

Zasadność upowszechniania w Polsce szczepień ochronnych dzieci przeciwko pneumokokom w świetle wyników najnowszych badań populacyjnych

Rationale behind dissemination of children vaccinations against pneumococcal diseases in Poland in view of latest population-based study results

ALICJA WALCZAK, MARTA MILONA, TOMASZ OLSZOWSKI

Zakład Higieny i Epidemiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Chorobom pneumokokowym zapobiegają nowoczesne preparaty szczepionkowe. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najnowszych danych z zakresu patogenezы oraz wyników badań dotyczących skuteczności ich prewencji. Dane te mogą stanowić zarówno przyczynę do upowszechnienia w Polsce obowiązku szczepień ochronnych małych dzieci, jak i do obniżenia poziomu niepokoju rodziców niemowląt zaniepokojonych zwiększającą się liczbą szczepień w pierwszym roku życia dziecka. Pełne objęcie małych dzieci obowiązkowymi szczepieniami przy użyciu nowoczesnych, wysoce skojarzonych szczepionek PCV-10 albo PCV-13, mogłoby istotnie obniżyć zapadalność na inwazyjne i nieinwazyjne choroby pneumokokowe.

Słowa kluczowe: choroby pneumokokowe, PCV10, PCV13, małe dzieci (poniżej 5 roku życia)

Pneumococcal diseases can be prevented using modern vaccine formulations. The aim of this study is to present the latest data on the pathogenesis and research results concerning the effectiveness of pneumococcal disease prevention. This data can contribute both to the dissemination of the obligation of immunization of young children in Poland and to the reduction of the anxiety level in infants' parents concerned about an increasing number of vaccinations during the first year of life. Full coverage of young children with mandatory vaccination using modern 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) could significantly reduce the incidence of invasive and noninvasive pneumococcal diseases.

Key words: pneumococcal diseases, PCV10, PCV13, young children (under 5 years of age)

© Hygeia Public Health 2016, 51(4): 303-307

www.h-ph.pl

Nadesłano: 05.06.2016

Zakwalifikowano do druku: 04.11.2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Marta Milona

Zakład Higieny i Epidemiologii

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin

tel. 91 466 16 38, e-mail: marta.milona@pum.edu.pl

Wprowadzenie

Choroby pneumokokowe, jako główne źródło chorobowości i umieralności są tymi, którym można i należy zapobiegać dzięki szczepieniom [1]. Nowoczesne szczepionki są preparatami biologicznie czynnymi, zawierającymi ściśle określone, specjalnie wyselekcjonowane i opracowane patogeny lub ich fragmenty, a także substancje wspomagające pożądaną aktywność układu immunologicznego biorcy, tj. adjuwanty. Podanie takiego preparatu jest równoznaczne z uprzednio skontrolowanym u innych osób, niewywołującym choroby zakażeniem, którego jedynym celem ma być stymulowanie wytworzenia skutecznej reakcji obronnej organizmu, w postaci produkcji odpowiednich przeciwciał i komórek odpornościowych. Przed dopuszczeniem danej szczepionki do powszechnej immunizacji podlega ona znacznie bardziej rygorystycznym ocenom bezpieczeństwa niż większość

produktów farmaceutycznych, przede wszystkim z uwagi na ich stosowanie u ludzi zdrowych, często u dzieci. A to, co wiadomo o ryzyku wakcynacji, jako powodującej jeden przypadek choroby na 2,4 mln podanych dawek, to fakt, iż często dotyczy jednostek z deficytem immunologicznym [2].

Patogenność i rodzaje zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (pneumokok), nazywany też dwóinką zapalenia płuc, jest bakteryjnym patogenem najczęściej wywołującym infekcje dróg oddechowych i najbardziej niebezpieczne zmiany chorobowe u najmłodszych dzieci (w wieku poniżej 2 lat) oraz u osób najstarszych (po 65 r.ż.). O zjadliwości pneumokoków decyduje wiele ich specyficznych cech, m.in. związanych z polisacharydową otoczką bakteryjną – posiadającą zdolności pro-adhezywne

wobec nabłonka dróg oddechowych i antyfagocytarne, lub zależnych od pneumolizyny – enzymu o zdolnościach pro-inwazyjnych i prowadzącego do destrukcji różnych tkanek [3, 4].

Kluczem choroby pneumokokowej jest nosicielstwo tej oportunistycznej bakterii, która często bezobjawowo kolonizuje błonę śluzową nosowej części gardła. W następstwie aspiracji inwazyjnych postaci *S. pneumoniae* do płuc lub zakażenia innych jałowych rejonów organizmu mogą rozwijać się poważne infekcje wymagające odpowiedniej antybiotykoterapii. Obecne na błonach śluzowych górnych dróg oddechowych egzystują zwykle jako biofilmy, gdyż namnażające się ich fenotypy cechuje nie tylko zdolność do powierzchniowego przylegania, ale co może być szczególnie groźne, również nierezadka antybiotykoooporność [5]. Zjawisko bezobjawowego ich nosicielstwa jest częste w najmłodszych grupach wieku, bo stwierdzanym nawet u ok. 60% dzieci poniżej 5 r.ż. [6]. Wśród polskich dzieci również je wykazywano, w tym dzięki zastosowaniu technik molekularnych [7]. Wyniki badań lubelskich dowodzą, że ok. 38% praktycznie zdrowych przedszkolaków może być takimi bezobjawowymi nosicielami [8].

U jednostek wrażliwych patogenne oddziaływanie *S. pneumoniae* może sprowokować rozwój infekcji, zwłaszcza nieinwazyjnych w obrębie błon śluzowych dróg oddechowych, o symptomatologii typowej dla zapalenia ucha środkowego lub zatok albo zapalenia płuc. Wprawdzie często rozpoznawane w wieku dziecięcym ostre zapalenie ucha środkowego nie jest zagrożone utratą życia, to jednak może być przyczyną dewastującej niepełnosprawności związanej z nabytą głuchotą [9].

Streptococcus pneumoniae jest bakterią zdolną do wywołania stanów zapalnych nie tylko w obrębie dróg oddechowych, ale zlokalizowanych również w otrzewnej, stawach, wsierdziu lub osierdziu serca. Z kolei najcięższe postaci inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) stanowią zestaw schorzeń z nierezadkim śmiertelnym finałem, do których zalicza się: zapalenie płuc z bakteriami, zapalenie opon mózgowych oraz posocznice (sepsy) [10]. Ich największe natężenie i najbardziej dramatyczne skutki rejestruje się wśród dzieci poniżej 5 r.ż. i osób po 65 r.ż. [11].

Spośród znanych ponad 90 serotypów *S. pneumoniae*, przyczyną większości laboratoryjnie potwierdzonych przypadków IChP jest ograniczona ich liczba, co potwierdzają także polskie dane [9, 12, 13]. Zaś świeżo opublikowane wyniki oznaczeń molekularnych dowodzą, że to pneumokokowy polisacharyd kapsułarny jest tym czynnikiem, który indukuje serotypowo swoiste przeciwciała przeciwko *S. pneumoniae* [14].

Patogenność może wynikać z wysokiego poziomu zaadaptowania do środowiska, jakim jest organizm człowieka [15]. Równocześnie wystąpieniu IChP u dzieci sprzyjają specyficzne stany rozwojowe i wa-

runki zdrowotne u niektórych z nich, w tym takie jak schorzenia immunologiczno-hematologiczne, urazy lub wady ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego. Również samo uczęszczanie dziecka do ośrodka dziennej opieki zwiększa ryzyko wystąpienia IChP lub ostrego zapalenia ucha środkowego (2-3-krotnie), gdy inną grupę wysokiego ryzyka zachorowania na IChP, stanowią dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży (t.c.) lub z wagą urodzeniową <2500 g [16].

Wskaźniki epidemiologiczne chorób pneumokokowych wśród małych dzieci

Streptococcus pneumoniae stanowi udokumentowaną, historycznie wiodącą przyczynę chorób o znaczących kosztach społecznych. Globalne szacunki wskazują, że 1,3 mln dzieci umiera każdego roku z powodu zapalenia płuc, najczęściej wywołanego przez pneumokoki [11, 17]. Wprawdzie wskaźnik śmiertelności dzieci poniżej r.ż. tylko z powodu laboratoryjnie potwierdzonej IChP kształtuje się poniżej 3%, to inwazyjne zakażenia pneumokokowe mogą być przyczyną nawet 11% niemowlęcych przypadków sepsy [10, 18]. Niemowlęta urodzone przed 37 t.c. oraz „ekstremalnie przedwcześnie urodzone” (przed 33 t.c.), obciąża ogólnie wysokie ryzyko infekcji, podobnie jak te z wagą urodzeniową <2500 g, które są nimi bardziej zagrożone niż urodzone o czasie [19].

W Europie od wielu lat obserwuje się zróżnicowanie sytuacji epidemiologicznej chorób pneumokokowych. Aktualnie Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control*) rejestruje najwyższą wieloletnią zapadalność na IChP w krajach nordyckich, przy niższych jej poziomach w krajach południowych, która u najmłodszych Europejczyków w 2012 r. przeciętnie wynosiła 11,9/100 tys. niemowląt. Populacyjne miary potwierdzonych laboratoryjnie przypadków odzwierciedlają także zmienność sezonową występowania tych chorób: od najwyższych w miesiącach jesienno-zimowych do najniższych w okresie letnim. Ogólny wskaźnik śmiertelności z powodu IChP (za 2012 r.) wynosił 11% (95% PU: 10-12%), a związany z jej prezentacją kliniczną w 27 krajach europejskich dotyczył w najwyższym stopniu zapalenia opon mózgowych (19% zgonów u chorych ze znanym zejściem) [20]. Przed wprowadzeniem w USA rutynowych szczepień niemowląt przeciwko pneumokokom, były one najbardziej zagrożone pneumokokowym zapaleniem opon mózgowych, ze wskaźnikami zachorowań ok. 10 przypadków/100 tys. populacji oraz śmiertelnością rzędu 1/15 tak chorych dzieci [16].

W Polsce od szeregu lat, Państwowy Zakład Higieny (PZH), prowadzi krajowy rejestr zachorowań na IChP, a pochodzące z niego wskaźniki zapadalności

(za 2009 r.) u dzieci poniżej 2 r.ż. (3,39/100 tys.) były wyższe niż w wieku 2-5 lat (2,44/100 tys.). Bezpośrednie oceny bieżącej sytuacji epidemiologicznej z zakresu chorób pneumokokowych w naszym kraju są jednak utrudnione, głównie z racji znacznej niekompletności tego rejestru [21]. Jednak systematyczny wzrost ilości nowych przypadków w kolejnych latach wskazuje na narastanie częstości zachorowań na IChP w Polsce, którego dynamikę odzwierciedla niemal 3-krotne zwiększenie wartości współczynnika zapadalności na IChP w latach 2007-2014 (z 0,7 do 1,86/100 tys.). Podobnie długookresowe dane potwierdzają, że najmłodszych Polaków (w wieku 0-4 lata) cechuje relatywnie najwyższa zachorowalność na chorobę pneumokokową wymagającą hospitalizacji [22].

Świeżo opublikowane dane o dystrybucji w Europie (2012 r.) inwazyjnych typów *S. pneumoniae* informują, że do aktualnie przyczynowo związanych z IChP należą, w kolejności rankingowej, następujące serotypy: 3, 7F, 19A, 1, 22F, 8, 14, 12F, 6C oraz 15A [20]. Polskie dane z tego zakresu informują o podobnej dystrybucji inwazyjnych serotypów, gdyż w krajowym rankingu za 2014 r. kolejne miejsca zajmowały serotypy: 3, 14, 19A, 1, 19F, 9V, 22F, 23F, 4, 7F [13].

Efekty masowych szczepień dzieci przeciwko pneumokokom w niektórych krajach

Choroby pneumokokowe, w tym IChP, stanowią wyzwanie prewencyjne, które podjęto w różnych częściach świata, gdzie od wielu lat prowadzi się masowe programy szczepień ochronnych, adresowane przede wszystkim do małych dzieci. I to nie tylko w najbardziej zamożnych krajach świata lub Europy zachodniej, ale również w wielu innych ze znacznie uboższą infrastrukturą opieki zdrowotnej [23, 24]. Pierwszą skoniugowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom (7-walentną – PCV-7) zarejestrowano w USA w 2000 r., do prewencyjnego stosowania u małych dzieci, zapobiegającemu wystąpieniu IChP. Szczepionka ta wprowadziła zapewniła ochronę przed

siedmioma serologicznymi typami *S. pneumoniae*, ale tymi, które wówczas były dokumentowane jako najczęściej wywołujące IChP u dzieci <5 r.ż., i które jednocześnie w Europie wykazywano w ok. 50-60% przypadków [25].

W kolejnych latach upowszechniania w różnych krajach szczepień niemowląt, obserwowano zdecydowaną redukcję populacyjnych miar zachorowań na IChP, i to nie tylko u dzieci <5 r.ż., ale również u osób dorosłych. Dzieci bowiem, jako często bezobjawowi nosiciele, odgrywają istotną rolę w transmisji choroby pneumokokowej do wrażliwych osób dorosłych. Uzyskany dzięki masowym szczepieniom dzieci imponujący efekt populacyjny odzwierciedla zarówno skutki ograniczenia transmisji samego patogenu, jak i następującego rozwoju zjawiska odporności zbiorowiskowej [26].

Prowadzone wieloletnie badania w wielu różnych krajach potwierdzają skuteczność masowych szczepień dzieci przeciwko pneumokokom, realizowanych dzięki nowoczesnym, wysoce skojarzonym, skoniugowanym preparatom szczepionkowym o aktualnie poszerzonym spektrum ochronnym, tj. przy użyciu szczepionek 10- (PCV-10) i 13-walentnych (PCV-13).

W większości krajów europejskich, w tym w Polsce, od szeregu lat dostępne są 2 skoniugowane szczepionki przeciwko pneumokokom, tj. 10-walentna (PCV-10) – do stosowania u dzieci, które ukończyły 6. tydzień życia (t.ż.) do ukończenia 5 r.ż. oraz 13-walentna (PCV-13) – do szczepienia osób powyżej 6 t.ż. Na podstawie „Charakterystyk produktu leczniczego”, przygotowanych przez producentów odpowiednich szczepionek przeciwko *S. pneumoniae* i dostępnych w Polsce (2015 r.), w tabeli I zestawiono charakterystyki pojedynczych ich dawek. Zalecenia szczepień przeciwko pneumokokom wskazują dzieci w wieku od 2 m.ż. do 5 r.ż., które winny być uodporniane szczepionką skoniugowaną w schemacie 2+1 albo 3+1 dawka przypominającą [27, 28].

Tabela I. Szczepionki zarejestrowane do stosowania u dzieci przeciwko pneumokokom w Polsce (2015)

Table I. The characteristics of vaccines against *S. pneumoniae* registered for use and available in Poland (2015)

Wielowalentność /Valency	Dawka i jej opis /Qualitative and quantitative composition
10-walentna /10-valent (PCV10)	1 dawka (0,5 ml) zawiera polisacharydy pneumokokowe 10 serotypów: 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg), 18C (3 µg), 19F (3 µg), 23F (1 µg), skoniugowane z białkiem nośnikowym D, toksoidem błoniczym lub tężcowym i adsorbowane na fosforanie glinu /1 dose (0.5 ml) contains 10 pneumococcal polysaccharide serotypes: 1 (1 µg), 4 (3 µg), 5 (1 µg), 6B (1 µg), 7F (1 µg), 9V (1 µg), 14 (1 µg), 18C (3 µg), 19F (3 µg), 23F (1 µg), conjugated to protein D, conjugated to tetanus or diphtheria toroid, adsorbed on aluminium phosphate
13-walentna /13-valent (PCV13)	1 dawka (0,5 ml) zawiera polisacharydy pneumokokowe 13 serotypów: 1 (2,2 µg), 3 (2,2 µg), 4 (2,2 µg), 5 (2,2 µg), 6A (2,2 µg), 6B (4,4 µg), 7F (2,2 µg), 9V (2,2 µg), 14 (2,2 µg), 18C (2,2 µg), 19A (2,2 µg), 19F (2,2 µg), 23F (2,2 µg) skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM197 i adsorbowane na fosforanie glinu /1 dose (0.5 ml) contains 13 pneumococcal polysaccharide serotypes: 1 (2.2 µg), 3 (2.2 µg), 4 (2.2 µg), 5 (2.2 µg), 6A (2.2 µg), 6B (4.4 µg), 7F (2.2 µg), 9V (2.2 µg), 14 (2.2 µg), 18C (2.2 µg), 19A (2.2 µg), 19F (2.2 µg) and 23F (2.2 µg) conjugated to CRM197 carrier protein and adsorbed on aluminium phosphate

Obie szczepionki wykazują dużą efektywność w obniżaniu frekwencji IChP zależnej od serotypów szczepionkowych, ale także od nie-szczepionkowych (NPV), i to zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych powyżej 65 r.ż. [26, 29]. Jednak w niektórych krajach, równoległe obserwowano wzrosty zachorowań na IChP, zwykle zależne od serotypów NPV, co eksperci przeważnie opisywali w kontekście zjawiska zastępowania serotypów, wymagającego stałego monitoringu w danej populacji [30, 31].

Organizacja szczepień ochronnych przeciwko pneumokokom w Polsce

Zapobieganie i zwalczanie zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi w Polsce reguluje odpowiednia Ustawa, która określa także zasady przeprowadzania szczepień i ich finansowania, rodzaje szczepień oraz zakres szczepień obowiązkowych. Każdego roku, w oparciu o wskazania specjalistów, ustalany jest zbiór obligacji i zaleceń publikowanych jako Program Szczepień Ochronnych. Zgodnie z najnowszym na 2017 r., i podobnie jak w obowiązującym w 2015 i 2016 r., nieodpłatnym obowiązkowym szczepieniem przeciwko pneumokokom podlegają tylko wybrane grupy dzieci w wieku od 2 m.ż. do ukończenia 5 r.ż., tj. przede wszystkim po urazach i z wadami OUN przebiegającymi z przewlekłym wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, zakażone HIV albo po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego. Obowiązek ten dotyczy także dzieci chorujących przewlekłe na: choroby serca; schorzenia immunologiczno-hematologiczne (w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną); asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziona, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym; przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy; pierwotne zaburzenia odporności; choroby metaboliczne, w tym cukrzycę; choroby płuc, w tym astmę. Kolejną grupę podlegającą obowiązkowi takich szczepień stanowią dzieci przedwcześnie urodzone lub z niską wagą urodzeniową w wieku od 2 m.ż. do ukończenia 1 r.ż. [32-34].

Szczepienia PCV obowiązkowe, i tym samym dostępne nieodpłatnie dla wybranych grup polskich dzieci, stały się takimi od 2009 r. Natomiast wszystkim pozostałym dzieciom szczepienia te, jak dotąd, zaleca się do wykonania przed ukończeniem 5 r.ż. Przy tym szczepienia dobrowolne są odpłatne, a ich koszty ponoszą rodzice lub opiekunowie dzieci. Lokalnie dzieci bywają objęte miejscowymi programami szczepień PCV, finansowanymi z budżetu samorządu terytorialnego danego miasta, gminy lub powiatu. W efekcie jednego z takich programów, realizowanego w Kielcach, rok po wprowadzeniu bezpłatnych szczepień PCV-7 u dzieci poniżej 5 r.ż., wskaźnik hospitalizacji z powodu zapalenia płuc znamienne się zmniejszył (o 65%) wśród niemowląt oraz w grupie dzieci w wieku 2-4 lata (o 23%) [35].

ECDC aktualnie informuje, iż szczepienie z użyciem PCV-13 może potencjalnie zapobiec ok. 50% przypadkom chorób ze wszystkich grup wiekowych, gdy PCV-7 może zapobiec tylko zaledwie w poniżej 15% [20]. Ostatnie wyniki polskich analiz z tego zakresu wskazują, że stosowanie szczepionki PCV-10 u dzieci poniżej 2 r.ż. i do 5 r.ż. ograniczyłoby liczbę zakażeń odpowiednio o 63 i 63,6%, gdy w przypadku szczepionki PCV-13 byłoby to odpowiednio 81,6 i 82,4%. Tym samym, powyższe dane wspierają podejmowanie decyzji o wakcynacji przy użyciu szczepionek o wyższej walencyjności w populacji polskiej [13].

Podsumowanie

Przedstawione w niniejszym doniesieniu najnowsze dane z zakresu patogenezy, jak i możliwości prewencji chorób pneumokokowych mogą stanowić przyczynek do upowszechnienia w Polsce obowiązku szczepień ochronnych małych dzieci. Pełne objęcie niemowląt obowiązkowymi szczepieniami przeciwko pneumokokom, przy użyciu nowoczesnych, wysoce skojarzonych szczepionek PCV-10 albo PCV-13, mogłoby istotnie ograniczyć zarówno skalę nosicielstwa inwazyjnych serotypów *S. pneumoniae*, jak i wysoce niepożądanych, wywoływanych przez nie groźnych dla zdrowia chorób wywoływanych przez pneumokoki.

Piśmiennictwo / References

1. Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012. WER 2012, 14(87): 129-144.
2. Kwok R. The real issues in vaccine safety. Hysteria about false vaccine risks often overshadows the challenges of detecting the real ones. Nature 2011, 473: 436-438.
3. Steel HC, Cockeran R, Anderson R, Feldman C. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. Mediators Inflamm 2013, 2013: 490346.
4. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. Clin Microbiol Rev 2015, 28(3): 871-899.
5. Gilley RP, Orihuela CJ. Pneumococci in biofilms are non-invasive: implications on nasopharyngeal colonization. Front Cell Infect Microbiol 2014, 4: 163.
6. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis 2004, 4(3): 144-154.

7. Sulikowska A, Grzesiowski P, Sadowy E, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from nasopharynges of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* 2004, 42(9): 3942-3949.
8. Korona-Glowniak I, Malm A. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* Strains Colonizing Upper Respiratory Tract of Healthy Preschool Children in Poland. *ScientificWorldJournal* 2012, 2012: 732901.
9. Grabenstein JD, Musey LK. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. *Vaccine* 2014, 32(21): 2399-2405.
10. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009, 30(2): 189-209.
11. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010, 50(3): 329-337.
12. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010, 7(10): e1000348.
13. Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2014 roku. Dane KOROUN. http://www.koroun.edu.pl/pdf/ICHHP_2014.pdf (23.11.2015).
14. Saxena S, Khan N, Dehinwal R, et al. Conserved Surface Accessible Nucleoside ABC Transporter Component SP0845 Is Essential for Pneumococcal Virulence and Confers Protection In Vivo. *PLoS One* 2015, 10(2): e0118154.
15. Pan X, Yang Y, Zhang JR. Molecular basis of host specificity in human pathogenic bacteria. *Emerg Microbes Infect* 2014, 3(3): e23.
16. Hamborsky J, Kroger A, Wolf C (eds). *Pneumococcal Disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook – 13th Edition.* Public Health Foundation, Washington 2015.
17. Committing to child survival: a promise renewed – Progress Report 2014. United Nations Children's Fund (UNICEF), New York, 2014. http://files.unicef.org/publications/files/APR_2014_web_15Sept14.pdf (30.12.2015).
18. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006, 91(11): 929-935.
19. Gaudelus J, Piquier D, Romain O, et al. Le nouveau calendrier vaccinal est-il adapté à l'ancien prématuré? *Arch Pediatr* 2014, 21(9): 1062-1070.
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012. ECDC, Stockholm 2015.
21. Skoczyńska A, Sadowy E, Bojarska K, et al. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine* 2011, 29(11): 2199-2205.
22. Zieliński A, Czarkowski MP, Sadkowska-Todys M. Choroby zakaźne w Polsce w 2012 roku. *Prz Epidemiol* 2014, 68(2): 307-312.
23. Ruiz-Aragón J, Márquez Peláez S, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: A meta-analysis. *Vaccine* 2013, 31(46): 5349-5358.
24. Mameli C, Fabiano V, Daprai L, et al. A longitudinal study of streptococcus pneumoniae carriage in healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Hum Vaccin Immunother* 2015, 11(4): 811-817.
25. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000, 30(1): 100-121.
26. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J Infect Dis* 2010, 201(1): 32-41.
27. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev* 2015, 28(3): 871-899.
28. Pfizer Canada Inc. Product Monograph – Prevnar® 13. http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Prevnar_13_PM_E.pdf (30.01.2016).
29. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med* 2013, 10(9): e1001517.
30. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011, 378(9807): 1962-1973.
31. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013, 31(52): 6232-6238.
32. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 30 października 2014 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2015 (Dz. Urz. MZ z 2014, poz. 72).
33. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2015 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2016 (Dz. Urz. MZ z 2015, poz. 63).
34. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 marca 2016 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2017 (Dz. Urz. MZ z 2016, poz. 35).
35. Patrzalek M, Albrecht P, Sobczynski M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010, 29(7): 787-792.