "Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques"
- Adultes présentant une asplénie anatomique et/ou fonctionnelle, une drépanocytose ou une hémoglobinopathie.
- Adultes présentant une fuite du liquide céphalo-rachidien ou porteur d'un implant cochléaire.

2. Adultes avec comorbidité²⁷⁻²⁹

- souffrance cardiaque chronique
- souffrance pulmonaire chronique ou fumeurs
- souffrance hépatique chronique ou abus d'alcool
- souffrance rénale chronique
- Maladies neurologiques ou neuromusculaires chroniques à risque d'aspiration
- Diabète

3. Personnes en bonne santé de 65 ans et plus

2. schéma vaccinal

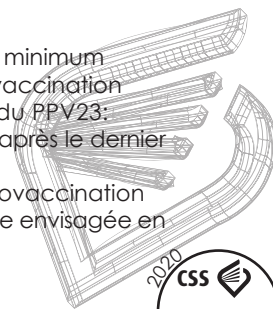
1. Adultes de 16 à 85 ans à risque accru d'infection pneumococcique

- Primovaccination: PCV13 suivi de PPV23 après 8 semaines minimum
- Revaccination: PPV23 tous les 5 ans après la primovaccination
- Personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen du PPV23:
 - o Vaccination unique au moyen du PCV13 au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23
 - o Revaccination: PPV23 tous les 5 ans

Recommandations complémentaires: CSS 9158 ("Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques")

2. Adultes de 50 à 85 ans présentant une comorbidité

- Primovaccination: PCV13 suivi de PPV23 après 8 semaines minimum
- Revaccination : PPV23 une seule fois 5 ans après la primovaccination
- Personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen du PPV23:
 - o Vaccination unique au moyen du PCV13 au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23
 - o Revaccination : PPV23 une seule fois 5 ans après la primovaccination
- Une vaccination répétée tous les 5 ans par le PPV23 doit être envisagée en cas de comorbidité sous-jacente grave.



Recommandations complémentaires: voir fiche n° 9158 (septembre 2019) du CSS: "Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques"

3. Personnes en bonne santé âgées de 65 à 85 ans

- Schéma préférentiel :
 - o PCV13 suivi de PPV23 après 1 an minimum
 - o Personnes ayant été vaccinées par le passé au moyen du PPV23 :
Vaccination unique au moyen du PCV13 au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23
- Schéma alternatif : PPV23
 - o Si l'on choisit de n'administrer qu'un seul vaccin antipneumococcique, l'utilisation du PPV23 est recommandée afin d'offrir la protection la plus large.
- Revaccination :
 - o non recommandé (cf. infra : durée de la recommandation)

Motivation :

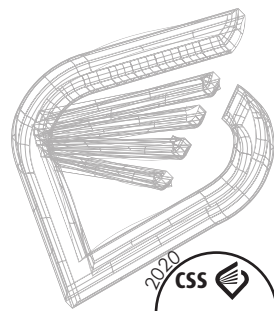
D'un point de vue scientifique, la primovaccination par le PCV13 suivie du PPV23 est préférable afin d'obtenir une protection optimale contre les infections à pneumocoque (schéma préférentiel). Dans tous les cas, lors de l'utilisation du PCV13, le PPV23 doit être administré ensuite afin d'étendre la protection aux sérotypes inclus dans le PPV23 et pas dans le PCV13.

4. Adultes de plus de 85 ans

Les données sont peu nombreuses actuellement au sujet de l'effet de la vaccination antipneumococcique au-delà de 85 ans. Sur une base individuelle, prenant en compte le risque d'une infection à pneumocoque et l'estimation de la réponse immunitaire au vaccin, le médecin traitant peut vacciner une personne de plus de 85 ans selon le schéma proposé sous 3).

Durée de la recommandation

L'évolution des preuves scientifiques relatives à la prévention des infections à pneumocoque, l'épidémiologie des infections à pneumocoque, qui est analysée sur la base des données de surveillance du centre national de référence pour les infections invasives à pneumocoque, et la disponibilité de nouveaux vaccins à l'avenir (PCV15 et PCV20) donneront lieu à une mise à jour de la recommandation actuelle.



Composition du groupe de travail et experts approbateurs

Président du Conseil Supérieur de la Santé et du Collège : NEVE Jean

Président du groupe de travail ad hoc « Vaccination antipneumococcique de l'adulte » :
FLAMAING Johan

Groupe de travail ad hoc « Vaccination antipneumococcique de l'adulte » :
CALLENS Steven, DESMET Stefanie, FLAMAING Johan, HANQUET Germaine, PEETERMANS
Willy, SPODEN Julie, VAN LAETHEM Yves, VERHAEGEN Jan.

Le groupe de travail permanent en charge du domaine vaccination a approuvé l'avis.
Le groupe de travail permanent a été présidé par **VAN LAETHEM Yves** et le secrétariat
scientifique a été assuré par Veerle Mertens.

Pour plus d'informations concernant les experts, leurs affiliations, ainsi que les
déclarations d'intérêts de ceux-ci :

<https://apps.health.belgium.be/ordsm/01/f?p=160:60:13478213923940::NO>

Références

1. Rapport Infections invasives à pneumocoques en Belgique 2018. Centre de référence national pour les infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*
2. Van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goochuis 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. Co-administration 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.

