

Erişkinlerde Pnömonokok Bağışıklaması *Pneumococcal Immunization in Adults*

Özet

Pnömonokoklar primer olarak insan da hastalık yaparlar. Kaynak genellikle asemptomatik taşıyıcıların nazofarenksleridir. Pnömonokokların yaptığı klinik tablolar üst solunum yolu enfeksiyonlarından pnömoni, bakteriyemi ve menenjitte kadar değişkenlik gösterir. Toplumdan edinilmiş pnömoniler de en sık bakteriyel etken pnömonokoklardır. Pnömoni ve invazif pnömonokokal hastalık tüm dünyada özellikle beş yaş altı çocuklar, 65 yaş üstü erişkinler ve risk grubunda tanımlanan kişiler de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Surveyans verilerinin ortaya koyduğu antibiyotik direnci özellikle penisilin grubu antibiyotiklere karşı %50 ye varan direnç artışı göz önüne alındığında koruyuculuk önem kazanmaktadır. Bağışıklama en etkin koruyucu araçtır ve bugün erişkinlerde kullanımı onaylanmış olmak üzere iki tip aşı vardır: konjüge pnömonokok aşısı ve polisakkarid pnömonokok aşısı. Bu derlemede erişkin popülasyonunda güncel pnömonokok bağışıklama önerileri irdelenmeye çalışılmıştır.

Abstract

Pneumococcus are pathogenic primarily for humans. Source is usually nasopharynx of asymptomatic carriers. The major clinical syndromes of pneumococcal disease change from mild upper airway infections to pneumonia, bacteremia, and meningitis. The most common bacterial pathogen isolated in community-acquired pneumonia is pneumococcus. Pneumonia and invasive pneumococcal disease are one of the major mortality and morbidity reason in all over the World, especially in children under 5 years old, elderly and people in risk group. Surveillance data show that antibiotic resistance increasing especially toward penicillin group antibiotics which is about %50; so prevention is getting more important. Vaccination is the most important tool in prevention and today two types of vaccine are approved to be used in adults: Conjugated pneumococcal vaccine and polysaccharide pneumococcal vaccine. In this paper, current recommendations regarding pneumococcal vaccination in adult population are reviewed

Giriş

Erişkin bağışıklaması son yıllarda gittikçe dikkat çekmeye ve koruyucu hekimlikte önemli bir yer edinmeye başlamıştır. Toplumun yaşlanması ile beraber kronik hastalık yükünün ve multimorbiditenin artması dolayısıyla ile sık görülen enfeksiyonlara duyarlı popülasyondaki artış, çocukluk çağındaki aşı şemasının tamamlanmamış olması veya yeni aşuların üretilmesi nedeni ile önceden olmayan koruyucu aşuların gündeme gelmesi, çocukluk çağındaki yapılan aşuların koruyuculuğunun yaşla beraber azalması veya yok olması nedeni ile rapellerin gerekmesi, global hareketlilikteki yoğunluk başlıca nedenleridir. Bugün erişkin aşı önerileri gelişmeler doğrultusunda düzenli olarak revize edilmektedir. Pnömonokok aşuları da önerilen erişkin aşuları arasında yer almakta ve riskli erişkin popülasyonda ve 65 yaş üzerindeki herkese önerilmektedir. (1,2).

Doç. Dr. Hülya AKAN
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile hekimliği AD

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:
Yeditepe Üniversitesi - 26 Ağustos
Yerleşimi, İnönü Mah. Kayışdağı
Cad., 34755 Ataşehir / İstanbul

Tel/phone: +90 216 467 88 60
E-mail: hakan@yeditepe.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Streptokokkus pnömonia,
pnömoni, invazif
pnömonokokal hastalık,
pnömonokok aşuları

Keywords:

Streptococcus pneumoniae,
pneumonia, invasive
pneumococcal disease,
pneumococcal vaccines

Geliş Tarihi - Received
01/11/2016
Kabul Tarihi - Accepted
08/11/2016

Streptokokus pnömonia veya sıkça kullanılan adı ile pnömokok gram pozitif, fakültatif anaerobik, kapsüllü bir bakteridir. Kapsülsüz alt tipleri mevcuttur ama insan da hastalığa neden olmaz. Kapsül yapısına göre tanımlanmış 90 dan fazla serolojik tipi mevcuttur. 3, 4 Tüm serotipler hastalık yükü açısından aynı öneme sahip değildir. En fazla enfeksiyon yapan 10 serotipin tüm dünyadaki pnömokokal enfeksiyonların %68 inden sorumlu olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda en fazla enfeksiyon yapan tipleri 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 tür.4,5 Ülkemizde de pnömokok epidemiyolojisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur ve antibiyotik direnci surveyans kapsamının da takip edilmektedir (6).

Pnömokoklar primer olarak insan da hastalık yaparlar. Kaynak genellikle asemptomatik taşıyıcıların nazofarenksleridir. Pnömokoklar sağlıklı kişilerin solunum yollarından % 5 – 90 oranında izole edilir. Çocuğu olmayan erişkinler de bu oran daha düşük olup %5-10 civarındadır. Hasta veya sağlıklı kişilerden direkt olarak sekresyon veya damlacık yolu ile yayılır. Kendi kendine inokulasyon yoluyla bulaşarak da hastalık yapabilir (4).

Pnömokokların yaptığı klinik tablolar hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarından (ÜSYE) pnömoni, bakteriyemi ve menenjitte kadar değişkenlik gösterir. ÜSYE hastalık yükü açısından daha az önem arzeder. Pnömoni başta olmak üzere diğer klinik tablolar tüm dünyada özellikle beş yaş altı çocuklar, 65 yaş üstü erişkinler ve risk grubunda tanımlanan kişiler de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Toplumdan edinilmiş alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık bakteriyel etkenidir (7,8). Ülkemizde 2000 yılı ulusal hastalık yükü araştırmasına göre alt solunum yolları enfeksiyonları en sık ölüm nedenleri arasında ve hastalık yükü açısından beşinci sıradadır ve olguların %27sinde etkenin pnömokok olduğu tahmin edilmiştir (9). Aynı zamanda grip ve respiratuar syncytial virüs birlikteliği de gösterilmiştir ve tablo daha ağır seyredir (10). Erişkinler de toplum kökenli pnömokokal pnömoni olgularının %25-30 unda bakteriyemi de mevcuttur (8). Bakteriyemi ile birlikte olduğu zaman invazif pnömokokal hastalık (İPH) olarak adlandırılır. Pnömoni, ampiyem, perikardit akciğer absesi ile komplike olabilir. Vaka-ölüm sıklığı % 5- 7 civarındadır ve yaşlılar da bu oran daha yüksek olabilir. Bakteriyemi tek başına olabilir ve yaşlılarda mortalite %60 a kadar yüksek oranlara çıkabilir. Pnömokokal menenjitte ise ölüm oranları erişkinler de %22 civarındadır ve yaşayanlar arasında sık nörolojik sekel görülür (4).

Bu veriler pnömokokun ciddi bir hastalık yükü oluşturduğunu göstermektedir. Surveyans verilerinin ortaya koyduğu antibiyotik direncinde özellikle penisilin grubu antibiyotiklere karşı %50 ye varan direnç artışı göz önüne alındığında koruyuculuk önem kazanmaktadır (5,11).

Pnömokok Aşısı

İki tip pnömokok aşısı mevcuttur: Konjüge Pnömomok Aşısı (KPA13) ve Polisakkarid Pnömomok aşısı (PPS23). Pnömomok aşısı ile bağışıklama da temel amaç invazif hastalığın ve buna bağlı mortalite ve morbiditelerin önlenmesidir (12).

Genel olarak konjüge aşı çocuk aşısı ve polisakkarit aşı

ise erişkin tip pnömokok aşısı olarak bilinmektedir. Son yıllar da yapılan çalışmalar, erişkinler de her iki aşının belli aralıklarla yapılmasının daha etkin koruyuculuk sağlayabileceği yönünde olup erişkin aşı şemalarının da her iki aşı yerini almıştır. Bu bölüm de kısaca aşılarda özelliklerine değinilecektir.

• Polisakkarid Pnömomok Aşısı (PPSA23): 1980 li yıllardan beri kullanımda olup bugün yaygın olarak kullanılan aşı 23 farklı serotip içermektedir (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Diğer polisakkarit aşılarda olduğu gibi T hücre bağımlı yanıt oluşturmadıkları için rapel dozları pekiştirme yanıtına yol açmaz (1).

23 değerlikli aşı her bir antijeninden 25 mikrogram içermektedir. Aşı sonrası iki üç hafta içinde sağlıklı erişkinlerin %80 den fazlasında koruyucu antikorlar gelişir. Yaşlılarda ve risk grubunda tanımlanan kronik hastalığı olan veya bağışıklık yetmezliği olanlarda aşı yanıtı daha düşüktür. İki yaşın altındakilerde yanıt düşüktür ve önerilmez. Antikori düzeyleri sağlıklı erişkinler de en az beş yıl yüksek olarak devam eder. Aşının İPH dan koruyuculuğu % 60-70 civarındadır (12). Taşıyıcılığı önlemez ve otit medya ya karşı koruyuculuğu yoktur. Pnömomoksal pnömoniyeye karşı koruyuculuğu ise tartışmalıdır ve pnömoni aşısı olarak lanse edilmemelidir (3,12,13).

• Konjüge Pnömomok Aşısı (KPA13): Konjüge aşılarda polisakkarit aşılara göre görece olarak yenidir. İlk üretilen aşı olan yedi değerlikli aşı bugün yerini on üç değerlikli KPA-13 e bırakmıştır. Ülkemizde 2007 de rutin çocuk aşı takvimine girmiş ve 2011 yılından beri de KPA13 olarak uygulanmaktadır; aynı yıl FDA tarafından 50 yaş üstü kişiler de kullanımı onaylanmıştır (3,12).

Tablo 1. 65 yaş altı erişkinler de pnömokok aşılarda uygulama endikasyonları (1,2).

- Kronik pulmoner hastalık (astım dışında)
- Kronik kardiyovasküler hastalık
- Diabetes mellitus
- Kronik karaciğer hastalığı veya nefrotik sendrom,
- Fonksiyonel veya anatomik aspleni *
- Kohlear implantlar*
- BOS kaçıkları
- HIV tanısı alan hasta,
- Bakım evinde kalan kişiler
- Lösemi, Hodgkin hastalığı, multiple myelom gibi hematolojik hastalıklar,
- Yaygın malinite
- İmmünespresif hastalıklar
- Uzun süreli immün supresif tedavi
- Solid organ nakli,
- Sigara içenler.

*Elektif splenektomi planlandı ise cerrahiden en az iki hafta öncesinde aşılmalıdır.

Aşının içeriğinde difteri toksinine (CRM197) bağlı on üç (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F, 23F) serotip bulunur. 0,5 ml dozun 12 serotip için 2,2 mikrogram ve serotip 6B için 4,4 mcg polisakkarit içerir.

KPA'nın iki yaş altı çocuklarda aşı içeriğindeki serotiplere karşı yeterli düzeyde antipodi gelişimini sağladığı ve taşıyıcılık, AOM, pnömoni ve İPH sıklığını ve pnömoniyeye bağlı hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir. 14-16 Aynı zaman da indirekt olarak viral enfeksiyonlara koenfekte olan pnömokok olgularında da azalma olduğuna dair bulgular mevcuttur (17).

Erişkinler de klinik etkinliği ile ilgili klinik çalışmalar görece yenidir. Erişkinler de PPS23'e göre daha fazla bağışıklık yanıtı sağladığı gösterilmiştir. 18,19 2008-2013 yılları arasında 84.496 65 yaş üstü kişinin izlendiği plasebo kontrollü CAPiTA çalışmasında aşının tek başına etkinliği aşı tipi ile uyumlu İPH da %75, toplumdan edinilmiş pnömoni de %45.6 ve non-invasif pnömokokakal pnömoni de %45.0 olarak saptanmış ve yan etkisinin yok denecek kadar nadir olduğu gösterilmiştir (20).

Güncel aşı önerilerinde her iki aşının erişkinlere belli aralıklarla yapılması önerilmektedir. İki aşının ardışık uygulanmasının etkinliğe ile ilgili çalışmalar genellikle immunojenite çalışmalarındadır. Bu çalışmalar da KPA 23 sonrası uygulanan PPS23 ün aşılarda içeriğindeki antijenlere karşı daha yüksek antipodi sağladığı gösterilmiştir (21-23).

Aşı Uygulaması

Pnömokok aşılı 65 yaş üstü herkese ve risk grubunda bulunan erişkinlere önerilmektedir. 65 yaş altı erişkinler de rutin aşılama öneri yoktur. Kronik hastalığı olanlar, bağışıklığı baskılanmış ve splenektomi, koklear implant gibi diğer belirlenmiş risk gruplarında hastalık daha invazif seyrettiğinden ve mortalite daha yüksek olduğundan aşı önerilir (24-28). (Tablo 1).

İki aşı arasındaki doz aralıkları önerileri 2014 yılı itibarı ile revize edilmiştir.29 (Tablo 2) Yüksek risk grubu dışındaki kiler de en az bir yıl aralıklı yapılmasının koruyuculuk açısından daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

65 yaş üstündeki kişiler daha önce hiç aşılanmadı ise önce KPA13 ve en az bir yıl veya daha fazla ara olmak kaydı ile bir doz PPS23 önerilmektedir. 65 yaş üstündeki kişiler daha önce PPS23 ile aşılandıysa bir kez KPA13 önerilmektedir. 65 yaş üstündeki kişiler daha önce KPA23 ile aşılandıysa bir kez PPS23 önerilmektedir. Eğer ikinci bir doz PPS23 gerekli ise son yapılan PPS23 ten en az beş yıl sonra tekrarlanmalıdır.28,29 Riskli gruplarda önerilen en kısa aşı aralıkları değişkenlik gösterebilmektedir. (Tablo 2)

Her iki aşı da 0,5 ml intramüsküler olarak uygulanır ve erişkinlerde güvenli aşılardır. Tek kontra-endikasyonları daha önce yapılan aşının herhangi bir bileşenine karşı anafilaktik reaksiyon gelişmesidir. Yan etkileri lokal etkilerle sınırlıdır. Aşı yerinde kızarıklık, ödem, ağrı sık görülür. Ateş, kas

Tablo 2. Risk durumlarına göre pnömokok aşılı arasındaki olması gereken süre (1,2, 29).

Risk durumu	Önce konjuge aşı yapıldıysa polisakkarit aşı için gereken süre		Önce polisakkarit aşı yapıldıysa konjuge aşı için gereken süre	
	19-64 yaş	65 yaş ve üstü	19-64 yaş	65 yaş ve üstü
Riskli durum yok	Veri yok	≥ 1 yıl	Veri yok	≥ 1 yıl
- Kronik kalp hastalığı -Kronik akciğer hastalığı -Diabetes mellitus -Alkolizm -Kronik karaciğer hastalığı -Siroz -Sigara içiciliği	Veri yok	≥ 1 yıl	Veri yok	≥ 1 yıl
-BOS kaçağı -Kohlear implant	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
-Fonksiyonel yada anatomik spleni	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
-Konjenital yada kazanılmış immünyetmezlik -HIV enfeksiyonu -Kronik böbrek yetmezliği -Nefrotik sendrom -Lösemi -Lenfoma -Hodgkin hastalığı -Multipl myelom -Yaygın malinite -Solit organ transplantasyonu -İmmünsüpresif tedavi	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl

ağrısı gibi sistemik yan etkiler nadirdir.1 Hamilelerde PPS23 yat etkileri hakkında yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle eğer risk grubunda bir kişi hamile kalmayı planlıyorsa pnömokok aşılması hamilelikten önce planlanmalıdır (2).

Kaynaklar

1. Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu. Erişkin Bağışıklama Rehberi. Ed. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği. Gümat matbaacılık, İstanbul Mayıs 2016: s.28-30.
2. Centers For Disease control and Prevention (CDC). Pneumococcal Vaccination: Information for Health Care Providers. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/pneumo/hcp/index.html> 19.09.2016 tarihinde erişildi.
3. Hacımustafoğlu M. Pnökokok Aşuları. Aşı Kitabı. Editörler Badur S, Bakır M. 1. Baskı. 2012 Akademi Uluslararası Yayıncılık sanayi ve tic. Ltd Şti.; İstanbul. s:253-270.
4. Centers For Disease control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html> 19.09.2016 tarihinde erişildi.
5. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freeman Hance L, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*, 2010, 7: pii: e1000348.
6. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2013 Yılı Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara, <http://uamdss.thsk.gov.tr> 19.09.2016 tarihinde erişildi.
7. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: Implications for management guidelines. *Thorax*. 2001;56:296-301. doi: 10.1136/thorax.56.4.296.
8. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: Causative pathogens and resistance patterns. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2002;36:20s-27s. doi: 10.1183/09031936.02.00702002.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hfzıssihha Merkezi Başkanlığı Hfzıssihha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi . Ulusal hastalık yükü ve maliyet-etkililik projesi. Aralık 2004. Hastalık yükü final rapor . Aralık 2004. s:43 http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf 24.09.2016 tarihinde ulaşıldı
10. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118:285-291.
11. Guillamet CV, Vazquez R, Noe J, Micek ST, Kollef MH. A cohort study of bacteremic pneumonia: The importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4708. doi: 10.1097/MD.0000000000004708.
12. World Health Organisation. Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012. <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1> 20.09.2016 da erişildi
13. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk--A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 13;11(1):e0146338. doi: 10.1371/journal.pone.0146338. eCollection 2016.
14. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines. *Characteristics, development, and clinical trials Hum Vaccin Immunother*. 2013 Dec 1; 9(12): 2505-2523. doi: 10.4161/hv.26109
15. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in USA: a time series analysis. *Lancet* 2007;369:1179
16. Fireman B, Black SB, Shinefield Hr, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatric Infect Dis J* 2003, 22:10
17. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist group. A role for streptococcus pneumonia in virüs associated pneumonia. *Nat Med* 2004;10:811
18. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, 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
19. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, 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;31:3577-3584
20. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M., Webber C., Patterson S., Gault S., et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015;372:1114-1125. doi: 10.1056/NEJMoa1408544. CAPITA
21. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, Pauksens K, Greenberg RN, Jones TR, 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;31:3585-3593
22. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J et al. 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.
23. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU 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
24. Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi R, Odashima K, Kurashima K, Morita S, et al. Risk factors for the severity and mortality of pneumococcal pneumonia: Importance of premorbid patients' performance status. *J Infect Chemother*. 2016 Oct;22(10):685-91. doi: 10.1016/j.jiac.2016.07.008.
25. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus FW. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk--A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 13;11(1):e0146338. doi: 10.1371/journal.pone.0146338. eCollection 2016.
26. La Torre G, Mannocci A, Colamesta V, D'Egidio V, Sestili C, Spadea A. Influenza and Pneumococcal Vaccination in Hematological Malignancies: a Systematic Review of Efficacy, Effectiveness, and Safety. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Sep 1;8(1):e2016044. doi: 10.4084/MJHID.2016.044. eCollection 2016.
27. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, Eurich DT. Asplenic patients and invasive pneumococcal disease-how bad is it these days? *Int J Infect Dis*. 2016 Aug 30;51:27-30. doi: 10.1016/j.ijid.2016.08.022. [Epub ahead of print]
28. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Use of PCV-13 and PPSV-23 vaccine among adults aged 65 and older: recommendations of the ACIP (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6337a4.htm>). *MMWR*. 2014;63(37):822-5.
29. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almdares O, Moore MR, MD, Whitney CG et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:944-7.