

IZABELA KORONA-GŁOWNIAK, ANNA MALM

Szczepienia przeciw zakażeniom pneumokokowym – korzyści dla zdrowia publicznego

Vaccination against pneumococcal diseases – benefits for public health

Streszczenie

Zakażenia pneumokokowe występujące zwłaszcza u małych dzieci, osób po 65 roku życia i pacjentów z grup ryzyka stanowią istotny problem zdrowia publicznego. Związane jest to z pojawianiem się szczepów opornych na standardową antybiotykoterapię oraz wzrostem liczby osób z grup ryzyka. Groźna sytuacja w leczeniu tych zakażeń może przynajmniej częściowo zostać opanowana dzięki stosowaniu profilaktyki za pomocą szczepionek przeciw pneumokokowym polisacharydowych 23-walentnych, stosowanych u osób powyżej 2 r.ż. i koniugowanych, skutecznych również poniżej 2 r.ż. Wykazano skuteczność szczepionki polisacharydowej 23-walentnej u osób starszych; szczepionki te zapobiegały inwazyjnym zakażeniom pneumokokowym, zmniejszały zapadalność i śmiertelność związaną z pneumokokowym zapaleniem płuc, jak również ograniczały częstość występowania powikłań. Badania skuteczności szczepionek koniugowanych wskazują na ich istotne znaczenie nie tylko w profilaktyce inwazyjnej choroby pneumokokowej, ale także w redukcji nosicielstwa nosogardłowego *Streptococcus pneumoniae*. Może to zahamować rozprzestrzenianie się tych drobnoustrojów przez ograniczenie ich rezerwuaru, który jest duży zwłaszcza u małych dzieci. Szczepionki koniugowane stosowane na dużą skalę zapewniają powstanie odporności populacyjnej.

Abstract

Pneumococcal infections, especially in young children, elderly people and patients from risk groups, are an important problem of public health due to an appearance of multidrug-resistant strains and an increased number of people from risk groups. Prophylaxis of invasive pneumococcal infections with polysaccharide and conjugated vaccines may partially help to get this situation under control. In many countries, effectiveness of vaccination by polysaccharide 23-valent vaccine in elderly people was confirmed in prevention of invasive pneumococcal disease, pneumonia and its complications. Effectiveness of the use of 7-valent conjugated vaccine was confirmed in preventing invasive pneumococcal disease as well as in preventing nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. Besides, widely used conjugated pneumococcal vaccines result in herd immunity.

Słowa kluczowe: zakażenia pneumokokowe, skuteczność szczepień przeciw pneumokokowym, szczepionki polisacharydowe, szczepionki koniugowane.

Key words: pneumococcal infections, effectiveness of anti-pneumococcal vaccination, conjugated vaccines, polysaccharide vaccines.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ PNEUMOKOKÓW

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) ze względu na chorobotwórczość i duże rozpowszechnienie, zwłaszcza u dzieci, zajmuje ważne miejsce w patologii człowieka. Drobnoustroj ten jest czynnikiem etiologicznym poważnych zakażeń inwazyjnych takich jak zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, bakteremia czy posocznica; w przebiegających zakażeń, określanych jako inwazyjna choroba pneumokokowa (ICHp), pneumokoki obecne są we krwi lub płynie mózgowo-rdzeniowym. Zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok, chociaż niezagrażające życiu bezpośrednio, również mogą powodować ciężkie i chroniczne powikłania [1].

Według danych Amerykańskiego Centrum Kontroli Zakażeń i Profilaktyki (Centers for Disease Control and Prevention) pneumokoki są odpowiedzialne za więcej przypadków zgonów na świecie niż jakikolwiek inny patogen. Wśród dorosłych najwyższa umieralność dotyczy zapalenia płuc, a u dzieci poniżej 2 roku życia – zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i bakteremii. Rocznie na całym świecie umiera z powodu choroby pneumokokowej około 1 miliona dzieci poniżej 5 r.ż. [2].

Głównym naturalnym rezerwuarem *S. pneumoniae* jest człowiek. Pomiędzy poszczególnymi osobami bakterie są przenoszone drogą kontaktu bezpośredniego oraz drogą powietrzno-kropelkową. Typowym miejscem bytowania pneumokoków jest nosogardziel. Częstość nosogardziowego nosicielstwa może być różna i jest uwarunkowana wieloma czynnikami, z których najistotniejszymi są wiek, częstość kontaktów z nosicielami, warunki socjoekonomiczne (odżywianie, sytuacja mieszkaniowa, niska higiena, wielkość rodziny, liczba rodzeństwa), działanie czynników uszkadzających nabłonek dróg oddechowych (czynne i bierne palenie, przebyte infekcje wirusowe), a także pora roku. Najwyższą częstość kolonizacji pneumokokami obserwuje się u dzieci do lat 5 (35-60%); u dzieci ze szkół podstawowych częstość kolonizacji wynosi 29-35%, a u młodzieży i dorosłych 9-25%. Częstość nosicielstwa może być wyższa od przeciętnej w specyficznych sytuacjach, takich jak pobyt w żłobku, przedszkolu, domu opieki, więzieniu czy koszarach, gdzie częste kontakty między ludźmi przebywającymi na stosunkowo małej powierzchni sprzyjają rozprzestrzenieniu się drobnoustrojów. Okres kolonizacji może sięgać nawet kilku miesięcy [1,3,4]. Jednak wystąpienie większości zakażeń obserwuje się nie podczas długotrwałego nosicielstwa *S. pneumoniae*, ale jako następstwo kolonizacji szczepem charakteryzującym się innym serotypem w okresie miesiąca poprzedzającego wystąpienie objawów klinicznych [5,6].

W naszym kraju w 2005 roku Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny wprowadził obowiązek zgłaszania inwazyjnych chorób wywołanych przez *S. pneumoniae*: zapalenie opon i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1), posocznica (A40.3), zapalenie płuc (J13), inna określona i nie określona (B95.3). W 2005 roku zgłoszono 176 przypadków inwazyjnej choroby pneumokokowej, w tym 111 przypadków to zapalenie opon i/lub mózgu, natomiast w latach 2006, 2007, 2008 i 2009 zostało zgłoszonych odpowiednio 210, 268, 273 i 275 przypadków inwazyjnej

choroby pneumokokowej, włączając 116, 148, 151 i 163 przypadków zapalenia opon i/lub mózgu. Dane te podawane są z zastrzeżeniem, że są niepełne, ale wzrastająca z roku na rok liczba rejestrowanych zachorowań, prawdopodobnie świadczy, że coraz więcej przypadków jest zgłaszanych [7].

W ostatnich latach leczenie zakażeń pneumokokowych wiąże się z coraz większą liczbą niepowodzeń klinicznych. Ma to związek z narastaniem oporności *S. pneumoniae* na różne grupy chemioterapeutyków, zwłaszcza penicyliny, cefalosporyny, makrolidy, linkozamidy i tetracykliny, zmiennością antygenową oraz łatwością klonalnego rozprzestrzeniania się wieloopornych szczepów w środowisku. Jest to naturalna odpowiedź mikroorganizmów na próby ich zwalczania.

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ PNEUMOKOKOWYCH

Podstawowym, poznany do tej pory, mechanizmem odporności w infekcjach pneumokokowych jest wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko otoczce *S. pneumoniae*, która jest głównym czynnikiem zjadliwości tego drobnoustroju. Szczepy otoczkowe są 100 tys. bardziej wirulentne od szczepów nieposiadających otoczki. Przeciwciała antyotoczkowe, głównie izotypu IgG2, działają jako opsoniny i po połączeniu się z wielocukrem otoczki pneumokoka stymulują fagocytozę. Na podstawie różnic w budowie polisacharydu otoczki, opisano dotychczas ponad 90 typów serologicznych *S. pneumoniae*, spośród których 20 jest odpowiedzialnych za około 90% zakażeń [8]. Częstość występowania poszczególnych serogrup/serotypów zależy od położenia geograficznego, wieku pacjenta, jak również zmienia się na przestrzeni lat. Występowanie poszczególnych serotypów wydaje się być odmienne u dzieci i u dorosłych, jak również obserwuje się różnice w ich zdolności do kolonizacji dróg oddechowych. Szczepy o odmiennych serotypach różnią się opornością na fagocytozę in vitro oraz zdolnością do aktywacji odpowiedzi humoralnej, stąd też pewne serotypy są częściej związane z chorobami u ludzi. Szczepy należące do serotypów 1, 2, 3, 5, 8, 46 rzadko występują u nosicieli, ale są izolowane z zakażeń inwazyjnych, natomiast szczepy zaliczane do serotypów 6, 7, 9, 12F, 14, 15, 18C, 19F, 24F, powszechnie kolonizujące górne drogi oddechowe, są odpowiedzialne za klinicznie istotne zakażenia u dzieci i dorosłych. U dzieci najczęściej spotykane są szczepy zaliczane do serogrup 6, 14, 19, 23 zwane „pediatrycznymi”. Są one powszechnie izolowane zarówno od nosicieli oraz jako czynniki etiologiczne chorób pneumokokowych w tej grupie [9]. Antygenami polisacharydowe otoczek najważniejszych z klinicznego punktu widzenia serotypów znalazły zastosowanie w opracowaniu szczepionek przeciw pneumokokowych.

SZCZEPIONKI POLISACHARYDOWE

Po raz pierwszy, polisacharydy otoczkowe *S. pneumoniae* wykorzystano w szczepionce, opracowanej w 1914 r. przez A. Wrighta; w jej skład wchodziły wielocukry wyizolowane

z dwóch serotypów pneumokoków. Następnie, powstawały szczepionki o poszerzonym składzie wielocukrów otoczkowych: 6-walentne i 10-walentne [10]. Tabela 1 przedstawia skład poliwalentnej szczepionki zawierającej wielocukry otoczkowe pochodzące z 23 serotypów (PPV23), która wprowadzono w 1984 roku. Serotypy te są przyczyną więcej niż 90% uogólnionych infekcji pneumokokowych w USA oraz 70-80% przypadków zapalenia ucha środkowego [10]. Skuteczność szczepionki polisacharydowej zależy od wielu czynników i wynosi u dorosłych średnio 60-70%. Wytwarzanie swoistych przeciwciał przeciwko antygenom otoczkowym (co najmniej dwukrotny wzrost poziomu przeciwciał swoistych antygenowo) rozpoczyna się u 80% zdrowych dorosłych w ciągu 2-3 tygodni po szczepieniu. Szczepionka ta wykazuje dużą skuteczność w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom pneumokokowym – zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i bakteriemii u osób z prawidłową odpornością (57-85% skuteczności), u osób z współistniejącymi chorobami (65-84% skuteczności) oraz w zapobieganiu epidemicznym zapaleniom płuc z bakteriami. Stosowanie szczepienia zmniejsza częstość niewydolności oddechowej oraz innych powikłań zapalenia płuc, skracając czas hospitalizacji z powodu zapalenia płuc [11-13]. Mniejszą skuteczność szczepionki stwierdzono w zapobieganiu nieinwazyjnemu zapaleniu płuc, a brak działania ochronnego przeciw infekcjom górnych dróg oddechowych. Nie odnotowano również spadku częstości nosicielstwa wśród osób zaszczepionych, ani zmian w występowaniu nosicielstwa serotypów szczepionkowych i nieszczepionkowych [14].

TABELA 1. Rodzaje szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*.

Rodzaj szczepionki	Serotypy wielocukrów otoczkowych	Uwagi
Polisacharydowa 23-walentna	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	
Koniugowana 7-walentna	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	nośnikiem jest białko CRM197
Koniugowana 10-walentna	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	nośnikiem jest białko <i>D Haemophilus influenzae</i>
Koniugowana 13-walentna	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	nośnikiem jest białko CRM197

Objaśnienia: CRM 197 - nietoksyczna forma toksyny *C. diptheriae*.

U dzieci starszych i dorosłych po podaniu szczepionki obecność przeciwciał stwierdzana jest przez około 10 lat, natomiast osoby w wieku podeszłym zyskują odporność na okres 5 lat. W niektórych grupach pacjentów spadek poziomu przeciwciał jest szybszy, co może sugerować konieczność powtórnego szczepienia w celu podtrzymania odporności. U osób należących do grupy wysokiego ryzyka zaleca się 1 dawkę przypominającą po upływie ponad 5 lat od dawki podstawowej. U dzieci z grup ryzyka szczepionych przed 10 rż można rozważyć podanie dawek przypominających [14]. W Polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia przeciwko pneumokokom są zalecane przez Głównego Inspektora Sanitarnego wszystkim osobom powyżej 65 rż, a w szczególności pacjentom z przewlekłymi chorobami płuc, serca, z cukrzycą, chorobą alkoholową, z nabytymi zaburzeniami odporności i po splenektomii.

Szczepionka polisacharydowa nie jest skuteczna u dzieci poniżej 2 rż., a więc w grupie wiekowej, w której zakażenia pneumokokami są szczególnie częste. Cechuje się również słabszą immunogennością u dzieci poniżej 7-8 rż. ponieważ antygeny wielocukrowe, jako antygeny T-niezależne, nie indukują u dzieci trwałej odporności poszczepiennej i pamięci immunologicznej. Wyjątek stanowią antygeny wielocukrowe serotypów 3 i 8, które nawet u małych dzieci są skutecznymi immunogenami [3].

SZCZEPIONKI KONIUGOWANE

Przez wiele lat badano szczepionki przeciw pneumokokowe nowej generacji, tj. antygeny polisacharydowe serotypów pneumokoków najczęściej izolowanych od dzieci koniugowane z białkiem nośnikowym o wysokiej immunogenności, jak np. anatoksyna błonicza, anatoksyna tężcowa, oczyszczona nietoksyczna odmiana toksyny maczugowca błonicy, meningokokowy kompleks białkowy błony zewnętrznej [15]. W prowadzonych w ostatnich latach badaniach porównywano skuteczność szczepionek polisacharydowych ze szczepionkami koniugowanymi w zakresie możliwości zapobiegania zakażeniom oraz nosicielstwu pneumokoków. Skuteczność szczepionek koniugowanych u dzieci poniżej 2 rż. jest związana przede wszystkim z pobudzaniem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, zależnej od limfocytów T, które po kontakcie z kompleksami polisacharydowo-białkowymi uzyskują zdolność indukowania wzmożonej proliferacji antygenowo-swoistych limfocytów B oraz dojrzewania komórek pamięci immunologicznej. Uważa się, że po szczepieniu szczepionką koniugowaną uzyskuje się wyższe miano przeciwciał przeciwotoczkowych klasy IgA (na błonach śluzowych) oraz IgG w surowicy [16].

W 2000 roku w USA, a w 2002 roku w Polsce została zarejestrowana koniugowana szczepionka 7-walentna (PCV7), zawierająca wielocukry otoczkowe szczepów najczęściej izolowanych z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego u dzieci poniżej 6 roku życia w USA (Tabela 1) [17]. Badania przeprowadzone ostatnio w Polsce wykazały, że serotypy zawarte w tej szczepionce reprezentują 80-85% szczepów izolowanych z nosogardzieli u zdrowych dzieci do 5 rż., a także od chorych z inwazyjnymi postaciami zakażeń [18-22].

Efekty blisko 10-letniego stosowania PCV7 wskazują, że rzeczywiste korzyści uzyskane w wyniku szczepień są większe niż początkowo przypuszczano. W 40 krajach wprowadzono to szczepienie do obowiązkowego kalendarza szczepień. W 3 krajach, w tym w Polsce, istnieją programy regionalne. Polska Grupa Robocza ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (ICHp) u dzieci czyni starania, aby szczepienie chorych należących do grupy wysokiego ryzyka było refundowane. WHO zaleca wprowadzenie tego szczepienia do wszystkich narodowych programów szczepień. Ocena efektów szczepień wykazała blisko 98% skuteczność w zapobieganiu ICHp wywołanej przez serotypy szczepionkowe u dzieci do 5 rż. oraz zmniejszenie o 55% zapadalność na ICHp wśród osób po 65 r. życia [23]. Nie planowanym i nie oczekiwanym pierwotnie efektem

szczepień, okazała się ogólna redukcja przypadków zapalenia płuc sięgająca od 18% do 25% [24-26].

Szczepienie małych dzieci wywiera także efekt pośredni, wywołując tzw. odporność grupową (populacyjną), łącznie u dzieci i u dorosłych. Kontakt z małymi dziećmi jest dobrze poznanym czynnikiem ryzyka zakażenia (kolonizacji) pneumokokami osób dorosłych i w następstwie rozwoju IChP. Szczepionka koniugowana, zapobiegając nabywaniu nosicielstwa przez dziecko, zmniejsza częstość występowania zakażeń inwazyjnych u dorosłych, głównie w dwóch grupach wiekowych: 20-40 lat i powyżej 60 lat, a więc rodziców i dziadków. Uzyskano również 40% spadek inwazyjnych zakażeń u noworodków i niemowląt do 90 dnia życia, co jest też wynikiem odporności populacyjnej [27,28]. Ponadto, u dzieci szczepionych zanotowano blisko 60% redukcję przypadków zapalenia uszu wywołanych przez serotypy szczepionkowe, a 7% redukcję wywołanych przez szczepy nieszczepionkowe [29], jak również znaczne obniżenie liczby wizyt dzieci < 2 r.ż. związanych z ostrym zapaleniem ucha środkowego (do 42,7%) oraz znaczną redukcję zalecanych kuracji antybiotykowych około 41,7% [30].

Szczepy antybiotykooporne pneumokoków należą głównie do serotypów 6B, 9V, 14, 19F, 23F, czyli serotypów zawartych w PCV7, dlatego jej szerokie stosowanie może się przyczynić do eliminacji tych szczepów. W USA po wprowadzeniu szczepionki odnotowano zmniejszenie się liczby przypadków IChP wywołanej przez szczepy penicylinooporne z 15% do 5% we wszystkich grupach wiekowych jako wynik odporności populacyjnej [23,31].

Zgodnie z danymi literaturowymi, po upływie roku od podania ostatniej dawki PCV7, poziom nosicielstwa u dzieci szczepów *S. pneumoniae* należących do serotypów szczepionkowych utrzymuje się na niskim poziomie. Jednak w tej grupie dzieci odnotowano wyraźnie wzrost nosicielstwa serotypów nieszczepionkowych – z 15% do 38% u dzieci szczepionych jedną dawką szczepionki oraz z 22% do 32% u dzieci zaszczepionych dwoma dawkami [15]. Również badania Mbelle i wsp. [32] wykazały, że po immunizacji niemowląt zmniejszył się stopień nosicielstwa szczepów o serotypach szczepionkowych, a jednocześnie zwiększył się odsetek kolonizacji szczepami nieszczepionkowymi. Ważne jednak było to, że nastąpiła redukcja liczby szczepów opornych na penicylinę, w porównaniu z grupą dzieci nieszczepionych. Dotychczasowe wyniki badań nie wskazują na znaczące zwiększenie się liczby przypadków IChP wywołanej przez serotypy nieszczepionkowe. Jednak spadek częstości nosicielstwa serotypów szczepionkowych potencjalnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nosicielstwa serotypów nieszczepionkowych, np. 19A [33].

Ze względu na zróżnicowane występowanie serotypów *S. pneumoniae* w różnych rejonach świata i rolę innych serotypów w wywoływaniu IChP pojawiły się nowe koniugowane szczepionki zawierające w swym składzie większą liczbę serotypów. W 2009 roku zarejestrowano koniugowaną szczepionkę 10-walentną, zawierającą polisacharydy pochodzące z 10 serotypów pneumokoków, z których 8 jest sprzężonych z białkiem D pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*. Najnowsza szczepionka 13-walentna, wprowadzona

w styczniu tego roku, chroni przed zakażeniami dodatkowymi 3 serotypami, obejmując ponad 80% inwazyjnych serotypów pneumokoka w większości regionów świata [34]. (Tabela 1)

Już od dawna trwają badania nad możliwością włączenia jako antygenów szczepionki przeciwko *S. pneumoniae* białek tego drobnoustroju, takich jak powierzchniowe białko A (PspA), adhezyna (PsaA) lub pneumolizyna, czego następstwem byłoby uzyskanie odporności na wszystkie 90 serotypów pneumokoka [8,35-38]. Prawdopodobnie szczepionka przyszłości będzie zawierała jako antygeny pneumokokowe rekombinowane białka, które będą wykazywały wysoką immunogenność i będą uniwersalne dla wszystkich serotypów *S. pneumoniae*.

PIŚMIENNICTWO

- Obaro S, Adegbola R: The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol* 2002;51:98-104.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997;46:1-24.
- Garcia-Rodriguez JA, Martinez MJF: Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S2): S59-73.
- Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH: Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18 638-646.
- Gray BM, Converse GM, Dillon HC: Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-933.
- Catterall JR: *Streptococcus pneumoniae*. *Thorax* 1999;54:929-937.
- Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. http://www.pzh.gov.pl/epimeld/index_p.html
- AlonsoDeVelasco E, Verheul AFM, Verhoef J, Snippe H: *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis and vaccines. *Microbiol Rev* 1995;59:591-603.
- Hausdorff W, Feikin DR, Klugman KP: Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005;5:83-93.
- Austrian R: The pneumococcus at the millennium: not down, not out. *J Infect Dis* 1999;179(Suppl. 2):S338-341.
- Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1093-101.
- Vila-Córcles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C; EVAN Study Group. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006;43(7):860-8.
- Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, Konradsen HB, Reinert RR, Sauerland D, Wittrup-Jensen K, Loiseau C, Fedson DS. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(8):531-40.
- Centers for Disease Control and Prevention: Pneumococcal disease. W: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Red. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S. 10th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2008.
- Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR: The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate formulation and use, Part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-140.
- Peters TR, Edwards KM: Pneumococcal vaccines: present and future. *Pediatr Ann* 2002;31:261-268.
- Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR: Which pneumococcal serogroups cause the most invasive diseases: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-121.
- Skoczyńska A, Hryniewicz W: Genetic relatedness, antibiotic susceptibility, and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* responsible for meningitis in Poland, 1997-2001. *Microb Drug Resist* 2003;9:175-182.

19. Grzesiowski P, Skoczyńska A, Albrecht P, Konior R, Patrzalek M, Sadowska M, Staroszczyk J, Szenborn L, Wysocki J, Hryniewicz W; Polish Pediatric IPD Group. Invasive pneumococcal disease in children up to 5 years of age in Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(9):883-5.
20. Korona-Główniak I, Malm A: Nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in pre-school children. *Polish J Environ Stud* 2006;15(Suppl. 5a):65-68.
21. Sulikowska A, Grzesiowski P, Taraszkiewicz M, Hryniewicz W: Nosicielstwo nosogardłowe *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5 roku życia w wybranych środowiskach w Warszawie. *Pediatr Pol* 2003;78:377-384.
22. Sulikowska A, Grzesiowski P, Sadowy E, Fiett J, Hryniewicz W: Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from nasopharynxes of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J Clin Microb* 2004;42:3942-3949.
23. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, Lewis E, Fireman B. Post-licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(6):485-9.
24. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(9):810-5.
25. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(12):1162-1168.
26. Madhi SA, Levine OS, Hajjeh R, Mansoor OD, Cherian T. Vaccines to prevent pneumonia and improve child survival. *Bull World Health Organ* 2008;86(5):365-72.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54(36):893-7.
28. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, Lexau CA, Thomas AR, Harrison LH, Reingold AL, Hadler JL, Farley MM, Anderson BJ, Schaffner W. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295(14):1668-74.
29. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, Barth RD, Nuorti JP, Griffin MR. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007;119(4):707-15.
30. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;118(3):865-73.
31. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 3:16-20.
32. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171-1176.
33. Salleras L, Domínguez A, Ciruela P, Izquierdo C, Navas E, Torner N, Borrás E. Changes in serotypes causing invasive pneumococcal disease (2005-2007 vs. 1997-1999) in children under 2 years of age in a population with intermediate coverage of the 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(11):997-1001.
34. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3):e197-209.
35. Malley R, Lipsitch M, Stack A, Saladino R, Fleisher G, Pelton S, Thompson C, Briles D, Anderson P: Intranasal immunization with killed unencapsulated whole cells prevents colonization and invasive disease by capsulated pneumococci. *Infect Immun* 2001;69:4870-4873.
36. McCool TL, Cate TR, Moy G, Weiser JN: The immune response to pneumococcal proteins during experimental human carriage. *J Exp Med* 2002;195:359-365.
37. Malley R, Trzcinski K, Srivastava A, Thompson CM, Anderson PW, Lipsitch M: CD4+ T cells mediate antibody-independent acquired immunity to pneumococcal colonization. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:4848-4853.
38. Briles DE, Tart RC, Swiatlo E, Dillard JP, Smith P, Benton KA, Ralph BA, Brooks-Walter A, Crain MJ, Hollingshead SK, McDaniel LS: Pneumococcal diversity: consideration for new vaccine strategies with emphasis on pneumococcal surface protein A (PspA). *Clin Microbiol Rev* 1998;11:645-657.

Informacje o Autorach

Dr n. farm. IZABELA KORONA-GŁÓWNIĄK – adiunkt; dr hab. n. med. ANNA MALM profesor UM – kierownik, Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji

Izabela Korona-Główniak
Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin,
tel. 81 742-37-72,
e-mail: iza.glowniak@umlub.pl