

Codice A1409B

D.D. 23 aprile 2021, n. 576

La vaccinazione dei soggetti che presentano un rischio aumentato di infezione invasiva da batteri capsulati. Approvazione protocollo.



ATTO DD 576/A1409B/2021

DEL 23/04/2021

DETERMINAZIONE DIRIGENZIALE

A1400A - SANITA' E WELFARE

A1409B - Prevenzione e veterinaria

OGGETTO: La vaccinazione dei soggetti che presentano un rischio aumentato di infezione invasiva da batteri capsulati. Approvazione protocollo.

Le malattie batteriche invasive (meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche e altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili) hanno un rilevante impatto e sono caratterizzate da una elevata frequenza di quadri clinici gravi. Esse sono causate da batteri diversi che colpiscono in maniera sporadica, difficilmente prevedibile, e a seconda dell'agente responsabile, danno origine a focolai epidemici.

L'identificazione esatta del patogeno è essenziale per l'avvio degli opportuni interventi di Sanità Pubblica finalizzati al contenimento della diffusione del germe.

I batteri più frequentemente responsabili di malattie batteriche invasive e prevenibili con la vaccinazione sono *Neisseria meningitidis* (meningococco), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae* (emofilo).

La diffusione di questi patogeni avviene mediante contatti con persone ammalate o tramite portatori sani; il serbatoio naturale è l'uomo che può ospitare questi batteri a livello del nasofaringe, a partire dal quale possono essere trasmessi ad altri individui attraverso le goccioline emesse parlando, tossendo o starnutando.

Le vaccinazioni attualmente disponibili sono in grado di prevenire una quota consistente di tali malattie ed è importante monitorare la loro diffusione e caratterizzare esattamente i patogeni che le causano.

Pertanto al fine di individuare un percorso atto ad uniformare l'offerta e le procedure di vaccinazione dei pazienti con condizioni ad elevato rischio di malattia invasiva batterica e fornire agli ambulatori vaccinali uno strumento di facile e rapida consultazione e, nello stesso tempo, il più possibile esaustivo sulle procedure di vaccinazione dei pazienti con condizioni ad elevato rischio di malattia invasiva batterica si ritiene necessario approvare il Protocollo "La vaccinazione dei soggetti che presentano un rischio aumentato di infezione invasiva da batteri capsulati

(*streptococcus pneumoniae, neisseria meningitidis, haemophilus influenzae*), quale allegato A, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

Tutto ciò premesso, attestata la regolarità amministrativa del presente atto

IL DIRIGENTE

Richiamati i seguenti riferimenti normativi:

- Visti gli artt. 4 e 16 del D.L.vo 30 marzo 2001, n. 165;
- Visto l'art. 17 della L.R. 23/2008 e s.m.i.;

determina

di approvare il Protocollo "La vaccinazione dei soggetti che presentano un rischio aumentato di infezione invasiva da batteri capsulati (*streptococcus pneumoniae, neisseria meningitidis, haemophilus influenzae*), quale allegato A, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

Avverso la presente determinazione è ammesso ricorso entro il termine di 60 giorni innanzi al T.A.R. per il Piemonte.

La presente determinazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte, ai sensi dell'articolo 61 dello Statuto e dell'art. 5 della L.R. 22/2010.

La presente determinazione non è soggetta a pubblicazione ai sensi del D.L.vo 33/2013.

IL DIRIGENTE (A1409B - Prevenzione e veterinaria)
Firmato digitalmente da Bartolomeo Griglio

Allegato



*Direzione Sanità e Welfare
Settore Prevenzione e Veterinaria*

Allegato A

**LA VACCINAZIONE DEI SOGGETTI CHE PRESENTANO UN RISCHIO
AUMENTATO DI INFEZIONE INVASIVA DA BATTERI CAPSULATI
(*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, *NEISSERIA MENINGITIDIS*,
HAEMOPHILUS INFLUENZAE)**

Aprile 2021

A cura di:

Lorenza Ferrara (SeREMI – ASL AL)

Franco Giovanetti (SISP – ASL CN2)

Acronimi utilizzati nel testo:

- **MIB:** malattia invasiva batterica
- **PCV:** vaccino coniugato contro lo Pneumococco
- **PS23:** vaccino polisaccaridico 23-valente contro lo pneumococco
- **Hib:** vaccino contro l'Haemophilus influenzae tipo b
- **MenB:** vaccino a 4 componenti contro il sierogruppo B di Neisseria meningitidis
- **MenACW135Y:** vaccino coniugato tetravalente contro i sierogruppi A, C, W135 e Y di Neisseria meningitidis

PREMESSA

Alcune condizioni, quali l'asplenia anatomica o funzionale, la presenza di un impianto cocleare e varie altre patologie riportate nella Tabella 1, aumentano il rischio di malattia invasiva causata dai batteri capsulati *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*. I vaccini disponibili contro sierotipi/sierogruppi di tali specie batteriche rappresentano l'unico strumento preventivo di dimostrata efficacia e sicurezza anche nei soggetti a rischio, oltre che nella popolazione generale.

Tabella 1. Condizioni a rischio elevato di infezione invasiva e relative vaccinazioni raccomandate.

Condizione	Streptococcus pneumoniae	Neisseria meningitidis	Haemophilus influenzae
Alcoolismo cronico	✓		
Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia in elezione	✓	✓	✓
Cardiopatie croniche	✓		
Celiachia	✓		
Deficit fattori del complemento (*)	✓	✓	✓
Diabete mellito	✓	✓	
Difetti dei Toll like receptors di tipo 4		✓	
Difetti della properdina		✓	
Emoglobinopatie	✓	✓	✓
Epatopatie croniche gravi	✓	✓	
Immunodeficienze congenite e acquisite compresi leucemie, linfomi, mieloma multiplo, neoplasie diffuse, trapianto d'organo o di midollo, soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne e soggetti con patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine	✓	✓	✓
Infezione da HIV	✓	✓	✓
Insufficienza renale/surrenale cronica	✓	✓	
Malattie polmonari croniche	✓		
Perdita di liquor da cause congenite o acquisite	✓	✓	✓
Personale di laboratorio esposto a N. meningitidis		✓	
Portatori di impianto cocleare (**)	✓		✓

(*) Appartengono a questa condizione di rischio anche i soggetti trattati con il principio attivo **Eculizumab**¹, in quanto si tratta di un inibitore del complemento terminale che si lega specificamente alla proteina C5.

(**) Non ci sono evidenze che i soggetti con impianto cocleare siano a rischio aumentato di meningite da *Neisseria meningitidis*, mentre la vaccinazione contro l'Hib può essere presa in considerazione in questa categoria di soggetti².

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) prevede la vaccinazione contro il meningococco anche per i conviventi dei soggetti a rischio di infezione invasiva da *Neisseria meningitidis*.

Il presente documento si pone gli obiettivi di:

- individuare un percorso atto ad uniformare l'offerta e le procedure di vaccinazione dei pazienti con condizioni ad elevato rischio di malattia invasiva batterica.
- fornire agli ambulatori vaccinali uno strumento di facile e rapida consultazione e, nello stesso tempo, il più possibile esaustivo sulle procedure di vaccinazione dei pazienti con condizioni ad elevato rischio di malattia invasiva batterica.

VACCINI DISPONIBILI E LORO MODALITA' D'USO NEI PAZIENTI A RISCHIO DI MIB
Streptococcus pneumoniae

I vaccini disponibili per la prevenzione delle infezioni invasive da pneumococco sono:

- il vaccino coniugato 10-valente (PCV10): registrato per l'immunizzazione dei bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni;
- il vaccino coniugato 13-valente (PCV13): registrato per l'immunizzazione dei bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 anni e degli adulti di età pari o superiore a 18 anni;
- il vaccino polisaccaridico 23-valente non coniugato (PS23): registrato a partire dai 2 anni.

Si riporta di seguito la schedula del vaccino antipneumococcico coniugato nei soggetti ad elevato rischio di malattia invasiva³⁻⁵.

Tabella 2. Schedula del vaccino pneumococcico coniugato per i soggetti ad elevato rischio di MIB

Età della prima dose	Ciclo primario PCV	Dosi successive di PCV
2-6 mesi	3 dosi al 3 ^o -5 ^o -7 ^o mese	1 dose a 12-15 mesi
7-11 mesi	2 dosi distanziate di almeno 1 mese	1 dose a 12-15 mesi
12-23 mesi	2 dosi distanziate di almeno 2 mesi	Nessuna
≥ 2 anni, adolescenti e adulti	1 dose	Nessuna

Qualora sia necessario, ad esempio per assicurare rapidamente una protezione efficace, l'intervallo tra le dosi somministrate nell'ambito del ciclo primario del PCV, nei soggetti di età <12 mesi può essere ridotto sino ad un minimo di 4 settimane. Nei soggetti di età compresa tra 12-23 mesi l'intervallo minimo tra le 2 dosi del ciclo primario coincide con quello raccomandato (2 mesi). (Red book 2018-2021, 31st edition).

Alcuni studi effettuati in pazienti con fattori di rischio dimostrano che il PCV produce una migliore risposta immunitaria rispetto al PS23⁶⁻¹⁶. In particolare, la somministrazione del PCV seguita da una dose del PS23 è in grado di garantire una valida risposta immune mentre, se il PS23 è somministrato per primo, è stato osservato un certo grado di iporesponsività associato ad una deplezione delle cellule memoria¹⁷.

A livello internazionale non vi sono indicazioni omogenee in merito all'intervallo tra PCV e PS23. Le raccomandazioni ACIP prevedono un intervallo di almeno un anno per gli adulti immunocompetenti di età ≥ 65 anni e di almeno 8 settimane per i soggetti a rischio di tutte le età¹⁸. Per questi ultimi, ACIP ha privilegiato un intervallo ridotto al fine di immunizzare precocemente verso i sierotipi esclusivi del PS23. In Europa le linee guida della STIKO non sono dello stesso avviso e sottolineano che, per i soggetti a rischio, l'intervallo migliore dal punto di vista immunologico è quello di 6-12 mesi¹⁹. Alcuni studi infatti hanno concluso che un intervallo di almeno 6 mesi tra PCV e PS23 risulta associato ad una migliore risposta immunitaria rispetto all'intervallo di 8 settimane¹⁷.

Non sono al momento disponibili evidenze conclusive circa l'intervallo ottimale tra PCV e PS23. Tuttavia non è possibile ignorare che la vaccinazione con PS23, effettuata dopo 8 settimane con l'obiettivo di immunizzare precocemente verso i sierotipi non contenuti nel PCV, potrebbe in realtà seriamente compromettere la risposta immunitaria, così da produrre un risultato opposto a quello desiderato.

In base a tali considerazioni, nei soggetti a rischio a partire dai 2 anni di età, si raccomanda la somministrazione sequenziale di PCV e PS23 distanziati di almeno 6 mesi. Il vaccino PS23 può essere somministrato solo a partire dai 2 anni di età poiché, com'è noto, al di sotto di tale età vi è una scarsa risposta immunitaria agli antigeni polisaccaridici non coniugati ad una proteina carrier.

Si raccomanda una seconda dose di PS23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente dose dello stesso vaccino^{5 (PS23)} nei soggetti di età compresa tra i 19 e i 64 anni con asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia in elezione o nei soggetti con immunodepressione.

Se la prima dose di PS23 è stata somministrata dopo il compimento dei 65 anni, non è raccomandata la seconda dose di PS23.

Nel caso in cui non si rispetti un intervallo di 5 anni tra le due dosi di PS23, entrambe le dosi devono essere considerate valide e non devono essere ripetute. Non vi sono evidenze che ulteriori dosi possano produrre un beneficio aggiuntivo²⁰.

Nei soggetti che, per una qualsiasi ragione, hanno ricevuto una dose di PS23 prima dei 65 anni, si raccomanda l'esecuzione di una seconda dose dello stesso vaccino dopo il compimento dei 65 anni, e ad almeno 5 anni dalla dose precedente⁵.

Nei soggetti che hanno ricevuto in precedenza una dose del solo PS23 (situazione che nella nostra realtà si presenta ormai solo tra pazienti adulti) si raccomanda, al fine di ridurre l'iporesponsività, la somministrazione di una dose di PCV dopo almeno un anno^{5,18}.

Neisseria meningitidis

Tra i vaccini meningococcici utilizzabili nei pazienti a rischio, distinguiamo:

- vaccino quadrivalente MenA/C/W135/Y coniugato con CRM197 (registrato per la somministrazione a partire dall'età di 2 anni);
- vaccino quadrivalente MenA/C/W135/Y coniugato con Tossoido Tetanico (registrato a partire dalle 6 settimane di vita);
- vaccino sierogruppo B (4CMenB) a 4 componenti (registrato a partire dai 2 mesi di vita).
- vaccino sierogruppo B (MenB-FHbp) costituito da 2 proteine FHbp (registrato a partire dai 10 anni di età).

Tabella 3a. Schedule dei vaccini MenA/C/W135/Y coniugato con CRM197

Età	Ciclo primario
≥24 mesi, adolescenti, adulti	1 dose. In alcune categorie di soggetti (*) sono previste 2 dosi distanziate tra loro di 2 mesi

Tabella 3b. Schedule dei vaccini MenA/C/W135/Y coniugato con Tossoido Tetanico

Età	Ciclo primario
6 settimane- <6 mesi	2 dosi distanziate tra loro di 2 mesi, seguite da una dose di richiamo a 12 mesi di età e ad almeno 2 mesi dalla seconda dose
6 mesi- <12 mesi	1 dose, seguita da una dose di richiamo a 12 mesi di età e ad almeno 2 mesi di distanza dalla prima dose. In alcune categorie di soggetti (*) sono previste 2 dosi distanziate tra loro di 2 mesi
≥12 mesi, adolescenti, adulti	1 dose. In alcune categorie di soggetti (*) sono previste 2 dosi distanziate tra loro di 2 mesi

(*): asplenia, immunodeficienza e deficit dei fattori terminali del complemento, difetti dei Toll like receptors di tipo 4, difetti della properdina, emoglobinopatie)

Il vaccino contro il solo sierogruppo C (MenC) e il vaccino polisaccaridico di sierogruppo A/C/W₁₃₅/Y non sono più raccomandati nei soggetti a rischio. I soggetti precedentemente immunizzati con questi due prodotti devono essere vaccinati nuovamente con il vaccino meningococcico tetravalente coniugato indipendentemente dalle precedenti vaccinazioni.

I richiami per i soggetti che presentano **una condizione ad alto rischio** (asplenia, immunodeficienza e deficit dei fattori terminali del complemento, difetti dei Toll like receptors di tipo 4, difetti della properdina, emoglobinopatie) sono stabiliti come segue²⁰:

- i bambini vaccinati in base alla tabella suindicata prima del compimento dei 7 anni, dovrebbero ricevere un richiamo a distanza di 3 anni dal completamento del ciclo primario. I successivi richiami saranno ripetuti ogni cinque anni;
- le persone vaccinate in base alla tabella suindicata ad un'età pari o superiore ai 7 anni, gli adolescenti e gli adulti dovrebbero ricevere un richiamo 5 anni dopo l'ultima dose. I successivi richiami dovrebbero essere ripetuti ogni cinque anni.

Per le restanti categorie al momento non è stabilita la necessità di richiami.

Il vaccino contro il sierogruppo B (4CMenB) è costituito da 4 antigeni: Factor H binding protein (fHbp), Neisserial Heparin Binding Antigen (NHBA), Neisserial adhesin A (NadA), Outer Membrane Vesicles (OMV).

Il vaccino contro il sierogruppo B (MenB-FHbp) è costituito da 2 varianti della proteina di superficie FHbp.

Tabella 4a. Scheda del vaccino 4CMenB.

Gruppo di età	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Bambini di età compresa tra 2 a 5 mesi	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 15 mesi con un intervallo di almeno 6 mesi tra la serie primaria e il richiamo*
	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	
Bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo*
Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose con un intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo*
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Nei soggetti a rischio continuativo di esposizione alla malattia meningococcica deve essere tenuta in considerazione una dose di richiamo, sulla base delle raccomandazioni ufficiali
Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti			

* Le necessità e le tempistiche per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate

Per la vaccinazione dei soggetti a rischio si raccomanda l'utilizzo di 4CMenB, poiché quest'ultimo permette la chiusura del ciclo vaccinale con un numero di dosi e un intervallo di tempo inferiori, in base alle raccomandazioni ACIP (2 dosi di 4CMenB con l'intervallo di almeno 1 mese fra le dosi).

Inoltre, per il 4CMenB esistono dati di immunogenicità e sicurezza in alcune categorie di soggetti a rischio.

L'ACIP raccomanda una dose booster di vaccino contro il meningococco B in soggetti asplenic o con disfunzione splenica, anemia falciforme, deficit del complemento, in soggetti che utilizzano inibitori del complemento (Eculizumab) e nel personale di laboratorio esposto a N. meningitidis con la seguente tempistica:

una dose 1 anno dopo il ciclo primario di vaccinazione e successivamente ogni 2–3 anni se il rischio permane²³.

Il vaccino 4CMenB può essere somministrato contemporaneamente a *Haemophilus influenzae* di tipo b e a MenA/C/W135/Y coniugato con CRM197 e con MenA/C/W135/Y coniugato con Tossoide Tetanico; la co-somministrazione è possibile con PCV 7-valente coniugato, mentre non vi sono dati sulla co-somministrazione con il vaccino PCV 13-valente coniugato; tuttavia, si fa presente che dai dati provenienti dall'esperienza di vaccinazione dei nuovi nati nel Regno Unito dove sono state somministrate più di 3 milioni di dosi di 4cMenB tra il 1° settembre 2015 e il 31 maggio 2017, in co-somministrazione anche con il PCV13, non sono emerse problematiche di sicurezza (Bryan P *et al. Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2:395–403; 2. Bettinger JA. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2:380–381).

Haemophilus influenzae

Il vaccino *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) è raccomandato per i soggetti di tutte le età appartenenti alle categorie a rischio di malattia invasiva.

Nel primo anno di vita si applica l'usuale calendario di vaccinazione.

In tutti i bambini a rischio di età inferiore ai 2 anni, il ciclo primario del vaccino Hib coniugato deve essere completato, qualora manchino delle dosi. I bambini di età superiore ai 2 anni di età, gli adolescenti e gli adulti, indipendentemente dal loro stato vaccinale, devono ricevere una singola dose di vaccino coniugato Hib²¹.

Qualora sia necessario, ad esempio per assicurare rapidamente una protezione efficace, l'intervallo tra le dosi somministrate del vaccino *Haemophilus b* può essere ridotto sino ad un minimo di 4 settimane.

Acquisizione consenso informato

Per quanto riguarda le modalità di acquisizione del consenso informato alle suindicate vaccinazioni, occorre attenersi a quanto previsto dal Piano Piemontese di Promozione delle Vaccinazioni. In particolare, come afferma testualmente il Piano, "si raccomanda di acquisire il consenso anche solo verbale all'atto vaccinale, assicurandosi della piena comprensione delle informazioni necessarie, da parte del candidato alla vaccinazione o del genitore/tutore e dichiarando la massima disponibilità ad eventuali approfondimenti.

E' invece fortemente raccomandabile in caso di rifiuto di una o più vaccinazioni la sottoscrizione da parte del candidato o del genitore/tutore di una dichiarazione di rifiuto informato".

SCHEDULA VACCINALE PRIMARIA DEI VACCINI RACCOMANDATI NEI SOGGETTI A RISCHIO DI ETA' PARI O SUPERIORE A 24 MESI

Fatta salva la discrezionalità del medico vaccinatore nell'adattare la schedula vaccinale alla situazione del singolo paziente, si riporta la schedula vaccinale primaria suggerita per l'immunizzazione dei soggetti con le seguenti caratteristiche:

- mai vaccinati in precedenza con PCV, Meningococco e Hib;
- età \geq 24 mesi, adolescenti e adulti;
- condizione patologica per cui sono raccomandate le vaccinazioni contro tutti e tre i batteri capsulati responsabili di MIB.

Vaccino	PCV (*) + Hib	MenACW ₁₃₅ Y coniugato	MenB	MenACW ₁₃₅ Y coniugato 2 ^a dose (solo per asplenia, immunodeficienza, deficit fattori terminali del complemento, difetti dei Toll like receptors di tipo 4, difetti della properidina emoglobinopatie)	MenB	PS23
Tempo intercorso dal 1° appuntamento	0	14 giorni	1 mese	2 mesi e mezzo	3 mesi	6 mesi
Distanza minima ottimale dalla dose precedente dello stesso tipo di vaccino	-	-	-	2 mesi	1-2 mesi* *	6 mesi

(*): per bambini di età compresa tra 24-71 mesi effettuare 2 dosi di PCV distanziate di almeno 2 mesi (come specificato in tabella 2).

(**): in base all'età del soggetto come indicato in RCP (vedi tab.4)

In caso di splenectomia di elezione il PCV dovrebbe essere somministrato 2 settimane prima dell'intervento. Per quanto riguarda la splenectomia d'urgenza, studi effettuati con il PS23 indicano che i livelli anticorpali post vaccinali contro lo pneumococco non differiscono significativamente da quelli dei soggetti non splenectomizzati sia che il vaccino venga somministrato immediatamente dopo l'intervento sia che venga somministrato a 14 giorni di distanza. Tuttavia la somministrazione a distanza di 14 giorni produce una migliore risposta anticorpale di tipo funzionale. Non ci sono dati relativi al PCV ma diverse fonti ritengono maggiormente appropriato l'applicazione di tale intervallo²².

Riferimenti bibliografici

- 1) European Medicine Agency. EMEA/H/C/000791 RCP Soliris (Eculizumab). http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf
- 2) Cochlear implants & Meningitis Vaccination. Questions & Answers for Health Care professionals. Centers for Disease Control and Prevention. April 8, 2014. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening-cochlear/dis-cochlear-faq-hcp.htm>.
- 3) Prevention of Pneumococcal Disease among Infants and Children - Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Dec 10, 2010 / 59(RR11); 1-18.
- 4) Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR June 28, 2013 / 62(25); 521-524.
- 5) Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Oct 12, 2012 / 61(40); 816-819.
- 6) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines 6th Edition. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2013.
- 7) De Roux A, Schmöle-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.
- 8) Goldblatt D, Southern J, Andrews N et al. The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23-valent polysaccharide vaccine in adults aged 50-80 years. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1318-25.
- 9) Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehewet S, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. Hum Vaccin 2009; 5.
- 10) Ridda I, MacIntyre CR, Linley R et al. Immunological response to pneumococcal vaccine in frail older people. Vaccine 2009; 27:1628-36
- 11) Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Enhanced antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine after prior immunization with conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected adults. Vaccine. 2000; 19:886–894.
- 12) Feikin DR, Elie CM, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. Vaccine. 2001;20:545–553.
- 13) Jackson LA, Neuzil KM, Nahm MH, et al. Immunogenicity of varying dosages of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccine 2007; 25:4029–4037.
- 14) Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. J Infect Dis. 1996; 173:256– 258.
- 15) Mikoluc B, Kayhty H, Bernatowska E, Motkowski R. Immune response to the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in 30 asplenic children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Oct; 27 (10):923-8.
- 16) Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. Clin Infect Dis. 2011; 52:736-42.
- 17) Clutterbuck EA, Lazarus R, Ly-Mee Y et al. Pneumococcal Conjugate and Plain Polysaccharide Vaccines Have Divergent Effects on Antigen-Specific B Cells. The Journal of Infectious Diseases 2012; 205:1408–16.
- 18) Intervals between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Sep 4, 2015 / 64(34); 944-947.
- 19) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut 2020/2021. Epidemiologisches Bulletin Nr.34/2020, 20 August 2020.
- 20) Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015.
- 21) Public Health England. Immunisation against infectious disease – The Green Book. Chapter 7. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. Last updated: 2 September 2014.
- 22) Davies JM¹, Lewis MP, Wimperis J et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. Br J Haematol. 2011; 155:308-17.
- 23) Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020 Sarah A. Mbaeyi et al. MMWR / September 25, 2020 / Vol. 69 / No. 9.