

RAZIONALE

L'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Roma, sulla base dell'Articolo 4 (Dovere di collaborazione con autorità ed enti sanitari) e dell'Articolo 10 (Uso inappropriato, abuso e uso non terapeutico dei medicinali), è deontologicamente in prima linea nel contrasto all'antibiotico-resistenza sia in termini operativi che strategici.

Il problema della resistenza agli antibiotici è ad oggi uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale con importanti implicazioni sia dal punto di vista clinico che in termini di ricaduta economica. Per contrastare questo fenomeno l'OMS ha evidenziato, tra i 5 obiettivi strategici, quello di "migliorare la prevenzione e il controllo delle infezioni".

Il "**Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025**" pone le strategie di contrasto più efficaci, la prevenzione ed in particolare le vaccinazioni. I vaccini, infatti, proteggendo dalle infezioni batteriche e riducendone l'incidenza, limitano il consumo di antibiotici e, in definitiva, anche l'insorgenza e la diffusione di ceppi resistenti.

Anche il **Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-25** evidenzia che: "I vaccini possono contribuire a contrastare il fenomeno dell'ABR, che rappresenta l'aspetto principale e di maggiore criticità dell'antimicrobico-resistenza (AMR), in vari modi: in maniera diretta, utilizzando vaccini in grado di prevenire le infezioni batteriche e, quindi, di limitare l'uso di antibiotici (come nel caso dello pneumococco), ma anche attraverso i vaccini diretti contro i virus (come il vaccino anti influenzale), grazie a una diminuzione delle prescrizioni inappropriate o ad una riduzione delle infezioni batteriche che si sovrappongono a quelle virali, richiedendo un trattamento antibiotico (effetto indiretto). Per tale motivo, è importante che i vaccini vengano visti anche nell'ottica di contrasto alle infezioni correlate all'assistenza e all'antibiotico-resistenza e quindi, al momento della loro immissione in commercio, è necessario formulare raccomandazioni tempestive sul loro utilizzo, anche sulla base di considerazioni ed evidenze in termini di sanità pubblica.

Recentemente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato la lista aggiornata dei principali batteri antibiotico-resistenti a livello globale. Tra i patogeni a media priorità della lista è annoverato lo *Streptococcus pneumoniae*, responsabile di patologie invasive ed invalidanti come meningiti e sepsi e di un carico cospicuo di malattie non invasive, come polmoniti ed OMA:

<https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/europa-e-mondo/2024-05-17/antibiotico-resistenza-l-oms-aggiorna-l-elenco-batteri-pericolosi-114143.php?cmpid=nlqf&uuid=AF86iYeB>

La problematica dell'AMR è particolarmente rilevante nel Lazio come in Puglia ed in Campania, come segnalato dal report L'uso degli antibiotici in Italia | Agenzia Italiana del Farmaco (aifa.gov.it), con un consumo superiore alla media Italia sia in termini di quantità che di costo.

Vaccini attualmente disponibili che rappresentano un'arma efficace contro infezioni MDR di rilievo epidemiologico sono quelli **anti-pneumococcici**.

Per tali motivazioni l'Ordine ha organizzato un expert meeting di approfondimento

**“ETICA E DEONTOLOGIA DELLE VACCINAZIONI: FOCUS SULLO PNEUMOCOCCO
IN PEDIATRIA”**

PANEL DI ESPERTI:

Rita Carsetti (Vice-Presidente mondiale IUIS, International Union of Immunological Societies, Direttore B cell Unit Immunology Research Area Bambino Gesù Children Hospital)

Valerio Cianciulli (Avvocato presso il Foro di Roma)

Maria Corongiu (Presidente Fimmg Roma, Comitato Scientifico METIS)

Filippo Maria d’Alfonso (Direttivo Ordine dei Farmacisti di Roma, Presidente AFD)

Alberto Fedele (Direttore Dipartimento di Prevenzione Asl Lecce)

Giuseppe Guaglianone (Vicepresidente Ordine dei Farmacisti di Roma, Direttore Area Coordinata del Farmaco Asl Roma4)

Teresa Mazzone (Consigliere SIP Lazio e Presidente SISPE)

Rocco Russo (Pediatra Unità Operativa Materno Infantile Asl Benevento, Board “Calendario per la vita”)

Antonietta Spadea (Direttore UOC Vaccinazioni e Direttore UOC Accoglienza Tutela e Promozione della Salute D14 Asl Roma1, Gruppo di Lavoro SItI Vaccini e Politiche Vaccinali)

Pasquale Stefanizzi (Docente a contratto Cattedra di Igiene Università di Bari Aldo Moro)

Silvio Tafuri (Ordinario di Igiene generale e applicata Università degli Studi di Bari Aldo Moro)

Ugo Trama (Responsabile della U.O.D. “Politica del Farmaco e Dispositivi” presso la Direzione Generale per la tutela della Salute e il Coordinamento del sistema sanitario regionale Campania)

Lorenzo Menozzi (Specialista in Medicina Legale)

“ETICA E DEONTOLOGIA DELLE VACCINAZIONI: FOCUS SULLO PNEUMOCOCCO IN PEDIATRIA”

DOCUMENTO

L'antibiotico-resistenza è stata individuata dall'OMS come una sfida che, nei prossimi anni, attanaglierà la sanità pubblica, tanto da prevedere che nel 2050 si morirà più di infezioni da patogeni antibioticoresistenti che di tumori. L'European Center for Disease Prevention and Control, che svolge attività di sorveglianza in Europa su questo tema, ha rilevato una percentuale di antibioticoresistenza degli isolati di *S. pneumoniae* nelle forme invasive pari al 43.9% nel 2022, in crescita rispetto al 2018. In Italia nel periodo 2017-2021 la percentuale di isolati di *S.pneumoniae* resistenti ai macrolidi risulta del 18,3% ed alle penicilline del 16,3%, come da report di Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2023 (2021 data).

In Italia, lo pneumococco è la prima causa di malattia batterica invasiva con due picchi (over 65 e bambini tra 0 e 4 anni); inoltre, il batterio, in forma di colonizzazione, ed è presente nel nasofaringe del 27% dei bambini tra 4 e 9 anni, che risultano pertanto i principali portatori (1); circolando, lo pneumococco rischia di arrivare a provocare danni nei soggetti più a rischio per età e patologia. Lo studio condotto nel Lazio dalla medicina generale sul carriage pneumococcico in adulti di età superiore a 50 anni ha rilevato un'alta prevalenza di portatori di *S.pneumoniae* negli adulti con comorbidità, specialmente tra gli adulti affetti da malattie polmonari croniche.

I vaccini anti-pneumococcici coniugati (PCV) proteggono dall'acquisizione della colonizzazione nasofaringea, e questa protezione è la chiave per ridurre la trasmissione di pneumococchi e, quindi, per la protezione indiretta dalla malattia da pneumococco in soggetti non vaccinati. Il soggetto vaccinato, infatti, ha meno probabilità di essere carrier.

La vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica è pertanto un presidio di sanità pubblica, avendo impatto sul carriage, quindi sulla circolazione, di ceppi anche antibioticoresistenti; sia sul burden di patologie che sull'antibiotico-resistenza, ha un impatto tanto maggiore quanto maggiore è il numero di sierotipi presenti nel vaccino, causa di malattia.(2)(3)(4)

Non bisogna però fossilizzarsi sui soli casi risultanti dalla notifica di IPD (Invasive Pneumococcal Disease) che risente di diversi limiti, poichè i sistemi di sorveglianza hanno sensibilità diverse nelle varie regioni, dipendenti anche dalla disponibilità effettiva di laboratori con possibilità di diagnosi molecolare e tipizzazione che differisce molto da una regione all'altra. Il quadro epidemiologico, pertanto, è minato da problemi di sottotifica, sottodiagnosi e sottotipizzazione.

Ad esempio, nel report ISS 2020-2021 si rileva una caduta dei casi segnalati che può essere attribuita soprattutto alle difficoltà del sistema diagnostico che, a causa della pandemia, ha allentato la sua capacità di cercare lo pneumococco, più che essere dovuta ad una ipotesi di diminuzione di casi che, anzi, sono stati favoriti dal COVID (16). La capacità diagnostica in Italia, in particolare nel periodo della pandemia, è stata focalizzata completamente sull'infezione da SARS-CoV-2.

Uno studio spagnolo pubblicato su International Journal of Infectious Diseases ha, infatti, evidenziato come lo pneumococco sia stato molto frequentemente causa di complicanza delle polmoniti da COVID-19.(5) Oltre al COVID-19, è noto che infezioni da virus influenzale e da virus respiratorio sinciziale aprono le porte a pneumococco, quindi predispongono a questa infezione batterica, al punto che la stagionalità di questo batterio coincide con quella dei suddetti patogeni respiratori.(6)(7)(8)

Il burden maggiore della patologia pneumococcica è rappresentato dalle polmoniti e dalle otiti con un range dal 22 al 54% overall ascrivibile a *S. pneumoniae*. (9)(10)(11)(21)

Per ridurre ulteriormente il burden delle malattie pneumococciche, la ricerca si è concentrata su vaccini coniugati a più ampia copertura sierotipica, che hanno anche la potenzialità di limitare la colonizzazione diminuendo così l'antibioticoresistenza, come dimostrato dalle esperienze relative all'utilizzo di PCV13. I sierotipi aggiunti negli ultimi vaccini hanno caratteristiche importanti, come la resistenza agli antibiotici, l'associazione con meningite, tassi di mortalità più elevati, potenziale invasivo e associazione con focolai.(3)

Un lavoro pubblicato su *Journal of Medical Economics* ha ben evidenziato il vantaggio della massima copertura sierotipica oggi rappresentata dal vaccino pneumococcico 20 valente ed in particolare sui 7 sierotipi aggiuntivi: la strategia di catch up di rivaccinare con PCV20 i bambini fino a 4 anni già vaccinati con PCV13 negli USA ha portato a modellizzare che così si risparmierebbero più di 720000 prescrizioni di antibiotici e si eviterebbero oltre 256000 infezioni da ceppi antibiotico resistenti.(13)

Uno studio di costo-efficacia tedesco, pubblicato a maggio 2024, ha stimato il carico di malattia sia invasiva che non invasiva, quindi polmoniti ospedalizzate, non ospedalizzate e otiti medie, oltre ai decessi, in una prospettiva di 10 anni, dovuto ai 5 sierotipi esclusivi di PCV20. L'analisi ha dimostrato che l'implementazione nella popolazione pediatrica di una schedula vaccinale di PCV20 3+1 è una strategia vantaggiosa rispetto ad approcci alternativi (PCV13 2+1 e PCV15 2+1), ossia meno costosa e più efficace, avendo il potenziale di ridurre sostanzialmente il burden clinico ed economico delle malattie pneumococciche grazie alla più ampia protezione.(14)

Sicuramente si rileva una certa dinamicità nell'epidemiologia dello pneumococco, legata all'intervento vaccinale, ma anche ad un cambiamento dell'ecologia microbica.

Rispetto a questo, quindi, la sfida di Sanità Pubblica, nell'ambito della quale è prioritario il contrasto all'antibioticoresistenza, è quella di poter disporre di vaccini a maggior valenza che consentano di combattere sempre meglio la battaglia.

Diventa, quindi, rilevante non solo per la Sanità Pubblica ma anche per la Pediatria convergere eticamente e deontologicamente sulla protezione dei bambini ai massimi livelli anche con interventi diretti di somministrazione da parte di quest'ultima.

La Pediatria si è sempre distinta per il suo impegno nell'implementazione di strategie vaccinali finalizzate alla massima tutela della salute del singolo bambino. Non sarebbe eticamente e moralmente accettabile, oggi, assistere a casi gravi e letali di IPD vaccino prevenibili come quelli che si sono verificati a causa di sierotipi PCV20 quando non ancora disponibile il vaccino 20-Valente. L'adozione della vaccinazione a massima copertura ha carattere di urgenza, soprattutto in considerazione di una stagionalità che è alle porte. Aspettare significa decidere di lasciare spazio nella popolazione pediatrica ai sierotipi oggi prevenibili.

La Regione Campania, dal momento che la vaccinazione anti-pneumococcica è LEA sia negli adulti che nei bambini indipendentemente dal regime posologico, è stata la prima Regione ad implementare la vaccinazione antipneumococcica 20-Valente nella popolazione pediatrica.

Difatti, facendo riferimento alle indicazioni AIFA del 18/04/2024, data in cui ha reso disponibile il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) del PCV20, documento ufficiale con valore legale (15), si è orientata subito verso la massima protezione dei neonati.

I dati epidemiologici, pur nella loro incompletezza, sia per i limiti già descritti e rappresentati, sia per il fatto che non è riportato lo stato vaccinale relativo ai casi di IPD (se soggetti vaccinati e con

quante dosi) hanno, comunque, evidenziato una preoccupante presenza dal 2019 al primo semestre 2023, sia tra le IPD rilevate nella popolazione generale che tra quelle nella fascia pediatrica, di sierotipi esclusivi del vaccino 20-valente: i sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B. Come esplicitato sul report ISS nel 2022, nei bambini 0-4 anni la percentuale di casi da sierotipi inclusi nel vaccino 10-valente si è attestata al 17% (5/29 casi), quelli inclusi nel 13-valente al 41% (12/29 casi), quelli inclusi nel 15-valente al 45% (13/29 casi) e quelli inclusi nel 20-valente al 59% (17/29 casi). Negli adulti >64 anni la percentuale di casi da sierotipi inclusi nei vaccini nel triennio 2020-2022 è gradualmente aumentata raggiungendo nell'ultimo anno valori del 39% (162/416 casi) per il 13-valente, 41% (170/416 casi) per il 15-valente, 66% (276/416 casi) per il 20-valente e 70% (293/416 casi) per il 23-valente. (17)

In merito ai criteri di valutazione immunologica dei vaccini antipneumococcici coniugati l'analisi della risposta immunitaria da parte degli enti regolatori è allargata alla totalità dei parametri di riferimento.

È basata sui tassi di risposta dei soggetti partecipanti in cui il correlato di protezione, pari ad un livello di IgG specifiche per sierotipo maggiore o pari a 0,35 microgrammi/mL (o valore specifico di un test equivalente), è applicabile solo a livello di popolazione e non può essere utilizzato per prevedere la protezione specifica per sierotipo contro IPD(12). Sono, inoltre, esaminate le GMC (concentrazioni geometriche medie) di IgG ed i titoli di opsonofagocitosi OPA (che esprimono la funzionalità degli anticorpi), nelle tempistiche stabilite (1 mese dopo la serie primaria e 1 mese dopo la dose di richiamo). Il criterio di non inferiorità è rispettato nel caso del primo parametro se la differenza rientra in un intervallo del 10% e nel caso del secondo parametro se il rapporto (GMR) è almeno pari a 0,5. (16)

Bisogna riconoscere che la sfida della ricerca sui vaccini coniugati è stata quella di armonizzare l'aumento del numero dei sierotipi con un margine di riduzione della risposta immunitaria tale da non compromettere l'efficacia clinica (criterio di non inferiorità).

Ciò è già avvenuto da PCV7 a PCV13; così anche da PCV13 agli ultimi vaccini anti-pneumococcici coniugati (PCV15/PCV20) ed è una sfida analoga anche per i vaccini in fase di ricerca (PCV21/PCV24).

Infatti, in assenza di un correlato di protezione per polmonite e OMA, sono stati richiesti dall'ente regolatorio, a suo tempo per PCV13, ed oggi, per gli ultimi vaccini autorizzati, degli studi di efficacia in *real world*, ossia studi di *effectiveness* (17). Ad oggi, dopo PCV7, l'unico PCV ad avere una florida letteratura su dati di *effectiveness* è PCV13, anche sul sierotipo 3.(19)(20)

Un interessante lavoro canadese, pubblicato ad inizio 2024, ha realizzato un confronto indiretto tra i titoli di opsonofagocitosi dei PCV, superando la difficoltà della non standardizzazione per i titoli OPA, attraverso i rapporti di confronto con PCV13. Ha rivelato così un profilo di immunogenicità piuttosto simile tra PCV15 e PCV20 sia nella schedula 3+1 che in quella 2+1 anche rispetto al sierotipo 3.(22)

È stato evidenziato, inoltre, il grande vantaggio per un PCV a maggiore valenza, di generare nei bambini vaccinati un capitale di cellule B di memoria per un maggior numero di sierotipi: nel caso di PCV20 per ben 20 sierotipi, con potenziale guadagno di salute nel lungo termine.(23)

È stato poi spostato il focus sulla schedula 3+1, schedula che porta ad una maggiore immunogenicità, ma che va gestita al meglio da un punto di vista organizzativo.

In merito alla schedula 3+1 del vaccino 20-valente la Regione Campania ha evidenziato che non sono previste sedute aggiuntive ma solo cosomministrazioni nel corso di sedute già previste dal Calendario

di Vaccinazione. Oggi è quanto mai centrale, in un calendario sempre più ricco, il ruolo delle cosomministrazioni ed il loro vantaggio nella compliance alle vaccinazioni: come confermato dall'OMS, dal CDC e da numerosi altri enti istituzionali internazionali la regola generale è di adottare la co-somministrazione per tutti i vaccini a meno di esplicita controindicazione sugli RCP interessati. Come evidenziato nel documento elaborato dalla Siti "Indicazioni pratiche in tema di vaccinazioni pediatriche" tante sono, sia a livello nazionale che internazionale, le esperienze positive sulla cosomministrazione di molteplici vaccini: non si sono rilevate interferenze di natura negativa sulla risposta immunitaria ed i dati di reattogenicità evidenziano come la co-somministrazione sia ben tollerata.

È altresì utile valutare pregresse esperienze di vaccinazioni pediatriche con schedula 3+1: è il caso della vaccinazione antimeningococcica B. A tal riguardo la Regione Puglia è stata un esempio virtuoso nel raggiungimento di elevate coperture, nonostante un carico di lavoro aggiuntivo sia in termini di tempistica (era richiesta una particolare farmacovigilanza degli eventi avversi) che in termini di accessi esclusivi, non essendo all'epoca consentita la co-somministrazione. Tutto ciò non ha impattato sull'accettabilità del vaccino.

D'altro canto la prevenzione vaccinale nei neonati è sempre stata ai massimi livelli anche per una malattia rara, ma con conseguenze devastanti come la malattia invasiva da meningococco B.

È stato evidenziato come oggi l'offerta in termini di vaccinazione antipneumococcica a massima copertura sia garantita in tutte le Regioni per la popolazione adulta e anziana anche da parte dei MMG. In mancanza di un allineamento in termini di massima protezione, si verrebbe a creare una disparità rischiosa per la popolazione pediatrica.

Ampia e doverosa rilevanza è stata data alla valutazione da un punto di vista medico legale e giuridico dell'offerta degli strumenti vaccinali a maggiore potenzialità di protezione ed ai rischi legati alla mancata offerta degli stessi.

In merito alla questione, l'approccio che appare essere il più corretto è quello riconducibile ai principi generali del diritto costituzionale.

La risposta al problema circa la responsabilità medica è rinvenibile da una lettura coordinata degli articoli 2 e 32 della Costituzione (24). Possiamo affermare che, se sussiste un rischio epidemiologicamente prevedibile ed è possibile adottare una soluzione che tutela la salute, abbiamo il dovere di adottarla.

È la prevedibilità dell'evento dannoso che conduce alla responsabilità professionale. Ciò premesso, è stato evidenziato sulla base dei dati di sorveglianza epidemiologica che il 10 A circola, che ha ucciso, quindi questo è prevedibile perché abbiamo già avuto delle esperienze negative; ebbene in questo caso il professionista ha il dovere professionale di evitare l'evento dannoso che potrebbe ripetersi, ma a maggior ragione questo dovere incombe sull'Ente pubblico, la Regione, lo Stato in tutte le sue articolazioni.

Tra l'altro, sempre seguendo l'esempio della prevenzione della circolazione del 10 A, laddove delle regioni hanno adottato la tutela vaccinale, per i principi sopra richiamati per cui va garantita la salute indistintamente a tutti i cittadini, anche le altre regioni non possono discostarsi dall'offrire la tutela senza incorrere in profili di responsabilità sanitaria.

Vi è poi la legge n. 24 del 2017 che regola la responsabilità medica. Afferma al primo comma dell'art. 5 che *gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, quindi il caso che qui interessa, si attengono, alle raccomandazioni previste dalle linee*

guida pubblicate (..) ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie.

Alla luce di quanto evidenziato occorre quindi richiamare la nota AIFA del 20/02/2017 STDG P 16900 (Richiesta valutazione equivalenza terapeutica ex art.15, comma 11 ter DL 06 luglio 2012 n° 95 convertito con modifica della legge 135/2012) che afferma:

“Rinunciare a priori ad offrire l’opportunità di garantire la massima protezione possibile alla popolazione pediatrica verso episodi infettivi di natura potenzialmente letale potrebbe portare a problemi di tipo non solo clinico ma anche medico-legale.”

Nel 2019, anche l’OMCEO di Roma, come riportato in sede di tavolo, proprio in riferimento alla vaccinazione antipneumococcica, nel documento “Contezza dell’offerta vaccinale nella Regione Lazio: etica e strumenti di implementazione”, affermava: *“Sulla base dell’Art.13 del Codice di Deontologia Medica e dei principi di etica sanitaria che lo guidano, l’Ordine richiama l’attenzione sulla correttezza dell’offerta di salute; e in particolare di prevenzione vaccinale con garanzia della massima copertura possibile per tutta la popolazione, e in particolare per le persone fragili come i bambini , i soggetti con malattie croniche e gli anziani”. Ed anche “Per i Medici la massima riduzione degli episodi infettivi è da intendersi come bene pubblico”.*

Questi in estrema sintesi i principi da rispettare anche da parte delle regioni, per non incorrere in una responsabilità medica.

CONCLUSIONI

Come conclusioni di tutta questa analisi, avendo valutato ogni aspetto (antibioticoresistenza scientifico-etico-deontologico-giuridico costituzionale- farmaceutico) facciamo nostro l’obiettivo indicato nel documento OMCEO:

“La massima riduzione degli episodi infettivi è da intendersi come bene pubblico”,

auspicando l’utilizzo della vaccinazione a massima copertura in modo omogeneo (adulti e bambini) ad oggi rappresentata dalla formulazione 20 valente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rachid Y Yahaioui et al. Prevalence and antibiotic resistance of commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European Countries *Future Microbiol.* 2016-11(6)
- (2) Valdarchi, Corongiu et al. Pneumococcal carriage among adults aged 50 years and older with co-morbidities attending medical practices in Rome, Italy *Vaccine* 2019 37(35)
- (3) Htar MTT, et al. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Exp Rev vaccin.* 2019;18(10):1069-1089.
- (4) Park DC, et al. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Invasive and Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Korea between 2014 and 2016. *Ann Lab Med.* 2019;39(6):537-544
- (5) Bacterial co-infection at hospital admission in patients with COVID-19; Moreno-Garcia et al. *Infect Dis* 2022 May
- (6) Morris DE. Et al. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8(1041):1-17
- (7) Meskill, S.D.; O'Bryant, S.C. Respiratory Virus Co-infection in Acute Respiratory Infections in Children. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2020,22,3
- (8) Pacheco, Galvez, Soto; Bacterial and Viral Coinfections with The Human Respiratory Syncytial Virus. *Microorganisms* 2021, 9, 1293
- (9) Jinjian Fu et al. Etiology of acute otitis media and phenotypic-molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Liuzhou, China. *BMC Infectious diseases* 2019; 19:168
- (10) Wasserman MD, et al. Clinical and economic burden of pneumococcal disease due to serotypes contained in current and investigational pneumococcal conjugate vaccines in children under five years of age *Infect Dis Ther.* 2021;10:2701-2720
- (11) Ekinci E, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes carried by young children and their association with acute otitis media during the period 2016-2019. *Front Pediatric* 2021;9:664083
- (12) Plotkin Recent updates on correlates of vaccine-induced protection *Front immunol.* 2023 Jan 27;13:1081107
- (13) Mark H. Rozenbaum et al. Cost-effectiveness and impact on infections and associated antimicrobial resistance of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in US children previously immunized with PCV13, *Journal of Medical Economics*, 27:1, 644-652
- (14) An Ta et al. Cost-effectiveness of PCV20 to Prevent Pneumococcal Disease in the Pediatric Population: A German Societal Perspective Analysis *Infect Dis Ther* 2024 13:1333-1358
- (15) lez10 aspetti pratici .pptx (unife.it)
- (16) Riassunto delle caratteristiche del prodotto Prevenar20, Banca Dati farmaci AIFA
- (17) Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive in Italia. Dati 2020-2022. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2023
- (18) EPAR Prevenar20 EMA, EPAR Vaxneuvance EMA

- (19) De Miguel et al. Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 To 2019 in Children and Adults During The Pneumococcal Conjugate Vaccine Era *Clinical Infectious Diseases* 2021;73(11):e3778-87
- (20) Lodi et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children *Vaccines* 2019, 7(4), 128
- (21) Marchisio P, et al. Serotypes not included in 13-valent pneumococcal vaccine as causes of acute otitis media with spontaneous tympanic membrane perforation in a geographic area with high vaccination coverage. *Ped Infect Dis J.* 2017;36(5):521-523
- (22) De Wals PCV13, PCV15 or PCV20: which vaccine is best for children in terms of immunogenicity? *CCDR* Jan/Feb 2024 Vol.50 No.1/2
- (23) Papadatou et al. The Role of Serotype-Specific Immunological Memory in Pneumococcal Vaccination: Current Knowledge and Future Prospects *Vaccines* 2019 Mar;7(1):13
- (24) Art.2 : La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale.
Art.32 : La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge.