

**Tadeusz M. Zielonka**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## **Rola szczepień ochronnych w profilaktyce POChP. Komentarz do artykułu D. Góreckiej i E. Puścińskiej pt. „Profilaktyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc”**

The role of vaccination in chronic obstructive pulmonary disease.  
Commentary to the paper of Górecka D. and Puścińska E.: Prophylaxis  
in chronic obstructive pulmonary disease

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 4: 365–369**

W „Pneumonologii i Alergologii Polskiej” ukazał się niedawno artykuł dotyczący profilaktyki przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) [1]. Jest to bardzo ważna publikacja, gdyż zapobieganie chorobom rzadko bywa tematem doniesień w polskiej prasie medycznej, a jeszcze rzadziej przedmiotem działań lekarskich. Problem szczepień profilaktycznych u chorych na POChP potraktowano jednak dość powierzchownie i warto zwrócić uwagę na pewne aspekty tej sprawy. Choć wirusy z pewnością są częstą przyczyną zaostrzeń POChP, to wirusy grypy nie są ich głównym sprawcą. Częściej powodują je rinowirusy i *respiratory syncytial virus* [2]. Pomimo to szczepienia przeciw grypie mają korzystny wpływ u tych chorych, z powodu zmniejszenia liczby zgonów i hospitalizacji. Dyskusyjne jest jednak stwierdzenie autorek, że *szczepienia przeciw grypie są zalecane u chorych na ciężką postać POChP, zwłaszcza w podeszłym wieku* [1]. Jest to sprzeczne z zaleceniami *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), które umieszczają szczepienia przeciwgrypowe na równi ze stosowaniem SABA (*short acting beta 2 agonist*) na żądanie w każdej postaci POChP, nie tylko w ciężkiej. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* przyznaje dowo-

dom na skuteczność szczepień przeciwgrypowych najwyższy stopień (A) i zaleca ich stosowanie u wszystkich chorych na POChP, zaznaczając jedynie, że są one najbardziej skuteczne u pacjentów powyżej 65. roku życia [3]. Podeszły wiek jest jednak najważniejszym wskazaniem do szczepień przeciwgrypowych, gdyż stanowi niezależny czynnik ryzyka zgonu i hospitalizacji w przebiegu grypy [4]. Aż 90% zgonów związanych z grypą dotyczy osób powyżej 65. roku życia [4]. Podobne stanowisko można znaleźć w rekomendacjach *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS), które zalecają szczepienie przeciwko grypie chorych na POChP, podkreślając ich większą efektywność u osób w podeszłym wieku [5]. Również aktualne wytyczne Centrum Kontroli Zakażeń w Stanach Zjednoczonych (CDC, *Center of Diseases Control*) zalecają, aby w pierwszej kolejności szczepieniu poddać osoby chore na przewlekłą chorobę płuc [6]. *British Thoracic Society* (BTS) oparł swoje zalecenia dotyczące szczepienia przeciwko grypie chorych na POChP na wynikach badania Nichola i wsp. [7], którzy wykazali, że u chorych w podeszłym wieku szczepienia te zmniejszyły o 70% ryzyko zgonu i o 52% ryzyko hospitalizacji z powodu zapalenia płuc lub

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Tadeusz M. Zielonka, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, WUM, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: tmzielonka@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.11.2011 r.  
Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 0867–7077

grypy w porównaniu z grupą chorych nieszczepionych. Nie stwierdzono jednak zmniejszenia liczby wizyt w poradni ani hospitalizacji z innych powodów niż infekcje dróg oddechowych [7]. Jedynie w niezacytowanych przez autorki polskich zaleceniach PTChP dotyczących POChP [8] znajduje się identyczne stwierdzenie, że szczepienia przeciw grypie są zalecane u chorych w ciężkim stadium choroby. W metaanalizie, na którą powołują się autorzy polskich rekomendacji, stwierdzono w konkluzji, że inaktywowana szczepionka przeciwgrypową zmniejsza liczbę zaostrzeń POChP, ale nie podkreślono różnic w jej skuteczności w zależności od stadium choroby [9]. Ostatnio Schembri i wsp. [10], na podstawie analizy retrospektywnej 177 120 chorych na POChP, wykazali, że szczepienia przeciw grypie zmniejszają ryzyko zgonu niezależnie od jego przyczyny. Wobec bardzo niskiej wszczepialności grup wysokiego ryzyka w Polsce, warto jednoznacznie stwierdzić, że coroczne szczepienia przeciw grypie są zalecane u wszystkich chorych na POChP niezależnie od stadium choroby i ich wieku. Wszystkie badania zgodnie podkreślają bezpieczeństwo szczepienia przeciw grypie i nie obserwowano po nim zaostrzenia POChP.

Komentarza wymaga stwierdzenie, że poszczepienna ochrona przeciwgrypową trwa przez rok i stąd szczepienie powinno być regularnie powtarzane [1]. Potrzeba corocznego szczepienia przeciwgrypowego nie wynika ze spadku miana swoistych przeciwciał, które są wykrywane przez wiele lat [11]. Poszczepienna odporność może okazać się skuteczna nawet po wielu latach podczas epidemii wywołanej wirusem grypy o podobnej budowie [12]. Konieczność regularnych szczepień wynika z olbrzymiej zmienności antygenowej wirusa grypy. W kolejnych latach epidemie są powodowane przez inne wirusy, przed którymi nie chroni odpowiedź immunologiczna nabyta po szczepieniu przeciw wirusom o odmiennej budowie [13]. Zakażenie kilkoma szczepami wirusa równocześnie powoduje wymianę segmentów genowych i wirusy potomne posiadają całkowicie odmienne konstelacje genowe. Takie zjawisko nazwano genetyczną reasortacją (tzw. skok antygenowy) [14].

Sprostowania wymaga także stwierdzenie, że „stosowane obecnie szczepienia są inaktywowanymi szczepionkami” [1]. Nie można utożsamiać szczepienia, czyli działania, ze szczepionką, którą w tym celu się stosuje. Ponadto Urząd ds. Żywności i Leków Stanów Zjednoczonych (FDA, *Food and Drug Administration*) dopuścił do stosowania także żywe szczepionki podawane donosowo, ale nie zostały one jeszcze zarejestrowane w Polsce,

a Komitet Doradczy ds. Szczepień USA (ACIP, *The Advisory Committee on Immunization USA*) zaleca je jedynie u osób zdrowych poniżej 50. roku życia [15].

Autorki, pisząc o szczepieniach przeciwko grypie i infekcjach wirusowych, nieopatrznie wprowadziły wiele stwierdzeń dotyczących bakteryjnych zaostrzeń POChP, co może powodować błędne decyzje terapeutyczne. Podając kryteria rozpoznania zaostrzenia POChP, stwierdzono, że cechuje je nasilenie duszności oraz zmiana ilości i charakteru płwociny [1]. Bardziej precyzyjne jest stwierdzenie zwiększenia ilości wydzieliny, a zmiana jej charakteru na ropny przemawia za bakteryjną etiologią. W dalszej części omawiania szczepień przeciwgrypowych autorki piszą o stosowaniu antybiotyków w zaostrzeniach POChP. Nie jest to zalecane w wirusowych zakażeniach, a nieuzasadnione ich stosowanie, między innymi w niebakteryjnych zaostrzeniach POChP, przyczynia się do narastania antybiotykooporności.

Wątpliwości budzi nieoparte odnośnikiem literaturowym stwierdzenie, że hospitalizacja jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu chorych z zaostrzeniem POChP [1]. Logiczną tego konsekwencją byłoby niekierowanie do szpitali chorych z zaostrzeniem POChP, skoro zwiększa to ryzyko ich zgonu. Czy autorki dotarły do prac z randomizacją, które wykazały, że chorzy z zaostrzeniem POChP leczeni w szpitalu częściej umierają niż chorzy w podobnym stanie leczeni w ambulatoryjnie? Do szpitala przyjmowani są chorzy w cięższym stanie, w porównaniu z leczonymi ambulatoryjnie i z tego powodu częściej umierają. Nie można jednak twierdzić, że hospitalizacja jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w tych przypadkach.

Komentarza wymaga również problem szczepień przeciwko *Streptococcus pneumoniae*. Choć bakterie są ważną przyczyną zaostrzenia POChP, to udział pneumokoków jako przyczyny zaostrzeń i zgonów w przebiegu tej choroby wyraźnie zmniejsza się w miarę narastania zaburzeń czynnościowych układu oddechowego i rzadziej wówczas występują niż *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* [16]. Tym być może należy tłumaczyć mniejszą rolę szczepień przeciw pneumokokom w ochronie przed zgonem i zaostrzeniami bakteryjnymi u chorych na POChP. Autorki nie określiły, na podstawie jakich źródeł uznały rok 1990 za przełomowy w narastaniu oporności pneumokoków na antybiotyki [1]. Problem narasta od lat 60. ubiegłego wieku, kiedy to pojawiła się oporność pneumokoków na penicyliny [17]. Sprzyja temu niewłaściwe i nieuzasadnione stosowanie anty-

biotyków, zależne od poziomu edukacji i panującej wśród lekarzy mody na stosowanie pewnych leków, co powoduje bardzo duże różnice regionalne w zakresie oporności na odmienne antybiotyki [18, 19].

Zalecenia zarówno GOLD [3], ERS/ATS [5], CDC [20], jak i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) [7] zalecają szczepienie przeciwko pneumokokom chorych na POChP. Przyznają one temu zaleceniu dość wysoką rangę (B), ale mało jest dobrze przeprowadzonych badań potwierdzających to stanowisko. Coraz częściej pojawiają się krytyczne opinie dotyczące szczepienia 23-walentną polisacharydową szczepionką w tej grupie chorych [10, 21]. Już w latach 90. XX wieku obserwowano, że skuteczność szczepienia przeciw pneumokokom mierzona potwierdzoną bakteriologicznie inwazyjną chorobą pneumokokową u chorych na przewlekłe choroby płuc była mniejsza (64%) niż w innych grupach ryzyka, takich jak chorzy na cukrzycę (84%) z aspienią (77%), osoby w podeszłym wieku powyżej 65. roku życia (75%), chorzy na chorobę wieńcową (73%) i z niewydolnością serca (69%) [22]. Wykazano nawet mniejszą skuteczność tych szczepień w grupie chorych na POChP w porównaniu z grupą zdrowych osób [21]. U chorych na POChP już po trzech latach od szczepienia obserwowano znamienne spadki miana przeciwciał przeciw pneumokokom [23]. W późniejszych badaniach potwierdzono jednak skuteczność szczepień przeciw pneumokokowym u chorych na POChP [24]. Od 2007 roku GOLD zaleca szczepienie polisacharydową szczepionką pneumokokową chorych na POChP powyżej 65. roku życia oraz młodszych chorych, u których  $FEV_1$  (*forced expiratory volume in one second*) jest poniżej 40% wartości należnej [3]. W przeciwieństwie do polskich rekomendacji, to przy szczepieniach przeciw pneumokokom, a nie przeciw grypie, uzależniana się wskazania od wieku i stanu czynnościowego układu oddechowego. W 2009 roku ukazała się metaanaliza obejmująca największą grupę chorych na POChP, która nie potwierdziła, by szczepienie przeciw pneumokokom zmniejszało ryzyko zgonu u chorych na POChP [10]. Inna metaanaliza z 2009 roku, u ponad 100 000 osób, również nie wykazała skuteczności szczepienia polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokową u chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego w ochronie przed zapaleniem płuc [25]. W marcu 2011 roku Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych, analizując dowody na skuteczność szczepionki polisacharydowej przeciw pneumokokom, wydała negatywną opinię w sprawie zakwalifikowania tego szczepienia jako gwarantowanej procedury u chorych na astmę i POChP [26].

W uzasadnieniu stwierdzono, że wyniki badań kontrolowanych z randomizacją nie wykazały jednoznacznie, aby u chorych na POChP szczepienie przeciw pneumokokom w porównaniu z placebo w istotny sposób zmniejszało liczbę zgonów, zapaleń płuc, zaostrzeń choroby, hospitalizacji, zuzycia beta-mimetyków lub glikokortykosteroidów.

Zdaniem autorek omawianego artykułu szczepionka skoniugowana jest skuteczniejsza immunologicznie niż polisacharydowa [1]. Identyczne zdanie znalazło się również w rekomendacjach PTChP [8]. Prawdopodobnie w przyszłości szczepionki skoniugowane zastąpią polisacharydowe u chorych na POChP, ale obecnie nie są one jeszcze zarejestrowane w Polsce do stosowania u dorosłych i trudno rekomendować je u chorych na POChP. W naszym kraju 7-walentna szczepionka skoniugowana została dopuszczona u dzieci od 6. tygodnia życia do 5 lat, 10-walentna od 6. tygodnia życia do 2 lat, a 13-walentna od 6. tygodnia życia do 5. roku życia [27]. W cytowanej przez autorki pracy badano skuteczność szczepionki 7-walentnej [28]. Była to pierwsza skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa zawierająca w swym składzie antygeny najważniejszych w Stanach Zjednoczonych chorobotwórczych serotypów *Streptococcus pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Szczepionka skutecznie zmniejszała liczbę zachorowań spowodowanych tymi szczepami, ale wzrosła liczba zakażeń spowodowanych innymi serotypami [29]. Z tego powodu wyprodukowano szczepionkę 10-, a następnie 13-walentną (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 9, 19F, 23F), chroniącą przed szerszym panelem patogennych szczepów [30, 31]. Obecnie trwają intensywne prace kliniczne nad zastosowaniem skoniugowanej szczepionki u dorosłych [32], ale na wyniki w grupie chorych na POChP, przyjdzie jeszcze poczekać. W cytowanej przez autorki pracy [28] wykazano jedynie przewagę immunologiczną szczepionki skoniugowanej nad polisacharydową, mierzoną wyższym stężeniem swoistych przeciwciał IgG i wskaźnikiem aktywności opsonofagocytarnej. Trudno na tej podstawie przesądzać, że szczepionki skoniugowane będą w praktyce klinicznej skuteczniej chronić chorych na POChP przed zachorowaniem i zgonem spowodowanym *Streptococcus pneumoniae* w porównaniu ze szczepionką polisacharydową. Szczepionka skoniugowana jest kilkukrotnie droższa od polisacharydowej, a konieczność rewakcynacji znacząco zwiększa te różnice.

Po stwierdzeniu wyższej skuteczności szczepionki skoniugowanej, autorki piszą, że ponowne szczepienie jest zalecane tylko w ściśle określonych przypadkach [1]. Może to budzić wątpliwo-

ści, gdyż w przypadku szczepionek skoniugowanych u dzieci zaleca się 4 szczepienia (trzy co miesiąc, a czwarte po roku) [33]. Dopuszczalne jest stosowanie tylko trzech wstrzyknięć — dwie dawki w odstępie dwóch miesięcy i trzecia po roku [33]. Prawdopodobnie chodziło o szczepionkę polisacharydową, którą wstrzykuje się domięśniowo lub podskórnie, a dawka przypominająca nie może być podana przed upływem 3 lat, gdyż częściej obserwowano wówczas poważniejsze działania niepożądane [34]. Po upływie 5–10 lat od szczepienia obserwowano znamienne zmniejszenie stężenia swoistych przeciwciał [35], co stało się podstawą zaleceń rewakcytacji. Brakuje jednak dowodów na ścisłą korelację pomiędzy mianem przeciwciał a ochroną przed zachorowaniem. Dane epidemiologiczne wskazują na utrzymującą się dziesięcioletnią ochronę po jednej dawce i nie jest konieczna rutynowa rewakcytacji po tym okresie [22]. U osób w podeszłym wieku wzrost miana przeciwciał po powtórnych szczepieniu jest znacznie mniejszy niż po pierwszym wstrzyknięciu [36]. W Stanach Zjednoczonych nie zaleca się rutynowej rewakcytacji poliwalentną szczepionką polisacharydową, ograniczając wskazania do jej powtórne go stosowania do przypadków zwiększonego ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową [20]. Ryzyko to jest szczególnie duże u dzieci z asplenią, u chorych na przewlekłą chorobę nerek, po przeszczepieniu nerki, z zespołem nerczycowym, w zakażeniu HIV, w białaczkę, szpiczaku, chorobie Hodgkina i w stanach immunosupresji (np. chemio- lub kortykoterapia) [20]. U osób po 65. roku życia drugą dawkę zaleca się po upływie 5 lat od pierwszego szczepienia [20]. Dotychczas niewiele wiadomo o tym, czy kolejne dawki są korzystne, ale nie jest zalecane wielokrotne powtarzanie tych szczepień.

Krytyczna ocena wyników dotychczasowych badań nad zastosowaniem szczepionki przeciw pneumokokom u chorych na POChP w najmniejszym stopniu nie deprecjonuje wskazań do jej stosowania w innych grupach chorych, u których są silne dowody na jej skuteczność [37, 38]. Pneumokokowe zapalenie płuc jest jedną z najważniejszych przyczyn zgonów [39]. Zastosowanie szczepionki u małych dzieci w znamienny sposób zmniejsza liczbę inwazyjnej choroby pneumokokowej i spowodowanych przez nią zgonów [40]. Masowe szczepienia w tej grupie wiekowej zmniejszyły liczbę zgonów z powodu zapaleń płuc również u osób w podeszłym wieku, gdyż dzieci są częstym źródłem ich zakażenia [41]. W Polsce szczepienie przeciw pneumokokom jest zalecane u osób powyżej 65. roku życia, u dzieci powyżej

2. roku życia i osób dorosłych z grup ryzyka, takich jak chorzy na cukrzycę, przewlekłe choroby serca i płuc, chorobę alkoholową, nabyte zaburzenia odporności oraz po splenektomii [42]. Bardzo ważna jest rzetelna znajomość wskazań i ograniczeń szczepień profilaktycznych, gdyż mogą one uratować więcej ludzi niż niejeden lek lub kosztowna terapia inwazyjna.

### Konflikt interesów

Potencjalny konflikt interesów — Autor wyklądał i brał udział kongresach naukowych na zaproszenie firm: Sanofi Pasteur, Pfizer i GSK.

### Piśmiennictwo:

- Górecka D., Puścińska E. Profilaktyka przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79: 239–245.
- Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. i wsp. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2010 update. <http://www.goldcopd.com/>. Accessed August 8, 2011.
- Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. i wsp. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289: 179–186.
- ERS/ATS. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. <http://www.copd-ats-ers.org/copddoc.pdf>. Accessed August 17, 2011.
- ACIP. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (AICP). *MMWR* 2010; 59: 1–64.
- Nichol K.L., Baken L., Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 397–403.
- Pierzchała W., Barczyk A., Górecka D., Śliwiński P., Zieliński J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78: 318–347.
- Poole P.J., Chacko E., Wood-Baker R.W., Cates C.J. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 25: CD002733.
- Schembri S., Morant S., Winter J.H. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009; 64: 567–572.
- Couch R.B. An overview of serum antibody responses to influenza virus antigens. *Dev. Biol. (Basel)* 2003; 115: 25–30.
- Brydak L.B. Grypa. Oficyna Wydawnicza Rytm Warszawa 2008.
- Scholtissek C. Molecular evolution of influenza viruses. *Virus Genes* 1996; 11: 209–215.
- Treanor J. Influenza vaccine — outmaneuvering antigenic shift and drift. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 218–220.
- Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevention and Control of Influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2007; 56 (RR-6): 1–54.
- Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S., Mauch H., Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
- Finland M. Editorial. *N. Engl. J. Med.* 1970; 284: 212.
- Flemingham D., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 191–203.
- Hoban D.J., Doern G.V., Fluit A.C., Roussel-Delvallez M., Jones R.N. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997–1999. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32 (supl. 2): 81–93.

20. Nuorti J.P., Whitney C.G., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59(RR-11): 1–18.
21. Schenkein J.G., Nahm M.H., Dransfield M.T. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest* 2008; 133: 767–774.
22. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam R.R. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826–1831.
23. Kraus C., Fischer S., Ansorg R., Hüttemann U. Pneumococcal antibodies (IgG, IgM) in patients with chronic obstructive lung disease 3 years after pneumococcal vaccination. *Med. Microbiol. Immunol.* 1985; 174: 51–58.
24. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N. i wsp. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61: 189–195.
25. Huss A., Scott P., Stuck A.E., Trotter C., Egger C. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 48–58.
26. Ocena raportu w sprawie oceny leku „PNEUMO 23 (*vaccinum pneumococcale polysaccharidum*) w profilaktyce inwazyjnej choroby pneumokokowej u osób chorujących na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc” nr 11-OT-433-2. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, marzec 2011.
27. Czerniak T., Szenborn L. Nowe szczepionki dopuszczone do obrotu w Polsce w latach 2008–2010. [http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przewodnik\\_Lekarza-8/Numer-5-2010](http://www.termedia.pl/Czasopismo/Przewodnik_Lekarza-8/Numer-5-2010).
28. Dransfield M.T., Nahm M.H., Han M.K. i wsp. COPD Clinical Research Network. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 499–505.
29. Frazão N., Brito-Avó A., Simas C. i wsp. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 243–252.
30. Rozenbaum M.H., Sanders E.A., van Hoek A.J. i wsp. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010; 340: c2509. doi: 10.1136/bmj.c2509.
31. Duggan S.T. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbet). *Drugs* 2010; 70: 1973–1986.
32. Hak E., Grobbee D.E., Sanders E.A. i wsp. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth. J. Med.* 2008; 66: 378–383.
33. Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej IChP u dzieci dotyczące stosowania siedmio-walentnej skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7). *Pediatr. Pol.* 2007; 82: 486–491.
34. Borgolo J.M., McLean A.A., Vella P.P. i wsp. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1978; 157: 148–154.
35. Mufson M.A., Krause H.E., Schiffman G., Hughey D.F. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am. J. Med. Sci.* 1987; 293: 279–289.
36. Mufson M.A., Hughey D.F., Turner C.E., Schiffman G. Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination. *Vaccine* 1991; 9: 403–407.
37. Ogilvie I., El Khoury A., Cui Y. i wsp. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systemic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009; 29: 4891–4904.
38. Moberley S.A., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1): CD000422.
39. WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Weekly epidemiological record.* 2009; 83: 378–384.
40. Darkes M.J., Plosker G.L. Pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar; PNCRM7): a review of its use in the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infection. *Paediatr. Drugs* 2002; 4: 609–630.
41. 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: 787–792.
42. Program Szczepień Ochronnych na rok 2010. *Dz. Urz. MZ* Nr 10 z dnia 23 października 2009 r.