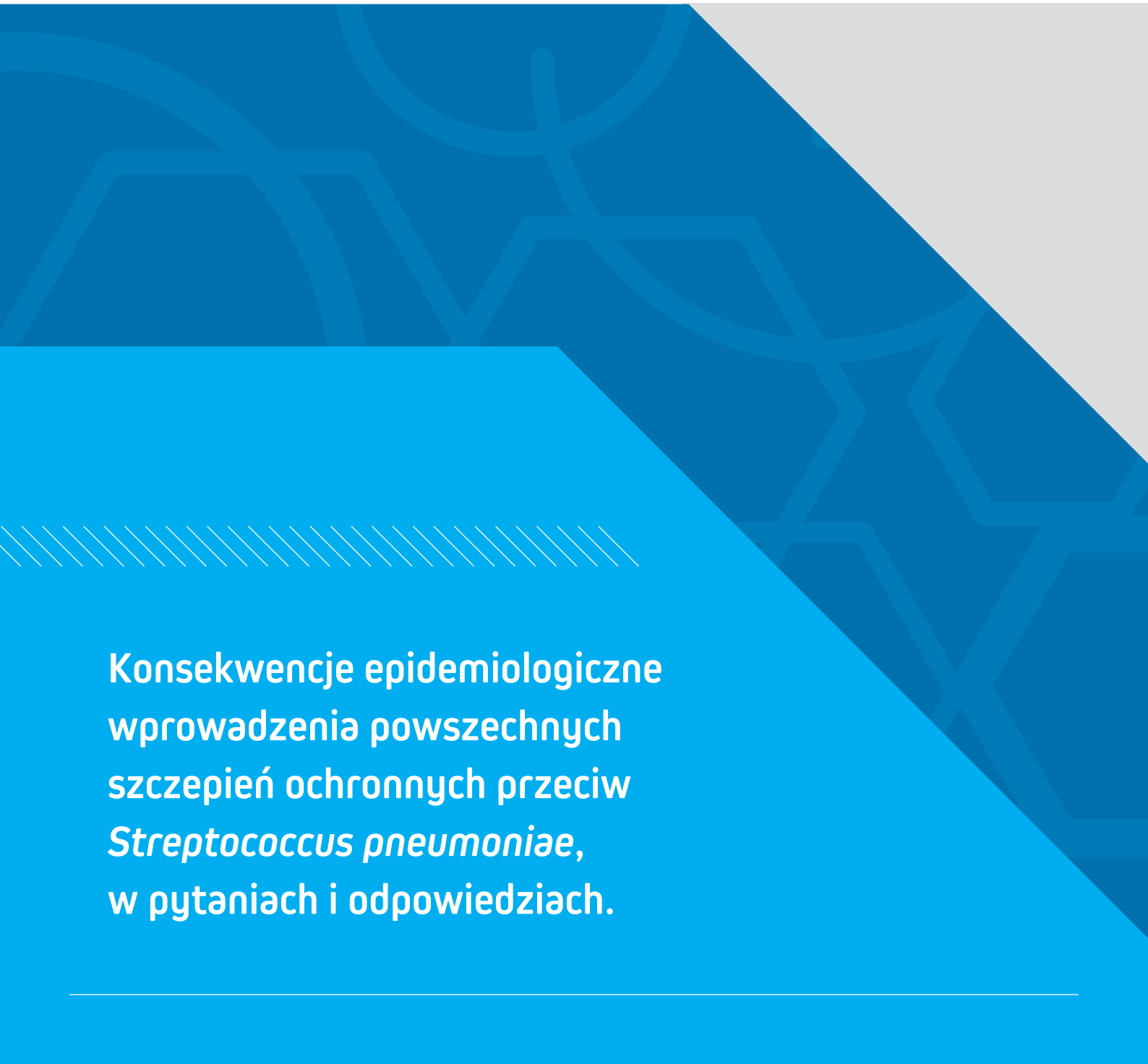


---

# Szczepienia przeciw *Streptococcus pneumoniae*



Konsekwencje epidemiologiczne  
wprowadzenia powszechnych  
szczepień ochronnych przeciw  
*Streptococcus pneumoniae*,  
w pytaniach i odpowiedziach.

---

---

**HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością**  
**Spółka Komandytowa**

ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
Tel | fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
www.healthquest.pl

**AUTORZY:**

dr hab. n. med. Dominik Golicki  
mgr Ewa Kamińska  
dr hab. n. med. Maciej Niewada

Opracowanie zostało sfinansowane i przeprowadzone na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Partnerem społecznym raportu jest Fundacja Instytut Ochrony Zdrowia.

HealthQuest Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Sp. K. opracował na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o. raport kompleksowo podejmujący tematykę szczepień ochronnych przeciw pneumokokom oraz prezentujący dostępne obecnie na rynku i stosowane w ramach Programu Szczepień Ochronnych preparaty. Raport ma charakter edukacyjny i przedstawia przegląd badań, opracowań i dostępnych danych w omawianym zakresie.

# Spis treści



<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	5
Choosing the pneumococcal conjugate vaccine (PCV) for national immunization program (NIP) implementation in infants: Potential consequences for impact and disease burden in all ages Ron Dragan MD, Distinguished Professor of Pediatrics and Infectious Diseases.....	6
Wybór skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV) do narodowego programu szczepień (NIP) u niemowląt. Potencjalne konsekwencje, wpływ i obciążenia chorobą w każdym wieku Prof. dr hab. n. med. Teresa Jackowska .....	7
Szczepienia ratują życie Red. Renata Furman, Dyrektor Działu Analiz Systemowych, Instytut Ochrony Zdrowia, ekspert Porozumienia na Rzecz Dobrych Praktyk w Szczepieniach.....	9
<b>Wprowadzenie</b> .....	10
Czy wprowadzenie powszechnych obowiązkowych szczepień ochronnych przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i> w Polsce jest sukcesem? .....	10
Czy szczepionki PCV10 i PCV13 są jednakowe?.....	10
Co zadecydowało o wyborze szczepionki PCV10 do powszechnych bezpłatnych szczepień dzieci w ramach Programu Szczepień Ochronnych w Polsce?.....	10
Jak często wybierane są szczepionki PCV13 i PCV10 na świecie?.....	11
Jak często wybierane są szczepionki PCV13 i PCV10 w Europie? .....	11
<b>Epidemiologia</b> .....	12
Jak wygląda epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce?.....	12
Jak wygląda śmiertelność z powodu IChP w Polsce?.....	12
Jak wygląda kwestia lekooporności w zakażeniach pneumokokowych w Polsce? .....	13
Czy choroby wywołane przez serotyp 3 stanowią w Polsce istotny problem epidemiologiczny?.....	13
Czy choroby wywołane przez serotyp 19A stanowią w Polsce istotny problem epidemiologiczny?.....	14
Jak bardzo istotne w polskiej epidemiologii są serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i> różniące szczepionki pneumokokowe?.....	15
<b>Kwestia równoważności szczepionek</b> .....	16
Czy szczepionka 10-walentna jest skuteczna w odniesieniu do serotypu 19A <i>Streptococcus pneumoniae</i> ?... 16	
Producent szczepionki PCV10 chętnie powołuje się na raport IVAC z 2017 roku rzekomo wspierający pełną równoważność szczepionek skoniugowanych. Co to za dokument? .....	17
Czy autorzy dokumentu IVAC twierdzą, że PCV10 jest równoważna PCV13? .....	17
Autorzy dokumentu IVAC opublikowali w październiku 2017 roku przegląd systematyczny PRIME .....	18
Immunogenność szczepionek .....	20
Badanie Prymula 2017.....	20
Badanie 116485 (SPNG-009).....	20
Badanie van Westen 2015 .....	20

---

# Spis treści

Antybiotykooporność .....	21
<b>Doświadczenia poszczególnych państw .....</b>	<b>22</b>
Na co wskazują dane epidemiologiczne z państw, w których w powszechnych szczepieniach obowiązkowych używa się tylko PCV10? .....	22
Finlandia .....	22
Brazylia .....	25
Chile .....	25
Ameryka Południowa .....	27
Wnioski z przeglądu de Oliveira 2016 .....	27
Jakie stanowisko zajęli pediatrizy łatynoamerykańscy skupieni w ALAPE (Asociación Latinoamericana de Pediatría) w kwestii przeglądu de Oliveira 2016? .....	27
Austria .....	28
Belgia .....	28
Sytuacja epidemiologiczna w państwach, w których stosowane są równolegle obie szczepionki skoniugowane (PCV13 i PCV10) .....	29
Czechy .....	29
Słowacja .....	29
Na co wskazują dane epidemiologiczne z państw, w których w powszechnych szczepieniach obowiązkowych używa się tylko PCV13? .....	30
Izrael .....	30
Anglia i Walia .....	31
Francja .....	31
Polska (doświadczenia z programów samorządowych) .....	32
Wpływ na zapalenia płuc – efekt bezpośredni i pośredni (odporność populacyjna) .....	32
Publikacja Patrzalek et al. 2012 .....	32
Publikacja Patrzalek et al. 2016 .....	32
<b>Na jakiej podstawie powinniśmy formułować wnioski dotyczące skuteczności poszczególnych szczepionek przeciw pneumokokom? .....</b>	<b>34</b>
<b>Podsumowanie .....</b>	<b>35</b>
Spis rycin .....	37
Spis tabel .....	38
Piśmiennictwo .....	39

# Wykaz skrótów i akronimów

ALAPE	Asociación Latinoamericana de Pediatría
CDC	Centra Kontroli i Prewencji Chorób (ang. Centers for Disease Control and Prevention)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
GAVI	Global Vaccine Alliance
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IChP	inwazyjna choroba pneumokokowa
IVAC	International Vaccine Access Center
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego
MDR	szczepy wielolekooporne (ang. multi drug resistant)
NPC	nosicielstwo nosowo-gardłowe (ang. nasopharyngeal carriage)
PAHO	Pan American Health Organization (amerykańskie, regionalne biuro WHO)
PCV7	7-walentna skoniugowana szczepionka przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PCV10	10-walentna skoniugowana szczepionka przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PCV13	13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PRIME	Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence Systematic Review (przeгляд systematyczny przygotowany m.in. przez IVAC na potrzeby SAGE, opublikowany w październiku 2017)
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (grupa robocza WHO ds. szczepień)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Choosing the pneumococcal conjugate vaccine (PCV) for national immunization program (NIP) implementation in infants: Potential consequences for impact and disease burden in all ages.

**Ron Dragan, MD**  
**Distinguished Professor of Pediatrics and Infectious Diseases**



Two PCVs are now licensed and available: PCV13 and PCV10. Both are safe, immunogenic and efficacious, and both have proven to have great impact on diseases for various outcomes, including sepsis, meningitis, pneumonia, antibiotic consumption and indirect protection. However, the 2 vaccines differ with regard to two main points. First, the vaccines are not conjugated to the same carrier, which for some serotypes make a great difference in immunogenicity. In general, PCV13 induces higher functional antibody concentrations and higher memory B-cell numbers, which correlates with an impact on nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes. This is related to a better herd (indirect) protection in adults due to reduced circulation of PCV vaccine serotypes. Although in most countries with widespread PCV10 or PCV13 programs, indirect protection against disease in adults has been recorded, in countries using PCV13 the effect is more impressive overall. In the elderly (especially those  $\geq 80$  years old) replacement with new-vaccine serotypes becomes an issue for both vaccines.

Second, even more impressively, are the differences between PCV10 and PCV13, in the PCV13 containing 3 serotypes that are not included in PCV10: serotypes 3, 6A and 19A. The impact of PCV13 on serotype 3 is a matter of continuous analysis, so far with not fully proven impact. On the other hand, serotype 19A was one of the most invasive and most antibiotic-resistant serotypes ever before PCV implementation. Despite some potential cross-protection against invasive pneumococcal disease (i.e. bacteremia or meningitis) afforded by serotype 19F in PCV10 against 19A, very little such protection is afforded against mucosal diseases (i.e. otitis media). No protection at all is provided against nasopharyngeal carriage of 19A, resulting in a replacement phenomenon and increase in carriage of 19A, and this in turn results in increase in the opportunity by individuals in the community to be exposed to this virulent and resistant serotype. This results in increase in diseases by serotype 19A in all ages in practically all countries using PCV10. In contrast, in countries using PCV13, diseases and carriage by serotype 19A has declined in all ages. This is a very important difference, given the virulence and resistance of serotype 19A. For serotype 6A, potential protection against 6A can be afforded by serotype 6B found in PCV7 or PCV10, but as for carriage and indirect protection, still PCV13 is superior since it contains the antigen of 6A. Furthermore, post PCV7 and PCV10 implementation, disease replacement, especially in adults, by the cross-immunogenic serotype 6C was seen, and serotype 6C became one of the most important serotypes causing replacement diseases since cross protection by serotype 6B that is contained in PCV10 is not sufficient to prevent serotype 6C carriage and diseases. However, PCV13 is the only vaccine that contains true 6A antigen, and this antigen provides appropriate cross protection against serotype 6C, both in invasive disease and in mucosal disease and carriage. Thus again, as with serotype 19A, countries using PCV10 witness significant increase in disease caused by serotype 6C, while those using PCV13 witness a clear decrease in both carriage and disease.

Thus, although both vaccines are beneficial, when the overall impact is compared between PCV13 and PCV10, PCV13 has proven to have an improved impact against pneumococcal disease in all ages compared to PCV10. This could be the explanation why most countries in the developed world prefer to use this vaccine.

## Wybór skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV) do narodowego programu szczepień (NIP) u niemowląt.

### Potencjalne konsekwencje, wpływ i obciążenia chorobą w każdym wieku.

**Prof. dr hab. n. med. Teresa Jackowska**



#### Opracowanie na podstawie artykułu:

1. Disparities in effectiveness of Pneumococcal Vaccine in Industrialized and Developing Countries: Is vaccination closing the Gap? Rachel Kornetsky, David Greenberg, Dana Falup-Pecurariu.
2. Szczepienia przeciw *Streptococcus pneumoniae*. Konsekwencje epidemiologiczne wprowadzenia powszechnych szczepień ochronnych przeciw *Streptococcus pneumoniae*, w pytaniach i odpowiedziach.

Dostępne są dwie skoniugowane szczepionki PCV10 i PCV13. Obie szczepionki mają dobrze udokumentowane bezpieczeństwo i są porównywalnie skuteczne w zakresie dziesięciu wspólnych serotypów *Streptococcus pneumoniae*. Obie skierowane są przeciw dziesięciu wspólnym serotypom *Streptococcus pneumoniae*: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F oraz 23F. Między szczepionkami występują dwie zasadnicze różnice. Szczepionka PCV13 skierowana jest dodatkowo przeciw serotypom 3, 6A oraz 19A. Szczepionki różnią się także tym, że są skoniugowane z różnymi nośnikami, co w przypadku niektórych serotypów powoduje różnicę w immunogenności.

Bakteria *Streptococcus pneumoniae* jest odpowiedzialna za zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowych i bakteriemie, a śmiertelność występuje najczęściej w krajach rozwijających się. Na podstawie opublikowanych badań można porównać wpływ wprowadzenia szczepionki PCV7, PCV10 lub PCV13 na wyniki IPD i zapalenia płuc u dzieci. Publikacje z krajów rozwiniętych (Stany Zjednoczone, Kanada, Australia i Izrael) potwierdzają spadek częstość występowania IPD wśród dzieci zarówno poniżej dwóch, jak i poniżej 5 lat. Po wprowadzeniu PCV7 stwierdzono zmniejszenia odsetka hospitalizacji z powodu zapalenia płuc u dzieci <5 lat w USA, Wielkiej Brytanii. Zmniejszenie odsetka hospitalizacji z powodu zapalenia płuc stwierdzono także w krajach rozwijających się (Nikaragua, Urugwaj, Afryka Południowa).

Według danych International Vaccine Access Center (IVAC) z października 2017 roku, 142 państwa na świecie wprowadziły narodowe programy szczepień ochronnych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. W Europie szczepionka PCV13 jest stosowana u 6,6 mln dzieci, głównie w krajach o dużej liczbie dzieci, zaś szczepionka PCV10 u 882 tys. dzieci, głównie w małych krajach jak Azerbejdżan, Armenia, Gruzja, Litwa, Łotwa, Białoruś, Cypr i Islandia.

W Polsce Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) na podstawie serotypowania u 699 chorych potwierdził, że wykrywalność IChP jest najwyższa w grupach u dzieci poniżej 2. roku życia oraz u osób powyżej 65. roku życia. Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP były: serotyp 3, 14 oraz 19A. Serotyp 3 i 19A odpowiedzialne w Polsce za IChP występuje tylko w szczepionce PCV13, a nie ma ich w szczepionce PCV10.

W Polsce najczęstszą przyczyną IChP jest serotyp 3 pneumokoka, który występuje najczęściej u osób po 65. roku życia i starszych. Serotyp 19A jest trzecią pod względem częstości przyczyną IChP w Polsce, bez względu na wiek. U dzieci do 5. roku życia najczęściej (w 45%) wykrywane były izolaty wielolekooporne pneumokoka, a serotypem pneumokoka o największej wielolekooporności jest 19A. Szczepionka PCV10 nie zawiera antygenów *Streptococcus pneumoniae* serotypu 19A. W Charakterystyce Produktu Leczniczego szczepionki PCV10 jest informacja o reakcji krzyżowej z serotypem 19A. Te zapisy wprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań obserwacyjnych – w Brazylii

---

(w schemacie 3:1) i Finlandii – i dotyczą wyłącznie IChP u dzieci do 5. roku życia. W ChPL PCV10 nie ma zapisów dotyczących reakcji krzyżowej z serotypem 19A w odniesieniu do innych chorób powodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* jak zapalenie płuc czy zapalenie ucha środkowego oraz dla dzieci powyżej 5. roku życia.

Natomiast dane z Holandii i Szwecji nie potwierdziły zjawiska odporności krzyżowej na serotyp 19A po zaszczepieniu PCV10. Dane z Austrii potwierdzają trzykrotny wzrost liczby IChP spowodowanej przez serotyp 19A po wprowadzeniu szczepień PCV10.

Aktualne dane z monitoringu epidemiologicznego z Finlandii i Brazylii wskazują na znaczny wzrost serotypów nieszczepionkowych (19A, 3), w nieszczepionych PCV10 grupach wiekowych (szczególnie 65 i więcej lat). Dla obu szczepionek udowodniono skuteczność zarówno w krajach uprzemysłowionych, jak i rozwijających się, pod względem zmniejszania zapadalności na inwazyjną chorobę pneumokokową (IPD). Jeżeli powszechne szczepienia szczepionką PCV zostaną wprowadzone we wszystkich krajach do narodowych programów szczepień, to istnieje nadzieja, że częstość IPD może być prawdopodobnie znacznie zmniejszona. Jednak ze względu na różny skład obu szczepionek oraz możliwość wzrostu zachorowań serotypami nieszczepionkowymi konieczne jest dalsze monitorowanie zmian, aby oszacować częstość IPD i redukcję zapalenia płuc po wprowadzeniu szczepień. Konieczne jest prowadzenie stałego nadzoru celem wykrycia możliwego zastępowania serotypów w czasie po wprowadzeniu PCV.

Szczepionki PCV10 i PCV13 są skuteczne względem 10 wspólnych serotypów szczepionkowych.



## Szczepienia ratują życie

**Red. Renata Furman, Dyrektor Działu Analiz Systemowych, Instytut Ochrony Zdrowia, ekspert Porozumienia na Rzecz Dobrych Praktyk w Szczepieniach**



Szczepienia ochronne są fenomenem, największym osiągnięciem medycyny. Istnieje wiele leków, które zrewolucjonizowały medycynę (takie jak antybiotyki, leki znieczulające czy przeciwnowotworowe), a wśród nich szczególne miejsce zajmują szczepionki. Fakty są jednoznaczne: dzięki szczepieniom udało się zmniejszyć konsekwencje zdrowotne wielu chorób zakaźnych, a część z nich, takich jak ospa prawdziwa, błonica czy polio, wyeliminować. Eksperti oceniają, że życie zawdzięcza szczepionkom około 122 milionów osób, które bez nich nie miałyby szansy przeżyć nawet okresu dzieciństwa\*. Szczepionki są skuteczne i bezpieczne. To skuteczny sposób ochrony przed chorobami zakaźnymi zagrażającymi naszemu zdrowiu i życiu, a jednocześnie bardzo bezpieczny – szczepionki należą bowiem do najściślej kontrolowanej grupy produktów leczniczych dostępnych na rynku.

Badania kliniczne skuteczności szczepionek trwają wiele lat, następnie kontrolowane są na każdym etapie procesu ich wytwarzania przed ich wprowadzeniem na rynek. Dlatego z pełnym przekonaniem możemy twierdzić, że na rynku dostępne są tylko preparaty o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa. Naukowcy i lekarze nie ustają w intensywnych badaniach, które mają na celu rozwój nowych metod uodparniania. Już dziś możemy korzystać ze szczepionek, które chronią nas przed 26 chorobami zakaźnymi\*. Dlatego niezmiernie budujący jest fakt, że programy szczepień ochronnych w poszczególnych krajach umacniają się – zarówno pod względem wciąż rozszerzającego się wachlarza dostępnych szczepionek, jak i wzrastającej ich jakości. To niezmiernie ważne, aby obowiązkowe szczepienia oferowały najnowsze i najskuteczniejsze rozwiązania, które będą odpowiadały na wyzwania współczesnych systemów ochrony zdrowia.

Wiedza naukowa poparta gruntownymi badaniami i doświadczenia praktyki klinicznej jednoznacznie dowodzą skuteczności szczepień ochronnych i to zarówno w wymiarze zdrowia indywidualnego, jak i publicznego. Pamiętajmy, że w walce z chorobami zakaźnymi wygrywamy wszyscy – dzieci, rodzice, dziadkowie, całe społeczeństwo – lub przegrywamy wszyscy. Wygrywamy, kiedy utrzymujemy wyszczepialność na odpowiednim poziomie, przegrywamy w przypadku pandemii.

W dobie rosnących w siłę ruchów antyszczepionkowych, które z faktami medycznymi próbują walczyć emocjonalnymi argumentami, niesprawdzonymi i powielanymi mitami nt. szczepień, potrzebna jest merytoryczna dyskusja i otwarty dialog. Dlatego Instytut Ochrony Zdrowia w 2017 roku zainicjował Porozumienie na Rzecz Dobrych Praktyk w Szczepieniach. Wierzymy, że skupiając szerokie grono medycznych ekspertów oraz autorytetów w dziedzinie zdrowia, wyposażymy rodziców, opiekunów i lekarzy pediatrów w pełną wiedzę nt. szczepień ochronnych. Budujące jest to, że w niektórych krajach europejskich, w których szczepienia nie są obowiązkowe, przeważa obywatelskie i prozdrowotne podejście – rodzice szczepią swoje dzieci, a stan zaszczepienia jest wysoki. Pamiętajmy, że tylko uodpornienie wysokiego odsetka osób uruchamia mechanizm odporności zbiorowiskowej – nieocenionej, gdy myślimy o osobach chorujących przewlekle, lub dzieciach, które z różnych powodów nie mogą być szczepione.

W Polsce na straży odpowiedniego poziomu wyszczepialności stoi Program Szczepień Ochronnych [PSO], który ze względu na swoją rolę powinien być rozpatrywany w kategoriach przywileju, a nie obowiązku. Przywileju, który może zapewnić nam maksymalną ochronę przed zakażeniem, a w dalszej perspektywie przyczynić się do wyeliminowania niektórych chorób zakaźnych. Stąd tak ważne jest to, aby PSO ewoluowały wraz z osiągnięciami naukowymi i rosnącymi potrzebami społecznymi – tak aby odpowiadały wyzwaniom współczesnych systemów ochrony zdrowia.

\* Na podstawie: Ministerstwo Zdrowia, Ogólnopolski Dzień Szczepień, 07.12.2017, materiał dostępny pod linkiem: [www.archiwum.mz.gov.pl/\\_pdf\\_view?\\_bid=1&\\_pid=51551](http://www.archiwum.mz.gov.pl/_pdf_view?_bid=1&_pid=51551).

# Wprowadzenie

## Czy wprowadzenie powszechnych obowiązkowych szczepień ochronnych przeciw *Streptococcus pneumoniae* w Polsce jest sukcesem?

- ▶ Absolutnie tak! Jest to pierwsza tak duża zmiana w programie powszechnych szczepień ochronnych w Polsce od 2007 roku<sup>1</sup>.
- ▶ W ocenie Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologicznego wprowadzenie w Polsce powszechnego szczepienia wszystkich niemowląt i małych dzieci przeciw pneumokokom, finansowanego z budżetu państwa, to długo oczekiwana dobra decyzja, korzystna nie tylko dla zdrowia dzieci, ale także dla całego społeczeństwa.

## Czy szczepionki PCV10 i PCV13 są jednakowe?

- ▶ Obie szczepionki skoniugowane skierowane są przeciw dziesięciu wspólnym serotypom *Streptococcus pneumoniae*: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F oraz 23F<sup>2,5</sup>. Różnią się metodą koniugacji oraz samym białkiem nośnikowym.
- ▶ Szczepionka PCV13 zawiera dodatkowo trzy serotypy: **3, 6A oraz 19A**<sup>2</sup>.
- ▶ Obie szczepionki mają **dobrze udokumentowane bezpieczeństwo**. Obie są porównywalnie skuteczne względem inwazyjnej choroby pneumokokowej w zakresie dziesięciu wspólnych serotypów *Streptococcus pneumoniae*.
- ▶ Podobieństwa i różnice dotyczące skuteczności PCV10 i PCV13 zostaną omówione poniżej.

## Co zdecydowało o wyborze szczepionki PCV10 do powszechnych bezpłatnych szczepień dzieci w ramach Programu Szczepień Ochronnych w Polsce?

- ▶ O wyborze szczepionki PCV10 do Programu Szczepień Ochronnych w Polsce zdecydowała niższa cena (waga kryterium cenowego – 60%).
- ▶ Pod względem kryterium jakościowego niekwestionowanym liderem była szczepionka PCV13 (waga kryterium jakościowego – 40%).

---

## Jak często wybierane są szczepionki PCV13 i PCV10 na świecie?

- ▶ Według danych International Vaccine Access Center (IVAC) z czerwca 2018 roku, 143 państwa na świecie wprowadziły narodowe programy szczepień ochronnych przeciw *Streptococcus pneumoniae* – w tym **104 państwa (73%)** przy użyciu szczepionki **PCV13** oraz **31 państw (22%)** przy użyciu **PCV10**<sup>4</sup>.

## Jak często wybierane są szczepionki PCV13 i PCV10 w Europie?

- ▶ Jeśli pominąć Polskę, w której szczepionka jest wybierana rokrocznie w ramach przetargu, w państwach europejskich, które zdecydowały się oprzeć swój program powszechnych szczepień przeciw *Streptococcus pneumoniae* na szczepionce PCV13, rodzi się **6,6 mln dzieci**, w porównaniu do **882 tys. dzieci** w państwach, w których zdecydowano się na szczepionkę PCV10<sup>4,5</sup>.
- ▶ W państwach europejskich, które zdecydowały się na wybór jednej ze szczepionek, **szczepionka 13-walentna jest wybierana siedem razy częściej** niż szczepionka 10-walentna (**72% vs. 9,6%** urodzeń w Europie)<sup>4,5</sup>.
- ▶ Szczepionka PCV13 jest stosowana m.in. w Wielkiej Brytanii, Francji, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii, Czechach, Portugalii, Rosji, Turcji, a także kilkunastu innych państwach europejskich<sup>4</sup>.
- ▶ Szczepionka PCV10 jest stosowana m.in. w Azerbejdżanie, Armenii, Gruzji, Litwie, Łotwie, na Białorusi, Cyprze i Islandii<sup>4</sup>. Spośród dużych państw PCV10 jest stosowana w Belgii, Holandii i Finlandii.

# Epidemiologia

## Jak wygląda epidemiologia zakażeń pneumokokowych w Polsce?

- ▶ W 2017 roku w Polsce Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego oraz Główny Inspektorat Sanitarny odnotowały **1187 przypadków IChP**, w tym **171 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu** oraz **809 przypadków posocznicy**<sup>6</sup>.
- ▶ Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN) dysponował materiałem biologicznym, był w stanie potwierdzić IChP i przeprowadzić dalsze **serotypowanie u 870 chorych** z tego samego okresu<sup>7</sup>.
- ▶ Wykrywalność IChP przez KOROUN była najwyższa w grupach wiekowych **poniżej 2. roku życia** oraz **65 i więcej lat**. W grupie wiekowej **poniżej 2. roku życia** wykrywalność IChP spadła w 2017 roku w porównaniu z 2016 (z 5,43/100 000 do 4,69/100 000), podczas gdy w grupie wiekowej **65 i więcej lat** wzrosła (z 4,76/100 000 do 6,55/100 000)<sup>7,8</sup>.
- ▶ Czterema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP w całej populacji w Polsce w 2017 roku były: **serotyp 3** (n = 185), **14** (n = 75), **4** (n = 68) oraz **19A** (n = 51). **Pierwszy i czwarty najczęstszy serotyp odpowiedzialny za IChP w Polsce występują w szczepionce PCV13, ale nie ma ich w szczepionce PCV10**<sup>\*7</sup>.
- ▶ Trzema najczęstszymi serotypami *Streptococcus pneumoniae* odpowiedzialnymi za IChP u dzieci do 5. roku życia w 2017 roku były: serotyp **14, 19A i 19F**. **Serotyp 19A występuje w szczepionce PCV13, ale nie ma go w szczepionce PCV10**<sup>\*7</sup>.
- ▶ W 2017 roku przewidywane pokrycie szczepionkowe u dzieci do 5. roku życia w Polsce wyniosło **49% dla PCV10** oraz **66,7% dla PCV13**<sup>7</sup>.
- ▶ W ostatnim **pięcioletnim okresie** (2013 – 2017) przewidywane pokrycie szczepionkowe u dzieci do 2. roku życia w Polsce wyniosło **55,7% dla PCV10** oraz **73,4% dla PCV13**, zaś dla **dzieci do 5. roku życia odpowiednio – 53,9% oraz 75,1%**<sup>7</sup>.
- ▶ W 2017 roku przewidywane pokrycie szczepionkowe w całej populacji w Polsce wyniosło **35,7% dla PCV10** oraz **65,8% dla PCV13**<sup>7</sup>.

## Jak wygląda śmiertelność z powodu IChP w Polsce?

- ▶ W 2017 roku, w populacji dla której znany jest przebieg IChP (n = 579), **zmarło 32,6% pacjentów**<sup>7</sup>.
- ▶ Najwyższą śmiertelność, na poziomie **39,7%**, odnotowano u pacjentów **w wieku 65 i więcej lat**.
- ▶ Przewidywane **pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów** w Polsce w 2017 roku, wynosi **30% dla PCV10** oraz **68% dla PCV13**<sup>7</sup>.

\* Zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Synflorix – szczepionka Synflorix reaguje krzyżowo z serotypem 19A.

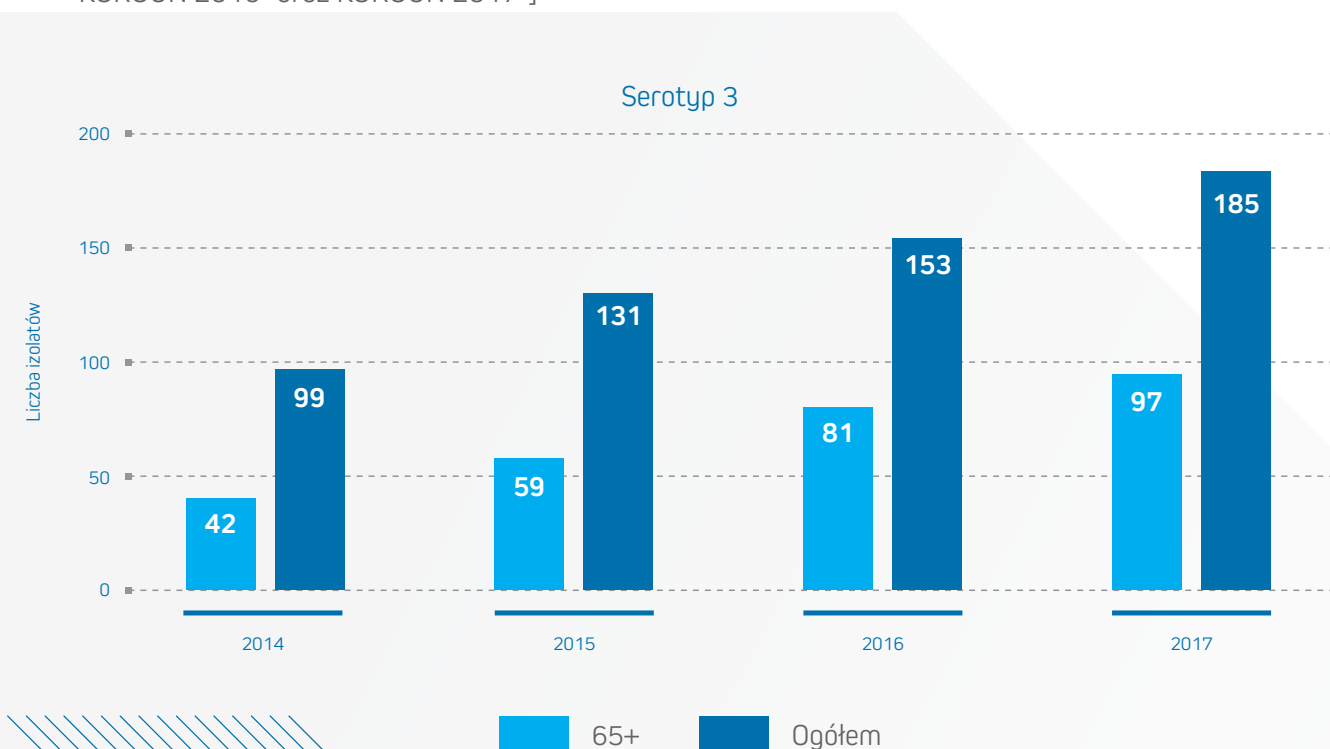
## Jak wygląda kwestia lekooporności w zakażeniach pneumokokowych w Polsce?

- ▶ Wśród izolatów *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5. roku życia **36%** stanowiły **izolaty wielolekooporne** (niewrażliwe na co najmniej trzy klasy antybiotyków)<sup>7</sup>.
- ▶ Serotypem pneumokoka o **największej wielolekooporności**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie, jest **19A** (ok. **78%** izolatów MDR).
- ▶ Przewidywane **pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów** *Streptococcus pneumoniae* we wszystkich grupach wiekowych wyniosło **58,6%** dla **PCV10** oraz **87,9%** dla **PCV13**.
- ▶ Przewidywane pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae* u **dzieci do 5. roku życia** wyniosło **72,2%** dla **PCV10** oraz **94,4%** dla **PCV13**<sup>7</sup>.

## Czy choroby wywołane przez serotyp 3 stanowią w Polsce istotny problem epidemiologiczny?

- ▶ **Serotyp 3 jest najczęściej identyfikowaną przyczyną IChP** łącznie dla całej populacji w Polsce<sup>7</sup>.
- ▶ **Udział serotypu 3 w IChP w Polsce ma tendencję wzrostową** (**18,5%** – **19,6%** – **22,6%** – **21,7%** w latach 2014–2017).

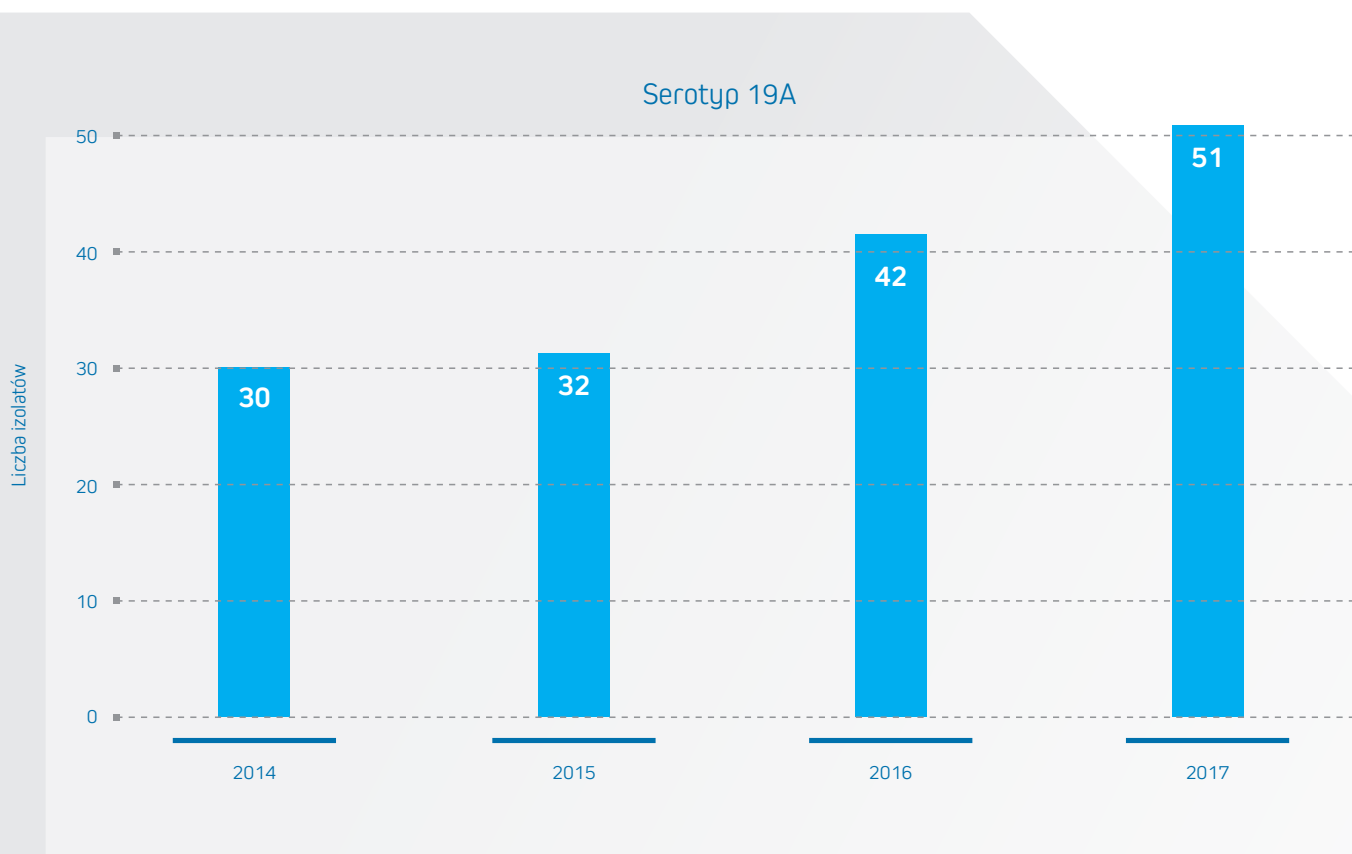
**Ryc. 1** Liczba odnotowanych przez KOROUN przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 3 w latach 2014–2017 – ogółem oraz w grupie wiekowej 65 i więcej lat [opracowanie własne na podstawie KOROUN 2016<sup>8</sup> oraz KOROUN 2017<sup>7</sup>]



## Czy choroby wywołane przez serotyp 19A stanowią w Polsce istotny problem epidemiologiczny?

- ▶ W 2017 roku **serotyp 19A** był **czwartą** pod względem częstości **przyczyną IChP w Polsce**, łącznie dla całej populacji (Ryc. 2)<sup>7</sup>.
- ▶ **U dzieci do 5. roku życia**, serotyp 19A jest **drugą najczęstszą przyczyną IChP** w Polsce (*ex aequo* z serotypem 19F).
- ▶ W 2017 roku, w porównaniu do 2014, odnotowano **ponad 3,3-krotny wzrost** liczby odnotowanych przypadków IChP spowodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* serotyp 19A w grupie wiekowej 65 i więcej lat.
- ▶ Serotyp 19A stanowi **największy problem epidemiologiczny w kontekście lekooporności** – **ok. 78% izolatów jest niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków** (dane dla wszystkich grup wiekowych łącznie)<sup>7</sup>.

**Ryc. 2** Liczba odnotowanych przez KOROUN przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 19A we wszystkich grupach wiekowych łącznie, w latach 2014–2017 [opracowanie własne na podstawie KOROUN 2016<sup>8</sup> oraz KOROUN 2017<sup>7</sup>]



---

## Jak bardzo istotne w polskiej epidemiologii są serotypy *Streptococcus pneumoniae* różniące szczepionki pneumokokowe?

- ▶ Trzy dodatkowe serotypy, które znajdują się w szczepionce PCV13, a nie ma ich w szczepionce PCV10\*, to serotyp 3, 6A i 19A<sup>7</sup>.
- ▶ Stanowią one **pierwszą (serotyp 3) i czwartą (serotyp 19A)** pod względem częstości **przyczynę IChP w Polsce we wszystkich grupach wiekowych łącznie**.
- ▶ Serotyp 19A stanowi *ex aequo* **drugą najczęstszą przyczyną IChP w Polsce u dzieci do 5. r.ż.**
- ▶ **Udział serotypów 3 i 19A rośnie w najstarszej grupie wiekowej** (65 i więcej lat), odpowiedzialnej za największą liczbę zachorowań na IChP.
- ▶ Serotyp 19A stanowi **kluczowy problem epidemiologiczny w kontekście lekooporności (ok. 78% izolatów MDR)**, we wszystkich grupach wiekowych łącznie<sup>7</sup>.

\* Zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Synflorix – szczepionka Synflorix reaguje krzyżowo z serotypem 19A.

---

# Kwestia równoważności szczepionek

## Czy szczepionka 10-walentna jest skuteczna w odniesieniu do serotypu 19A *Streptococcus pneumoniae*?

- ▶ Szczepionka PCV10 została dopuszczona do obrotu w Europie w 2009 roku. W swoim składzie nie zawiera antygenów *Streptococcus pneumoniae* serotypu **19A (nie uodparnia w sposób bezpośredni przeciw temu serotypowi)**<sup>3</sup>.
- ▶ W 2015 roku, Charakterystykę Produktu Leczniczego szczepionki PCV10 uzupełniono o informacje dotyczące **reakcji krzyżowej** z serotypem 19A. Te zapisy wprowadzono w oparciu o wyniki dwóch badań obserwacyjnych – w **Brazylia i Finlandii**<sup>3</sup>.
- ▶ W Brazylii narodowy program szczepień jest prowadzony z wykorzystaniem schematu dawkowania 3 + 1. Wyniki uzyskane w Brazylii nie odnoszą się do sytuacji w Polsce, gdyż w naszym kraju stosowany jest krótszy schemat szczepień (2 + 1).
- ▶ Nowe zapisy dotyczą **tylko i wyłącznie** inwazyjnej choroby pneumokokowej (IChP) i tylko i wyłącznie w odniesieniu do **dzieci do 5. roku życia**<sup>3</sup>.
- ▶ W ChPL PCV10 **nie ma zapisów dotyczących** reakcji krzyżowej z serotypem 19A w odniesieniu do innych chorób powodowanych przez *Streptococcus pneumoniae* – np. **zapalenie płuc** czy **zapalenie ucha środkowego**<sup>3</sup>.
- ▶ Nie przebadano czy ochrona przeciw serotypowi 19A trwa przez okres zbliżony do bezpośredniej ochrony zapewnianej przez antygen 19A w szczepionce PCV13.
- ▶ W kontekście wpływu na nosicielstwo w jamie nosowo-gardłowej (nasopharyngeal carriage – NPC), zaobserwowano efekt reakcji krzyżowej z serotypem 19A, tylko przy 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (czyli schemacie 3 + 1). Ta obserwacja nie ma odniesienia do sytuacji w Polsce, gdyż w Polsce powszechne szczepienia obowiązkowe przeciw pneumokokom prowadzone są z wykorzystaniem krótszego 2-dawkowego schematu szczepienia pierwotnego (czyli 2 + 1).
- ▶ Zgodnie z ChPL, szczepionka PCV10 wywołuje odpowiedź immunologiczną na reagujący krzyżowo serotyp 19A u 48,8% zaszczepionych schematem 3 + 1 (niestosowanym w szczepieniach powszechnych w Polsce). Ponieważ w Polsce stosowany jest krótszy schemat szczepień, należałoby się spodziewać niższej częstości krzyżowej odpowiedzi immunologicznej<sup>3</sup>.
- ▶ Dane z innych niż Brazylia czy Finlandia państw nie zawsze są tak optymistyczne. Publikacje z Holandii<sup>9</sup> i Szwecji<sup>10</sup> nie potwierdziły zjawiska odporności krzyżowej na serotyp 19A po zaszczepieniu PCV10. Badanie z Austrii wskazało na trzykrotny wzrost liczby IChP powodowanych przez serotyp 19A po wprowadzeniu szczepień PCV10<sup>32</sup>.



- 
- ▶ Badania obserwacyjne z Finlandii i Brazylii, które posłużyły do zmiany zapisów ChPL PCV10, objęły **okres do 3 lat po wprowadzeniu szczepień powszechnych** (w 2010 roku). Aktualnie dostępne są dane z monitoringu epidemiologicznego z kolejnych trzech lat (2014–2016), nieobjętych badaniami przedstawionymi (EMA – European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków). Wspomniane wyniki monitoringu zostaną przedstawione poniżej (Ryc. 3 – Ryc. 6). Dane przedstawione EMA pochodzą z optymalnego okna czasowego. Obserwacje z trzech kolejnych lat wskazują na znaczny rozwój serotypów nieszczepionkowych (przede wszystkim 19A, również 3), w niezaszczepionych PCV10 grupach wiekowych (szczególnie 65 i więcej lat).

## **Producent szczepionki PCV10 chętnie powołuje się na raport IVAC z 2017 roku rzekomo wspierający pełną równowagę szczepionek skoniugowanych. Co to za dokument?**

- ▶ Opublikowany w kwietniu 2017 roku raport „Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment” jest przeglądem niesystematycznym przygotowanym przez zespół autorów z International Vaccine Access Center, amerykańskie CDC, University College of London, Agence de Medecine Preventive oraz WHO<sup>11</sup>.
- ▶ Celem dokumentu jest wsparcie informacyjne państw GAVI w wyborze szczepionki przeciw pneumokokom. GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) jest organizacją wspierającą biedne państwa rozwijające się w dostępie do szczepień.
- ▶ Autorzy wskazują, że dokument nie stanowi oficjalnej rekomendacji WHO.
- ▶ W dokumencie nie uwzględniono niepublikowanych danych uzyskanych w wyniku nadzoru epidemiologicznego (np. znajdujących się na stronach agencji rządowych)<sup>11</sup>.

## **Czy autorzy dokumentu IVAC twierdzą, że PCV10 jest równoważna PCV13?**

- ▶ Autorzy raportu IVAC sugerują równowagę szczepionek PCV10 i PCV13 względem 10 wspólnych serotypów szczepionkowych – u zaszczipionych dzieci i względem inwazyjnej choroby pneumokokowej<sup>11</sup>.
- ▶ Wpływ szczepionek skoniugowanych na serotypy różnicujące szczepionki, czyli 3, 6A i 19A, opisany jest szczegółowo w raporcie w rozdziale 3.8. Wnioski autorów zawarte w podsumowaniu rozdziału 3.8, zebrano w Tab.1<sup>11</sup>.

## Autorzy dokumentu IVAC opublikowali w październiku 2017 roku przegląd systematyczny PRIME

- ▶ W październiku 2017 roku, autorzy raportu IVAC opublikowali przegląd systematyczny zatytułowany PRIME (Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence Systematic Review)<sup>12</sup>.
- ▶ Dowody zebrane w przeglądzie PRIME były wykorzystywane przez ekspertów WHO podczas prac grupy roboczej Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)<sup>13</sup>.
- ▶ Przeglądem systematycznym objęto **14 baz danych** oraz okres czasowy od 1994 do końca 2016 roku. Ostatecznie do analizy włączono **207 publikacji**<sup>12</sup>.
- ▶ W Tab. 2 podsumowano wnioski autorów przeglądu systematycznego PRIME co do wpływu szczepionki PCV10 na choroby powodowane przez serotyp 19A *Streptococcus pneumoniae*<sup>13</sup>.

**Tab. 1** Podsumowanie wpływu szczepionek PCV13 i PCV10 na serotypy 3, 6A i 19A *Streptococcus pneumoniae* w opinii autorów raportu International Vaccine Access Center – IVAC 2017 (dane z porównania szczegółowego przedstawionego w rozdz. 3.8 raportu<sup>11</sup>)

Efekty kliniczne względem serotypów 3, 6A i 19A	PCV13	PCV10
<b>Immunogenność</b>	<b>Wysoka odpowiedź</b> immunologiczna w odniesieniu do wszystkich trzech serotypów.	Odpowiedź immunologiczna względem reagujących krzyżowo serotypów 6A i 19A, ale <b>niższa niż</b> przy PCV13. <b>Brak odpowiedzi</b> względem <b>serotypu 3</b> .
<b>Spadek nosicielstwa</b>	<b>Spadek nosicielstwa</b> serotypów <b>6A i 19A</b> . Ze względu na niskie nosicielstwo serotypu 3, ocena wpływu na nosicielstwo tego serotypu jest utrudniona.	<b>Brak wpływu</b> na nosicielstwo serotypów <b>19A i 3</b> . Ze względu na niskie nosicielstwo serotypu 6A, ocena wpływu na nosicielstwo tego serotypu jest utrudniona, choć pewna redukcja była raportowana.
<b>Wpływ na IChP</b>	<b>Skuteczna</b> w redukowaniu IChP powodowanej przez serotypy 19A i 6A. W części państw, ale nie we wszystkich, wykazano wpływ na IChP powodowaną przez serotyp 3.	<b>Wydaje się</b> być skuteczną w redukowaniu IChP powodowanej przez serotypy 6A i 19A, u zaszczepionych dzieci. <b>Nie odnotowano</b> wpływu na IChP powodowaną przez <b>serotyp 3</b> .
<b>Efekty pośrednie (odporność populacyjna)</b>	Spadek IChP powodowanej przez serotyp 6A u (niezaszczepionych) dorosłych. Wpływ na IChP dorosłych powodowaną przez serotyp 19A w części państw, ale nie we wszystkich. W Wielkiej Brytanii odnotowano spadek IChP powodowanej przez serotyp 3 u niezaszczepionych dorosłych, czego nie notowano w innych państwach.	<b>Brak wpływu</b>

**Tab. 2** Podsumowanie wpływu szczepionki PCV10 na serotyp 19A *Streptococcus pneumoniae* w opinii autorów raportu PRIME (Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence (PRIME) Systematic Review<sup>12,13</sup>)

<b>Immunogenność</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zarówno PCV10, jak i PCV13 indukują produkcję przeciwciał przeciw serotypowi 19A.</li> <li>Dowody wskazują, że PCV13 <b>indukuje wyższe miano przeciwciał i u większego odsetka pacjentów.</b></li> <li>Nie można wnioskować o klinicznym znaczeniu tych różnic tylko na podstawie poziomu przeciwciał.</li> </ul>
<b>Spadek nosicielstwa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W sytuacji niskiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV10 wiązało się ze statystycznie istotnym wzrostem nosicielstwa serotypu 19A w części badań oraz nieistotnym statystycznie wzrostem lub nieistotnym spadkiem nosicielstwa w innych badaniach.</li> <li>W sytuacji wysokiego wyjściowego nosicielstwa serotypu 19A, stosowanie PCV10 wiązało się z istotną statystycznie redukcją nosicielstwa serotypu 19A, choć efekty te mogą nie wynikać ze szczepień (mogą wynikać z naturalnych wahań okresowych).</li> <li>Badania PCV13 wykazały bardziej konsekwentną redukcję nosicielstwa serotypu 19A u dzieci w grupach wiekowych kwalifikowanych do szczepień.</li> </ul>
<b>Wpływ na IChP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniach kliniczno-kontrolnych wykazano pewien efekt PCV10 na IChP powodowaną serotypem 19A w grupach wiekowych, w których prowadzono szczepienia, ale nie zawsze efekt ten był istotny statystycznie.</li> <li>Badania analizujące wpływ PCV10 na IChP powodowaną serotypem 19A na poziomie populacji były <b>mniej konkluzywne.</b></li> <li>Podczas szczepień <b>PCV10</b>, w kohortach wiekowych niekwalifikujących się do szczepień obserwowano <b>wzrost częstości lub brak zmian</b> częstości występowania IChP powodowanej przez serotyp 19A.</li> <li>Skuteczność i wpływ populacyjny na IChP powodowaną przez serotyp 19A <b>zostały stwierdzone</b> zarówno <b>wśród szczepionych, jak i niezaszczepionych kohort,</b> podczas szczepień prowadzonych przy użyciu PCV13.</li> </ul>

---

## Immunogenność szczepionek

### Badanie Prymula 2017

- ▶ W badaniu Prymula 2017 uczestniczące dzieci były randomizowane do czterodawkowego schematu szczepień (2., 3., 4., 12–15. miesiąc życia) przy pomocy PCV10, PCV13 lub jednej z dwóch szczepionek eksperymentalnych. Badanie miało charakter zaślepiony (zaślepienie obserwatora), międzynarodowy (uczestniczyły w nim również polskie ośrodki z Poznania, Wrocławia oraz Warszawy) i było sponsorowane przez producenta PCV10 – firmę GlaxoSmithKline Biologicals SA<sup>14</sup>.
- ▶ Bezpośrednie porównanie poziomów przeciwciał IgG po podaniu dawki przypominającej (zakończeniu cyklu szczepień) wskazało na **istotną statystycznie przewagę szczepionki PCV13 nad PCV10 pod względem stężenia przeciwciał skierowanych przeciw serotypom różniącym obie szczepionki (19A, 6A, 3) oraz przeciw pięciu wspólnym serotypom (1, 5, 7F, 14, 23F)**<sup>14</sup>.
- ▶ Poziom przeciwciał po zakończeniu cyklu szczepień PCV13, był wyższy niż po zakończeniu cyklu szczepień PCV10: **30-krotnie** względem **serotypu 3**, **prawie 8-krotnie** względem **serotypu 6A** oraz **6-krotnie** względem **serotypu 19A**.
- ▶ W odniesieniu do serotypów 6B, 23F, 14, 7F oraz 1 (wspólnych dla obu szczepionek), poziom przeciwciał po szczepieniu PCV13 był wyższy odpowiednio o 2,26, 1,91, 1,72, 1,58 i 1,57 razy, względem poziomu po podaniu PCV10<sup>14</sup>.

### Badanie 116485 (SPNG-009)

- ▶ W badaniu o zbliżonej konstrukcji, również sponsorowanym przez producenta szczepionki PCV10, w miesiąc po podaniu trójdawkowego szczepienia podstawowego szczepionką PCV13 (w 2., 3. oraz 4. miesiącu życia) poziom przeciwciał skierowanych przeciw serotypom 3, 6A i 19A był **odpowiednio – 45-krotnie, 17-krotnie i 15-krotnie wyższy niż po analogicznym schemacie szczepień szczepionką PCV10**<sup>15</sup>.

### Badanie van Westen 2015

- ▶ W badaniu sponsorowanym przez Ministerstwo Zdrowia Holandii, w tydzień po przyjęciu dawki przypominającej w 4-dawkowym schemacie szczepień, dzieci zaszczepione PCV13 miały **24-krotnie** wyższe miano przeciwciał IgG skierowanych przeciw serotypowi **6A**, **18-krotnie** przeciw serotypowi **19A** oraz **16-krotnie** wyższe przeciw serotypowi 19F, w porównaniu do dzieci szczepionych PCV10<sup>16</sup>. Należy zaznaczyć, że serotyp 19F jest serotypem wspólnym dla obu szczepionek.

---

## Antybiotykooporność

- ▶ Serotyp 19A stanowi **największy problem epidemiologiczny w Polsce w kontekście lekooporności – ok. 78% izolatów jest niewrażliwych na co najmniej trzy klasy antybiotyków**. W 2017 roku **serotyp 19A był czwartą** pod względem częstości **przyczyną IChP w Polsce**, we wszystkich grupach wiekowych<sup>7</sup>.
- ▶ W 2010 roku, w Stanach Zjednoczonych, szczepionka PCV13 zastąpiła PCV7 w programie szczepień obowiązkowych.
- ▶ W oparciu o dane Centers for Disease Control and Prevention (CDC) w Atlancie, pochodzące z programu monitoringu zakażeń Active Bacterial Core surveillance (ABCs) [8462 izolaty z okresu od stycznia 2005 do grudnia 2013 roku], oszacowano wpływ szczepień PCV13 na występowanie IChP spowodowanej lekoopornymi serotypami *Streptococcus pneumoniae*<sup>17</sup>.
- ▶ W 2013 roku, w porównaniu do roku bezpośrednio poprzedzającego wprowadzenie szczepień PCV13 – 2009, **w grupie wiekowej dzieci poniżej 5. r.ż., odnotowano redukcję zapadalności na IChP spowodowaną szczepami opornymi na penicylinę, cefalosporyny, tetracykliny oraz makrolidy, o odpowiednio – 83%, 81%, 81% oraz 63%**<sup>17</sup>.
- ▶ Podobnie **w grupie wiekowej 65 i więcej lat** odnotowane redukcje zapadalności na IChP spowodowaną szczepami opornymi na penicylinę, cefalosporyny, tetracykliny oraz makrolidy, wyniosły **odpowiednio 57%, 49%, 53% oraz 24%**<sup>17</sup>.
- ▶ Analogiczne obserwacje dotyczą spadku antybiotykooporności w zapaleniach ucha środkowego powodowanych przez *Streptococcus pneumoniae*.
- ▶ W południowym Izraelu, w okresie po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV13 (2013–2014), w porównaniu do okresu przed PCV7, zaobserwowano **redukcję zapadalności na zapalenie ucha środkowego u dzieci do 2. r.ż. spowodowane szczepami opornymi na penicylinę, makrolidy lub obie grupy antybiotyków jednocześnie, o odpowiednio – 88%, 93% oraz 91%**<sup>18</sup>.

---

# Doświadczenia poszczególnych państw

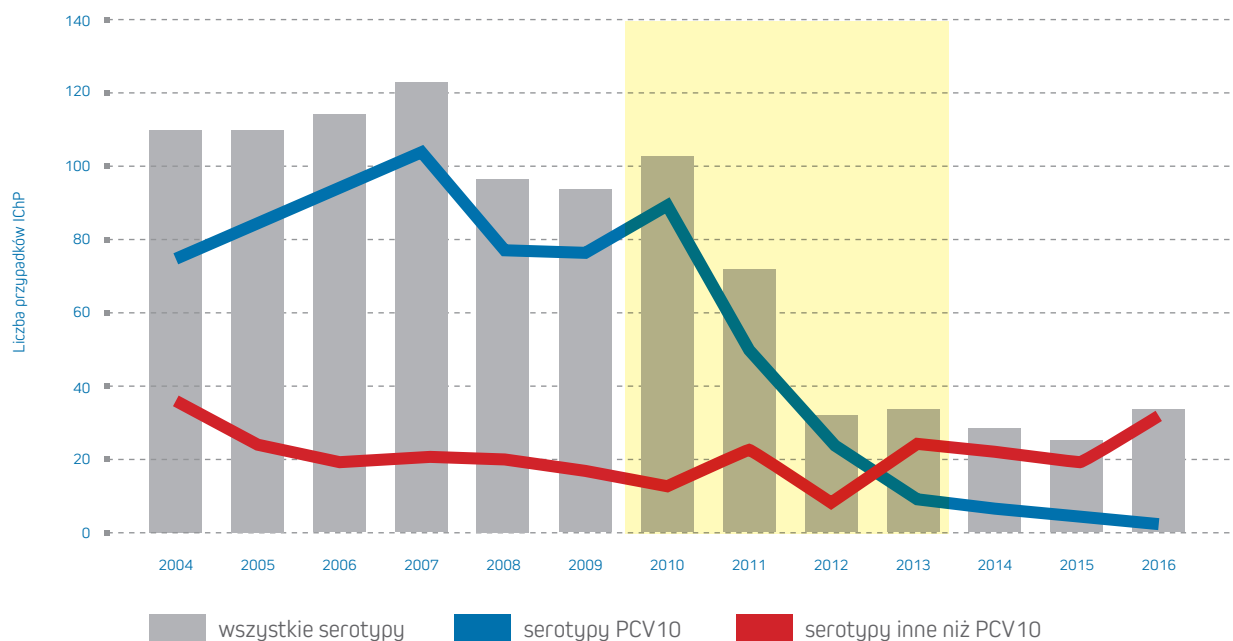
## Na co wskazują dane epidemiologiczne z państw, w których w powszechnych szczepieniach obowiązkowych używa się tylko PCV10?

### FINLANDIA

- ▶ Szczepionka PCV10 została włączona do krajowego programu szczepień ochronnych we wrześniu 2010 roku, z zastosowaniem schematu 2 + 1 (szczepienie w wieku 3, 5 i 12 miesięcy). Przed rokiem 2010 w Finlandii nie było programu rutynowych szczepień przeciw chorobie pneumokokowej. Podany w roku 2016 poziom stosowania szczepionki wynosił 87%<sup>19</sup>.
- ▶ W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Finlandii w latach 2010–2013 stwierdzono, że skuteczność szczepionki PCV10 przeciw IChP wywołanej przez serotyp 19A u dzieci w wieku do 5 r.ż. wynosiła 62% (95% CI: 20; 85)<sup>20</sup>.
- ▶ Według danych fińskiego krajowego nadzoru epidemiologicznego do końca 2016 roku odnotowano o 79% mniej przypadków IChP u dzieci urodzonych po 2010 roku w porównaniu do dzieci w tym samym wieku przed wprowadzeniem szczepień PCV10<sup>20</sup>.
- ▶ Należy jednak zwrócić uwagę, że od 2010 do 2016 roku spadła jedynie liczba przypadków IChP wywołanych przez serotypy szczepionkowe PCV10, natomiast liczba przypadków IChP wywołanych przez serotypy niezawarte w PCV10 **wzrosła ponad dwukrotnie** w grupie dzieci poniżej 5. r.ż (Ryc. 3)<sup>22</sup>.
- ▶ W grupie dorosłych 65 i więcej lat od 2010 do 2016 roku liczba przypadków IChP wywołanych przez serotypy szczepionkowe spadła 3-krotnie, natomiast liczba przypadków IChP wywołanych przez serotypy niezawarte w PCV10 **wzrosła prawie 1,5 raza** (Ryc. 4)<sup>22</sup>.
- ▶ Według danych fińskiego krajowego nadzoru epidemiologicznego, w latach 2010–2015 odnotowano **ponad 3-krotny wzrost liczby przypadków IChP wywołanych przez serotyp 19A w grupie dzieci do 5. r.ż.**<sup>23</sup>
- ▶ Ponadto w tym samym okresie odnotowano **ponad 6-krotny wzrost liczby przypadków IChP wywołanych przez serotyp 19A w grupie dorosłych w wieku 65 i więcej lat** (Ryc. 5)<sup>23</sup>.
- ▶ W 2010 roku IChP wywołana przez serotyp 19A stanowiła **3,7%** wszystkich przypadków IChP we wszystkich grupach wiekowych, natomiast w 2015 roku odsetek ten wzrósł do **17,2%**<sup>23</sup>, i dalej – w 2016 roku – do **19,6%**<sup>21</sup>.
- ▶ Ogółem, w Finlandii w 2016 roku, **serotypy 3 i 19A**, nie znajdujące się w szczepionce PCV10, ale obecne w szczepionce PCV13, **odpowiadały za ponad 40% przypadków IChP** w całej populacji łącznie<sup>21</sup>.

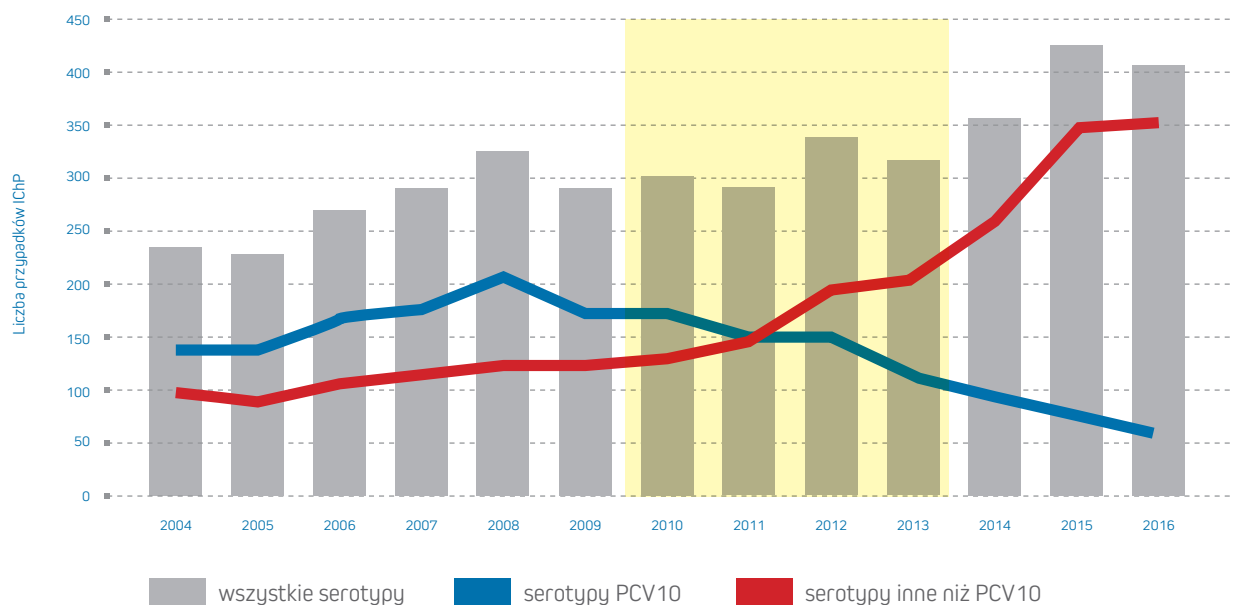
**Ryc. 3** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotypy PCV10 oraz serotypy inne niż PCV10 w Finlandii w latach 2004–2016 w grupie dzieci do 5. r.ż. Opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL)<sup>22</sup>

Żółty prostokąt wskazuje na okres prowadzenia badania kliniczno-kontrolnego. Wyniki badania zostały przedstawione European Medicines Agency, na podstawie których EMA rozszerzyła zapisy ChPL PCV10 o reakcję krzyżową z serotypem 19A.



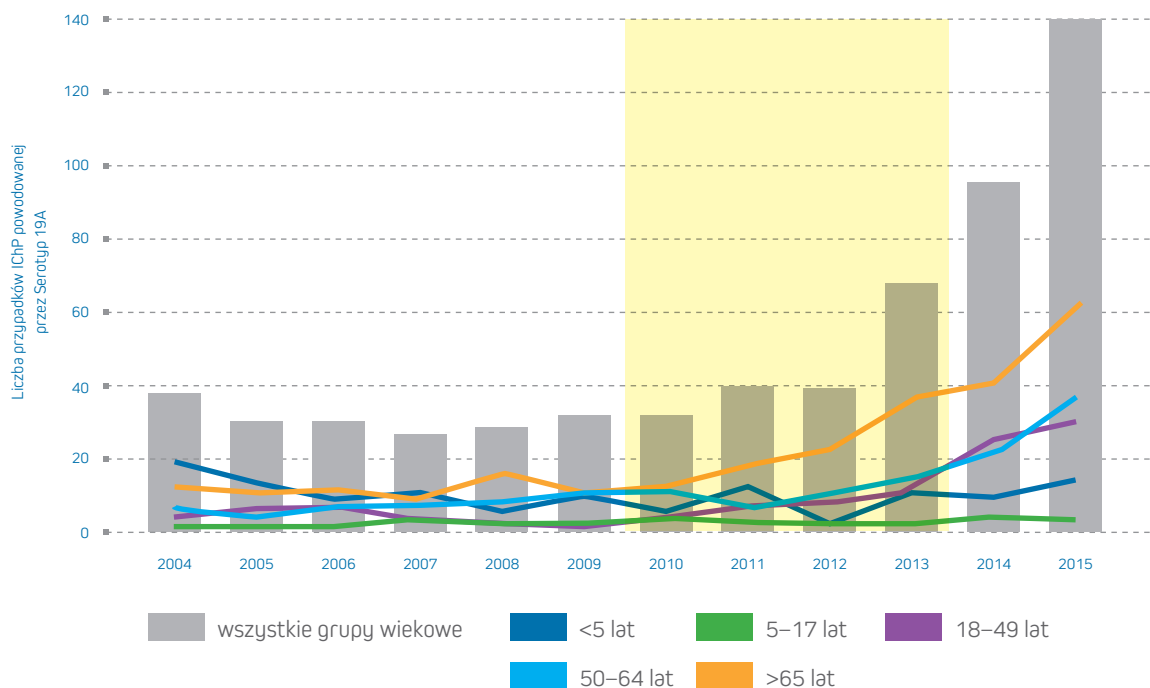
**Ryc. 4** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotypy PCV10 oraz serotypy inne niż PCV10 w Finlandii w latach 2004–2016 w grupie wiekowej 65 i więcej lat. Opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL)<sup>22</sup>

Żółty prostokąt wskazuje na okres objęty obserwacją w danych przedstawionych European Medicines Agency, na podstawie których EMA rozszerzyła zapisy ChPL PCV10 o reakcję krzyżową u zaszczepionych dzieci.



**Ryc. 5** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A w Finlandii w latach 2004–2015 w poszczególnych grupach wiekowych. Opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL)<sup>23</sup>

Żółty prostokąt wskazuje na okres objęty obserwacją w danych przedstawionych European Medicines Agency, na podstawie których EMA rozszerzyła zapisy ChPL PCV10 o reakcję krzyżową u zaszczepionych dzieci.



- ▶ W tym samym okresie udział IChP wywołanej przez serotyp 19A w całkowitej liczbie IChP wzrósł w grupie dzieci do 5. r.ż. z **3,9% do 56,5% (14-krotny wzrost)**, zaś w grupie dorosłych 65 i więcej lat z 3,3% do 14,3%<sup>23</sup>.
- ▶ W okresie 3 lat po szczepieniu PCV10 odnotowano wzrost nosicielstwa istotnego klinicznie serotypu 6C w grupie dzieci w wieku od 3 do 9 lat<sup>24</sup>.



---

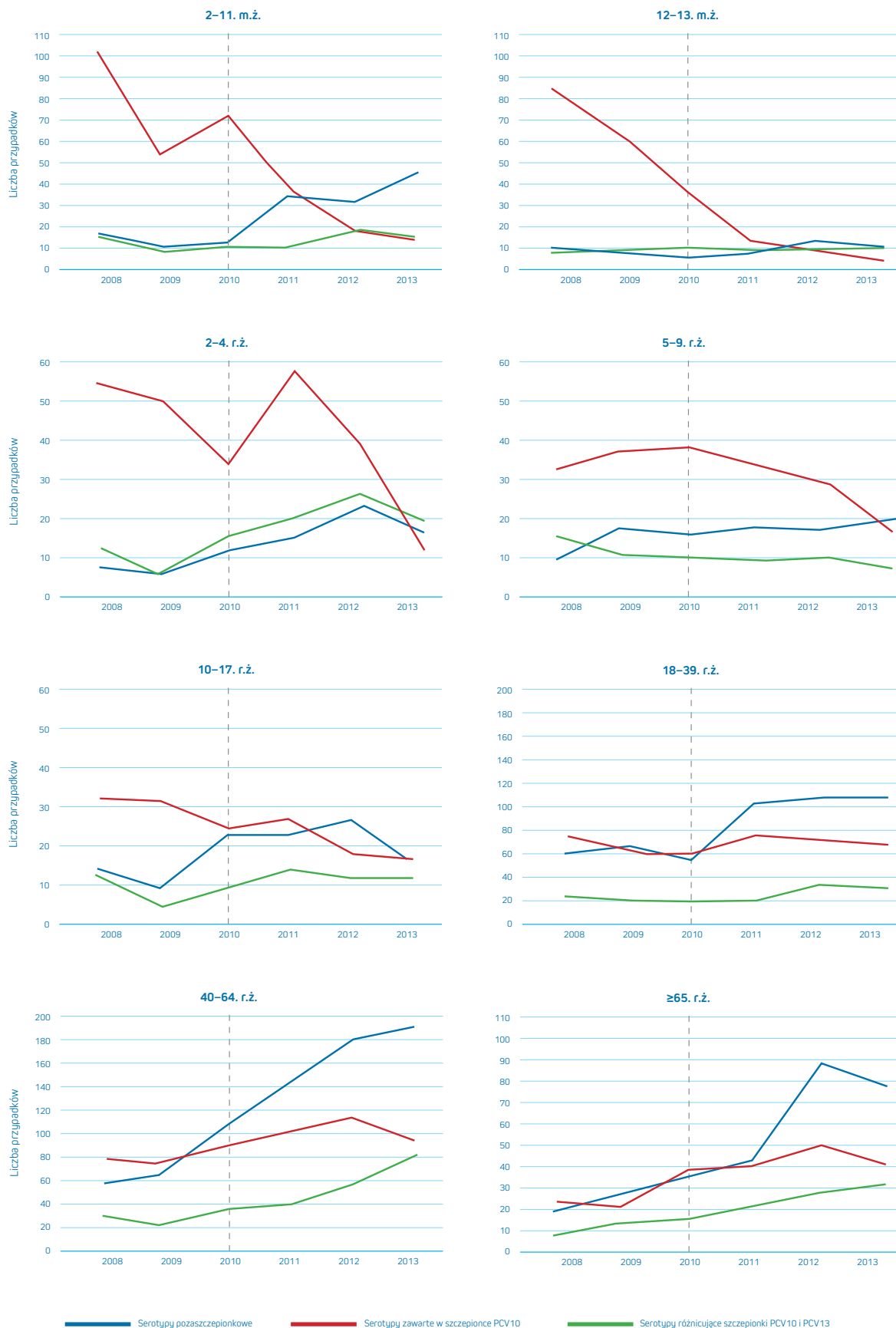
## BRAZYLIA

- ▶ Szczepionka PCV10 została włączona do krajowego programu szczepień ochronnych w marcu 2010 roku, z zastosowaniem schematu 3 + 1 (szczepienie w wieku 2, 4, 6 i 12 miesięcy).
- ▶ W badaniu kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w Brazylii w latach 2010–2012 stwierdzono, że skuteczność szczepionki PCV10 przeciw IChP wywołanej przez serotyp 19A wynosi w grupie zaszczipionej 82,2% (95% CI: 10,7; 96,4)<sup>25</sup>. Jednocześnie, w tym samym badaniu nie potwierdzono przedrejestracyjnych wyników badań immunologicznych PCV10 i nie stwierdzono reakcji krzyżowej w odniesieniu do serotypu 6A.
- ▶ Według danych z narodowego programu nadzoru po wprowadzeniu szczepionki PCV10 zapadalność na IChP bez względu na serotyp znacząco spadła w grupie docelowej szczepienia, tj. u dzieci w wieku 2–23 mies. (redukcja o 44,2%; 95% CI: 15,8; 72,5%).
- ▶ Jednocześnie odnotowano znaczący wzrost zapadalności na IChP wśród dorosłych:
  - ▶ w grupie wiekowej 18–39 lat o **18,9%** (95% CI: 1,1; 36,7%),
  - ▶ w grupie 40–64 lat o **52,5%** (95% CI: 24,8; 80,3%),
  - ▶ i powyżej 65 lat o **79,3%** (95% CI: 62,1; 96,5%)<sup>26</sup>.
- ▶ Po wprowadzeniu szczepionki PCV10, odnotowano także wzrost IChP wywołanej serotypami 3, 6A, 19A o ok. 62% łącznie dla wszystkich grup wiekowych, przy czym wzrost był największy w grupie dzieci do 5. r.ż. oraz znaczący w grupie dorosłych powyżej 40. r.ż. (Ryc. 6)<sup>26</sup>.
- ▶ W Brazylii liczba przypadków IChP spowodowanej serotypem 19A wśród dzieci do 5. r.ż. wzrosła w latach 2009–2014 **ponad 7-krotnie**<sup>27</sup>.

## CHILE

- ▶ W Chile, po wprowadzeniu powszechnych szczepień obowiązkowych dla dzieci szczepionką PCV10 (w 2011 roku), odnotowano redukcję hospitalizacji oraz zgonów z powodu zapaleń płuc u dzieci<sup>28</sup>.
- ▶ Jednocześnie, w kolejnych latach obserwowano stały wzrost liczby i udziału izolatów serotypu 19A: z **≤5%** przed 2010 rokiem do **12–23%** w latach 2014–2015<sup>28</sup>.
- ▶ U dzieci poniżej 2. roku życia serotyp 19A odpowiadał za 4–8% izolatów w erze przed wprowadzeniem szczepień powszechnych, **wzrastając do 25% udziału w 2014 roku**<sup>28</sup>.
- ▶ U dzieci do 5. roku życia z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych 100% izolatów *Streptococcus pneumoniae* typu 19A było opornych na penicylinę, a 48% należało do klonu 320 znanego z wysokiej oporności na antybiotyki oraz potencjału pandemicznego.
- ▶ **Najcięższe infekcje serotypem 19A miały miejsce u dzieci z pełnym szczepieniem PCV10**<sup>28</sup>.
- ▶ Powyższe zmiany epidemiologiczne wpłynęły na podjęcie w Chile decyzji o zmianie od 2017 roku szczepionki w programie szczepień obowiązkowych przeciw pneumokokom z PCV10 na PCV13 (skierowaną przeciw serotypowi 19A).

**Ryc. 6** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotypy zawarte w szczepionce PCV10, serotypy różnicujące szczepionki pneumokokowe (3, 6A, 19A) oraz pozostałe serotypy w Brazylii w latach 2008–2013, w zależności od grupy wiekowej<sup>26</sup>.



---

## AMERYKA POŁUDNIOWA

### Wnioski z przeglądu de Oliveira 2016

- ▶ W 2016 r. opublikowano przegląd systematyczny dotyczący wpływu PCV13 i PCV10 na hospitalizacje oraz zgony wśród dzieci do 5. r.ż. w krajach Ameryki Łacińskiej (de Oliveira 2016)<sup>29</sup>.
- ▶ Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio obie szczepionki wykonano **porównanie pośrednie**.
- ▶ Biorąc pod uwagę dostępne dane, nie stwierdzono przewagi żadnej ze szczepionek pod względem redukcji hospitalizacji u dzieci. Autorzy stwierdzili brak dostatecznej ilości danych do porównania skuteczności szczepionek pod względem liczby zgonów. Ze względu na zbyt małą ilość danych dotyczących IChP wywołanej przez serotypy 3, 6A i 19A, nie było możliwe wykazanie przewagi żadnej ze szczepionek<sup>29</sup>.
- ▶ Autorzy przeglądu podsumowują, iż nie wykazano przewagi żadnej ze szczepionek nad drugą pod względem: redukcji zapalenia płuc, IChP oraz hospitalizacji u dzieci do 5. r.ż, a przy decyzji dotyczącej finansowania szczepionek w ramach narodowych programów szczepień, należy brać pod uwagę przede wszystkim aspekt finansowy<sup>29</sup>.

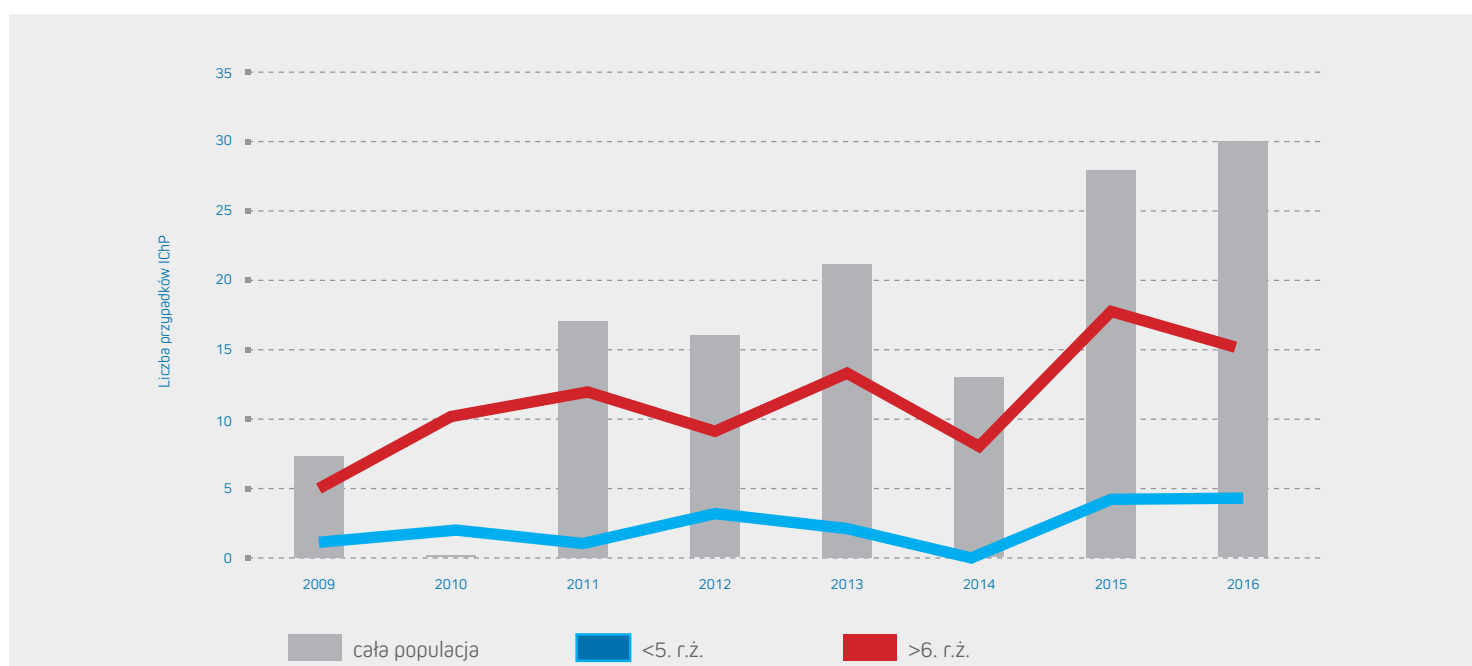
### Jakie stanowisko zajęli pediatrzy latynoamerykańscy skupieni w ALAPE (Asociación Latinoamericana de Pediatría) w kwestii przeglądu de Oliveira 2016?

- ▶ W regionie Ameryki Łacińskiej 95% urodzonych dzieci otrzymuje w ramach programów szczepień ochronnych szczepionki pneumokokowe – PCV13 (26 programów) lub PCV10 (7 programów)<sup>30</sup>.
- ▶ W opublikowanym w 2016 r. przeglądzie systematycznym dotyczącym wpływu PCV13 i PCV10 na hospitalizacje oraz zgony wśród dzieci do 5. r.ż. w krajach Ameryki Łacińskiej stwierdzono brak różnic pomiędzy szczepionkami pod względem analizowanych punktów (przegląd opisany powyżej)<sup>29</sup>.
- ▶ Wg ekspertów ALAPE wnioski te wydają się być pochopne, na co wskazują istotne ograniczenia metodyki badania wyszczególnione przez autorów przeglądu, które nie pozwalają na porównanie obu szczepionek<sup>30</sup>.
- ▶ Eksperci ALAPE wskazują, iż w krajach, w których stosowana jest szczepionka PCV10 – Brazylii (3 + 1, od 2010 r.), Chile (2 + 1, od 2010 r.), Paragwaju (2 + 1), Peru (od 2010 r.) i Kolumbii (2 + 1, od 2011 r.) – stwierdzono **wzrost występowania serotypu 19A**, w grupie wiekowej do 5 r.ż. Analizy przeprowadzone przez Ministerstwa Zdrowia Brazylii, Kolumbii i Chile prowadzą do **wniosku o niedostatecznej reakcji krzyżowej szczepionki PCV10 przeciw serotypowi 19A**<sup>30</sup>.
- ▶ Biorąc pod uwagę przedstawione dowody i krytyczną ocenę przeglądu systematycznego, eksperci ALAPE stwierdzają, że proponowana przez niektóre kraje **zmiana szczepionki PCV13 na PCV10 nie ma podstaw naukowych**. Eksperci wskazują na konieczność rozważnej decyzji dotyczącej zmiany szczepionek, biorąc pod uwagę sytuację epidemiologiczną w krajach Ameryki Łacińskiej<sup>30</sup>.

## AUSTRIA

- ▶ Szczepionka PCV10 została włączona do powszechnego programu szczepień ochronnych w Austrii w 2012 roku<sup>31</sup>.
- ▶ Od 2009 do 2016 r. odsetek IChP wywołanej serotypem 19A wzrósł z 2,4% do 6,8% we wszystkich grupach wiekowych łącznie<sup>32</sup>.
- ▶ W latach 2009–2016 liczba przypadków IChP spowodowanej serotypem 19A wzrosła **4-krotnie zarówno w grupie dzieci do 5. r.ż., jak i w grupie dorosłych powyżej 60. r.ż.** (Ryc. 7).

**Ryc. 7** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A w Austrii w latach 2009–2016 w grupach wiekowych <5. r.ż., >60. r.ż. oraz łącznie dla całej populacji<sup>32</sup>.



## BELGIA

- ▶ W Belgii, obowiązkowe szczepienia przeciw pneumokokom funkcjonują od 2007 roku. W programie tym, początkowo stosowano szczepionkę PCV7 zmieniając ją na PCV13 w 2011 roku<sup>33</sup>.
- ▶ Belgia jest przykładem państwa, w którym po okresie stosowania PCV13, zdecydowano się na zmianę na szczepionkę o mniejszej liczbie serotypów szczepionkowych (PCV10). Przechodzenie na szczepienia PCV10 odbywało się stopniowo pomiędzy czerwcem 2015 a kwietniem 2016.
- ▶ Centralny monitoring zakażeń pneumokokowych prowadzony jest przez laboratorium mikrobiologiczne szpitala uniwersyteckiego Gasthuisberg w Leuven, do którego w 2017 roku 94 laboratoria szpitalne nadesłały 1547 izolatów *Streptococcus pneumoniae*<sup>34</sup>.
- ▶ W pierwszym pełnym roku po rezygnacji ze szczepień PCV13 na rzecz szczepień PCV10, pomimo spadającej liczby współpracujących laboratoriów (ze 103 w 2016 roku do 94 w 2017), odnotowano wzrost liczby nadesłanych izolatów *Streptococcus pneumoniae* o 153 (ok. 11%)<sup>34</sup>.

- ▶ Największy wzrost liczby IChP miał miejsce w grupie wiekowej od 1. do 4. lat (n = 65 przypadków więcej, wzrost o ok. 90% w porównaniu do 2016 roku) oraz w grupie wiekowej 60 i więcej lat (n = 140 przypadków więcej, wzrost o ok. 18%)<sup>34</sup>.
- ▶ W grupie dzieci do ukończenia 2 r.ż., liczba przypadków IChP spowodowanych serotypami szczepionkowymi PCV13 wzrosła z 12 (13%) w 2016 roku, do 30 (22%) w 2017 roku, w tym liczba przypadków IChP spowodowanych serotypem 19A wzrosła z 2 (2%) do 21 (15%). Autorzy raportu podkreślili fakt ponownego pojawienia się serotypu 19A (w sytuacji zaprzestania szczepień PCV13)<sup>34</sup>.

## Sytuacja epidemiologiczna w państwach, w których stosowane są równoległe obie szczepionki skoniugowane (PCV13 i PCV10)

Na uwagę zasługuje również analiza sytuacji epidemiologicznej w krajach sąsiednich takich jak Czechy czy Słowacja, gdzie już od kilku lat prowadzone są masowe szczepienia przeciw pneumokokom przy jednoczesnym użyciu obu szczepionek – zarówno PCV13, jak i PCV10<sup>35</sup>.

### CZECHY

- ▶ W Czechach powszechne szczepienia PCV13 i PCV10 wprowadzono w 2010 roku<sup>36</sup>.
- ▶ W populacji ogólnej zaobserwowano nieznaczny wzrost zapadalności na IChP w 2015 roku (3,9/100 000) względem roku 2014 (3,2/100 000).
- ▶ Pozytywny efekt szczepień odnotowano u niemowląt w wieku do 11. miesiąca życia (redukcja zapadalności o 30%) oraz u dzieci w wieku do 5. r.ż. (redukcja zapadalności o 8%; dane dla 2015 r. względem 2014 r.).
- ▶ W 2015 roku najwyższą zapadalność na IChP odnotowano u osób powyżej 65. r.ż. (10,0/100 000).
- ▶ Serotypami, będącymi **najczęstszą przyczyną IChP** w całej populacji w 2015 roku, były **serotypy 3 i 19A** (zawarte w szczepionce PCV13, nie zawarte w PCV10)<sup>36</sup>.

### SŁOWACJA

- ▶ Na Słowacji powszechne szczepienia przeciw pneumokokom (przy użyciu szczepionki PCV7) wprowadzono w 2009 roku<sup>37</sup>. W 2010 roku szczepionkę PCV7 zastąpiono szczepionką PCV13, a rok później umożliwiono powszechne szczepienie również szczepionką PCV10.
- ▶ W odniesieniu do IChP wywołanej przez 10 wspólnych serotypów występujących zarówno w szczepionce PCV13, jak i PCV10 obserwuje się znaczącą redukcję zapadalności związaną z wysokim odsetkiem dzieci z kohorty urodzeniowej zaszczepionych przeciw pneumokokom (96% w 2012 roku).
- ▶ W związku z ponad 70%-owym udziałem szczepionki PCV10 w latach 2011–2014, najczęstszymi serotypami powodującymi IChP u dzieci i dorosłych były serotypy 19A i 3, które nie są zawarte w szczepionce PCV10. W tym okresie wspomniane dwa serotypy odpowiadały za 33,3% wszystkich przypadków IChP w grupie do 5. r.ż. i 42,6% w grupie powyżej 65. r.ż.

- 
- ▶ Autorzy słowaccy wskazują, że szczepienie wyłącznie PCV13, która obejmuje również serotypy 3 i 19A, prawdopodobnie zredukowałoby o ponad 50% liczbę przypadków IChP obserwowanych obecnie we wszystkich grupach wiekowych na Słowacji<sup>37</sup>.

## Na co wskazują dane epidemiologiczne z państw, w których w powszechnych szczepieniach obowiązkowych używa się tylko PCV13?

### IZRAEL

- ▶ W Izraelu obowiązkowe szczepienia przeciw pneumokokom zostały wprowadzone w lipcu 2009 roku, początkowo przy pomocy szczepionki PCV7, a od listopada 2010 roku – przy pomocy szczepionki PCV13.
- ▶ W 2014 roku opublikowano wyniki prospektywnego badania kohortowego obejmującego terytorium południowego Izraela<sup>38</sup>. W okresie od lipca 2004 do czerwca 2013 roku, zarejestrowano 6122 przypadki zapaleń ucha środkowego (ZUŚ) u dzieci do 2. roku życia (wymagające posiewu płynu z ucha środkowego), w tym 1893 przypadki spowodowane przez zakażenie *Streptococcus pneumoniae*.
- ▶ **Całkowita zapadalność dzieci poniżej 2 r.ż. na zapalenie ucha środkowego spowodowane przez *Streptococcus pneumoniae* spadła po wprowadzeniu szczepień PCV7 o 31%, zaś po przejściu na szczepienia PCV13, w porównaniu do okresu przed obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokom – o 77%**<sup>38</sup>.
- ▶ Po wprowadzeniu szczepień PCV13, w porównaniu do okresu przed obowiązkowymi szczepieniami przeciw pneumokokom, **zapadalność dzieci poniżej 2. r.ż. na zapalenie ucha środkowego spowodowane przez serotypy PCV7 oraz serotyp 6A *Streptococcus pneumoniae* spadła o 96%**, zaś pozostałe serotypy zawarte w PCV13 o 85%. Jednocześnie odnotowano kilkuprocentowy, nieistotny statystycznie, wzrost ZUŚ spowodowanych przez serotypy nieszczepionkowe<sup>38</sup>.
- ▶ Ogółem, całkowita zapadalność na zapalenie ucha środkowego u dzieci poniżej 2. r.ż. (wymagające posiewu płynu z ucha środkowego) spadła po wprowadzeniu szczepień PCV7 o 17%, zaś po konwersji na szczepienia PCV13, w porównaniu do okresu przed obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokom – o 60%<sup>38</sup>.
- ▶ W drugim kohortowym badaniu prospektywnym oceniono wpływ wprowadzenia szczepień przeciw pneumokokom na **występowanie pęcherzykowego zapalenia płuc** (potwierdzonego radiologicznie, wymagającego wizyty ostrodyżurowej lub hospitalizacji) **u dzieci do 5. r.ż.**<sup>39</sup>
- ▶ W okresie od lipca 2002 do czerwca 2013 roku odnotowano 10 142 przypadki zapaleń płuc, zdefiniowanych jak wyżej. Po wprowadzeniu szczepień PCV13, w porównaniu do okresu przed szczepieniami przeciw pneumokokom, **zaobserwowano redukcję zapadalności na zapalenie płuc o 47%**, w tym o 44%, 52% i 46% odpowiednio u dzieci do 1. r.ż., w 2. r.ż. oraz w wieku od 3. do 5. r.ż.<sup>39</sup>.
- ▶ Efekt był silniejszy w odniesieniu do **pozaszpitalnych zapaleń płuc**. Całkowita redukcja zapadalności po wprowadzeniu szczepień PCV13, w porównaniu do okresu przed szczepieniami przeciw pneumokokom, wyniosła **68%**, w tym o 59%, 69% i 63% odpowiednio u dzieci do 1. r.ż., w 2. r.ż. oraz w wieku od 3. do 5. r.ż.<sup>39</sup>.

---

## ANGLIA I WALIA

- ▶ W Anglii i Walii, powszechne szczepienia przeciw pneumokokom, przy użyciu PCV7, zostały wprowadzone we wrześniu 2006 roku. W kwietniu 2010 roku, szczepionka PCV7 została zastąpiona przez PCV13.
- ▶ Autorzy prospektywnego badania kohortowego przeanalizowali 90 233 potwierdzone laboratoryjnie przypadki IChP, zidentyfikowane w trakcie 17-letniego okresu obserwacji (2000–2017)<sup>40</sup>.
- ▶ W sezonie infekcyjnym 2016/2017, **zapadalność na IChP łącznie dla całej populacji była o 37% niższa** niż w okresie poprzedzającym wprowadzenie szczepień PCV7<sup>40</sup>.
- ▶ W całej populacji, w sezonie 2016/2017 zapadalność na IChP spowodowane serotypami zawartymi w szczepionce PCV7 była **o 97% niższa** niż przed 2006 rokiem. Analogiczna zapadalność na IChP spowodowaną pozostałymi serotypami zawartymi w PCV13 **spadła o 64%**. Jednocześnie odnotowano wzrost zapadalności na IChP spowodowaną serotypami nieszczepionkowymi (zjawisko dotknęło przede wszystkim nieszczepionych dorosłych)<sup>40</sup>.
- ▶ Autorzy badania oszacowali, że **w trakcie 11 lat funkcjonowania szczepień przeciw pneumokokom zapobiegły one ponad 38 tys.** (dokładnie 38 366) **przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej** w całej populacji, z czego ponad 9 tys. przypadkom u dzieci do 15. r.ż. oraz prawie 30 tys. przypadkom u dorosłych (dokładnie 9116 oraz 29 250 przypadków)<sup>40</sup>.
- ▶ We wcześniejszej pracy ci sami autorzy zwrócili uwagę na **silny efekt populacyjny szczepień PCV13 (tzw. herd immunity)**. **W najstarszej grupie wiekowej (65 i więcej lat), zapadalność na IChP spadła w sezonie 2013/2014 względem sytuacji przed wprowadzeniem szczepień PCV13 o 25%**, w tym o 89% i 64% względem IChP powodowanej przez, odpowiednio serotypy PCV7 oraz pozostałe serotypy PCV13. W populacji 65 i więcej lat, zapadalność na IChP powodowaną przez serotyp 19A spadła o 65%, serotyp 6A o 95%, serotyp 3 – o 44%<sup>41</sup>.

## FRANCJA

- ▶ Od 2010 roku we Francji szczepienia PCV7 zostały zastąpione szczepieniami PCV13<sup>42</sup>.
- ▶ Zgodnie z raportem Haute Autorite de Sante (HAS) z marca 2018 roku, spowodowało to redukcję zapadalności na IChP we wszystkich grupach wiekowych, również tych nieszczepionych. Ten efekt tłumaczony jest znaczącym spadkiem nosicielstwa nosowo-gardłowego serotypów szczepionkowych *Streptococcus pneumoniae* u dzieci zaszczepionych oraz efektu pośredniego szczepień (ang. herd immunity) w populacji niezaszczepionej.
- ▶ Analiza zmian w dystrybucji serotypów nie wykazała znaczącego wzrostu lub dominacji serotypów nieszczepionkowych. Jednocześnie odnotowano redukcję liczby serotypów opornych na antybiotyki beta-laktamowe.
- ▶ Współcześnie 85% przypadków IChP jest notowanych u chorych powyżej 5. r.ż., co powoduje, że kluczowy dla wyboru szczepionki staje się potencjalny wpływ szczepień na nosicielstwo poszczególnych serotypów *Streptococcus pneumoniae*<sup>42</sup>.

- 
- ▶ Na wniosek producenta szczepionki Synflorix®, firmy GSK, Haute Autorite de Sante przeprowadziło ocenę HTA (ang. *health technology assessment*, ocena technologii medycznej) szczepionki Synflorix® pod kątem zastosowania w programie szczepień obowiązkowych we Francji w grupie dzieci od 6. tygodnia życia do 5. r.ż.<sup>42</sup>.
  - ▶ W rekomendacji HAS z marca 2018 roku stwierdzono, że nie ma uzasadnienia dla wprowadzenia szczepionki Synflorix® (PCV10) do kalendarza szczepień obowiązkowych. Wyjątkowo zastosowanie Synflorix® może być uzasadnione przez pewien okres w sytuacji gdyby zaistniał problem z dostępnością do szczepionki Prevenar 13® (PCV13)<sup>42</sup>.
  - ▶ W uzasadnieniu rekomendacji HAS wskazał na zmiany epidemiologiczne we Francji jakie miały miejsce od momentu wprowadzenia PCV7 i PCV13 oraz ryzyko ponownego pojawienia się antybiotykoopornego serotypu 19A, a także serotypu 6A, w sytuacji gdyby szczepienia PCV13 miały zostać zastąpione przez szczepienia PCV10<sup>42</sup>.

## POLSKA (doświadczenia z programów samorządowych)

### Wpływ na zapalenia płuc – efekt bezpośredni i pośredni (odporność populacyjna)

- ▶ W Kielcach (200 tys. mieszkańców), w 2006 roku wprowadzono samorządowy program szczepień przeciw pneumokokom przy użyciu szczepionki PCV7 (Prevenar®), w schemacie 2 + 1. Od 2011 roku szczepienia kontynuowano przy użyciu szczepionki Prevenar 13®. Co najmniej dwie publikacje podsumowują efekty szczepień przeciw pneumokokom – obserwowane nie tylko w populacji zaszczepionej, ale również nieszczepionych dorosłych.

#### Publikacja Patrzalek et al. 2012<sup>43</sup>

- ▶ W artykule dokonano analizy wpływu populacyjnych szczepień pneumokokowych na częstość zapaleń płuc bez względu na przyczynę.
- ▶ W Kielcach, w okresie po wprowadzeniu szczepień PCV7 (2006-2010), w porównaniu do okresu przed szczepieniami PCV7 (2005), odnotowano 83%-ową redukcję zachorowań na zapalenie płuc w grupie dzieci w wieku poniżej 2 lat<sup>43</sup>.
- ▶ Spadek zachorowań na zapalenie płuc notowany był też w nieszczepionych grupach wiekowych (30–49 lat, 50–64 lat i powyżej 65 lat), odpowiednio o: 17%, 40% i 44%.
- ▶ Efekt ten autorzy publikacji przypisują odporności populacyjnej powstałej po wprowadzeniu powszechnych szczepień w Kielcach<sup>43</sup>.

#### Publikacja Patrzalek et al. 2016<sup>44</sup>

- ▶ W 2016 roku Patrzalek i wsp. opublikowali dane z retrospektywnego badania obserwacyjnego prowadzonego w Kielcach i Ostrowcu Świętokrzyskim, stanowiącego kontynuację obserwacji populacyjnych efektów szczepień przeciw pneumokokom w niezaszczepionej populacji dorosłych (lata 2005–2012).



- 
- ▶ W Kielcach powszechne szczepienia przeciw pneumokokom prowadzono u dzieci w wieku poniżej 2 lat, a od roku 2011 kontynuowano program za pomocą szczepionki PCV13. Grupę porównawczą stanowiła bliska geograficznie populacja Ostrowca Świętokrzyskiego (72 tys. mieszkańców), gdzie nie funkcjonował samorządowy program szczepień przeciw pneumokokom.
  - ▶ W Kielcach, w ciągu siedmiu lat stosowania szczepień przeciw pneumokokom, w porównaniu z okresem przedszczepionkowym, zaobserwowano redukcję zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w grupach wiekowych 30–49 lat, 50–64 lata i powyżej 65 lat odpowiednio o 31%, 57% i 67%<sup>44</sup>.
  - ▶ Porównanie zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w populacji pochodzącej z Kielc w odniesieniu do populacji Ostrowca Świętokrzyskiego (lata 2011 i 2012), wykazało statystycznie istotne różnice w poszczególnych podgrupach wiekowych (30-49 lat, 50-64 lata i powyżej 65 lat) na korzyść populacji z Kielc.
  - ▶ Powyższy efekt wskazuje na pośrednią skuteczność szczepionek PCV7 i PCV13 w populacji niezaszczepionych dorosłych, będącej wynikiem obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokom w populacji dzieci w wieku do 2. r.ż. <sup>44</sup>.



---

# Na jakiej podstawie powinniśmy formułować wnioski dotyczące skuteczności poszczególnych szczepionek przeciw pneumokokom?

- ▶ Ocena skuteczności szczepionek jest niezwykle złożona i wieloaspektowa.
- ▶ Teoretyczne pokrycie serotypów pneumokoka może być do pewnego stopnia niewystarczającą podstawą.
- ▶ Z drugiej strony badania epidemiologiczne szczepionek z grupą kontrolną narażone są na wiele zakłóceń:
  - > subiektywny dobór okna czasowego (porównaj wyniki w okresie pierwszych trzech i kolejnych trzech lat po wprowadzeniu powszechnych szczepień PCV10 w Brazylii i Finlandii)<sup>20-27</sup>,
  - > subiektywny dobór populacji badanej (wyniki w poszczególnych państwach znacznie się różnią, co zależy m.in. od historii szczepień w danej populacji – brak lub obecność uprzednich szczepień PCV7)<sup>12</sup>,
  - > subiektywny dobór populacji zainteresowania – odwrócenie uwagi od populacji nieszczepionych, w tym osób po 65. r.ż.,
  - > subiektywne raportowanie – np. brak badania nosicielstwa nosogardłowego serotypów nieszczepionkowych<sup>12</sup>, w tym serotypu 6C – istotnego klinicznie serotypu o rosnącym udziale w populacjach szczepionych PCV10, a malejącym w populacjach szczepionych PCV13,
  - > sama sytuacja epidemiologiczna jest z natury dynamiczna i podlega ciągłym zmianom.
- ▶ Przykładem mogą być badania kliniczno-kontrolne dla szczepionki PCV10, na podstawie których poszerzono zapisy ChPL o reakcję krzyżową z serotypem 19A:
  - > reakcja krzyżowa daje słabszy efekt bezpośredni (niższe miana przeciwciał, odpowiedź u mniejszego odsetka pacjentów)<sup>3,12</sup>,
  - > brak efektów pośrednich (tzw. *herd immunity*) – czyli brak wpływu na populacje niezaszczepione<sup>12</sup>,
  - > na poziomie populacyjnym – w państwach, w których stosuje się szczepionki skierowane przeciw mniejszej liczbie serotypów, dochodzi do dynamicznego wzrostu chorób powodowanych przez serotypy nieszczepionkowe, szczególnie w niezaszczepionej części populacji (np. problematyczny ze względu na wielolekooporność serotyp 19A)<sup>22,23,26,27</sup>.
- ▶ Niezbędnym elementem oceny skuteczności szczepień jest **formalny i dobrze zaplanowany nadzór epidemiologiczny** monitorujący występowanie zakażeń pneumokokowych.

# Podsumowanie

- ▶ 13-walentna PCV jest **jedyną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom przeznaczoną dla wszystkich grup wiekowych, począwszy od 6. tygodnia życia**. 13-walentna PCV oferuje obecnie **najszerzy zakres serotypów pneumokokowych wśród skoniugowanych szczepionek przeciw pneumokokom i jest najczęściej stosowaną szczepionką przeciw pneumokokom na całym świecie**.
- ▶ Według danych International Vaccine Access Center (IVAC) z czerwca 2018 roku, 143 państwa na świecie wprowadziły narodowe programy szczepień ochronnych przeciw *Streptococcus pneumoniae*. **13-walentną PCV wybrano do narodowych programów szczepień w 104 państwach świata**, natomiast PCV10 w 31 państwach.
- ▶ W państwach europejskich, które zdecydowały się na wybór jednej ze szczepionek, **szczepionka 13-walentna jest wybierana siedem razy częściej** niż szczepionka 10-walentna.
- ▶ Istnieją zasadnicze różnice w składzie szczepionek PCV10 i PCV13. Trzy dodatkowe serotypy, które znajdują się w szczepionce PCV13, a których nie ma w szczepionce PCV10\*, to **serotypy 3, 6A i 19A**.
- ▶ Dodatkowe serotypy zawarte w szczepionce PCV13 stanowią **pierwszą** (serotyp 3) **i czwartą** (serotyp 19A) pod względem częstości **przyczynę IChP w Polsce we wszystkich grupach wiekowych. U dzieci do 5. r.ż.** stanowią one **drugą** (serotyp 19A) **najczęstszą przyczynę IChP w Polsce (ex aequo z serotypem 19F)**.
- ▶ Serotyp 19A stanowi **kluczowy problem epidemiologiczny w kontekście lekooporności (78% izolatów MDR)** we wszystkich grupach wiekowych łącznie. Przewidywane **pokrycie szczepionkowe wielolekoopornych izolatów *Streptococcus pneumoniae* u dzieci do 5. r.ż.** wyniosło w 2017 roku **72,2% dla PCV10 oraz 94,4% dla PCV13**.
- ▶ Zgodnie z krajowymi danymi epidemiologicznymi KOROUN w 2017 roku, 67% serotypów, które wywołały inwazyjne choroby pneumokokowe u dzieci poniżej 5. roku życia, stanowiły serotypy zawarte w szczepionce 13-walentnej.
- ▶ W 2017 roku przewidywane pokrycie szczepionkowe w całej populacji w Polsce wyniosło **36% dla PCV10 oraz 66% dla PCV13**.
- ▶ Przewidywane **pokrycie szczepionkowe dla serotypów, które były przyczyną zgonów** w Polsce w 2017 roku, wynosi **30% dla PCV10 oraz 68% dla PCV13**.
- ▶ Epidemiolodzy szacują, że w Anglii i Walii, w trakcie 11 lat funkcjonowania, obowiązkowych szczepień przeciw pneumokokom, zapobiegły one ponad 38 tys. przypadkom inwazyjnej choroby pneumokokowej, z czego ponad 9 tys. przypadkom u dzieci do 15. r.ż. oraz prawie 30 tys. przypadkom u dorosłych.

\* Zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Synflorix – szczepionka Synflorix reaguje krzyżowo z serotypem 19A.

- 
- ▶ W Kielcach, w ciągu siedmiu lat stosowania szczepień przeciw pneumokokom (początkowo szczepionką PCV7, a od 2011 roku szczepionką PCV13), w porównaniu z okresem przedszczepionkowym, **zaobserwowano redukcję zapadalności na zapalenie płuc z jakiegokolwiek przyczyny w grupach wiekowych 30–49 lat, 50–64 lata i powyżej 65 lat.** odpowiednio o 31%, 57% i 67%. Świadczy to pośrednio o silnym efekcie odporności populacyjnej, tj. beneficjentami szczepień PCV13 są również osoby niezaszczepione.

---

# Spis rycin

- Ryc. 1** Liczba odnotowanych przez KOROUN przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 3 w latach 2014–2017 – ogółem oraz w grupie wiekowej 65 i więcej lat [opracowanie własne na podstawie KOROUN 2016 oraz KOROUN 2017] ..... **13**
- Ryc. 2** Liczba odnotowanych przez KOROUN przypadków IChP spowodowanych przez serotyp 19A we wszystkich grupach wiekowych łącznie, w latach 2014–2017 [opracowanie własne na podstawie KOROUN 2016 oraz KOROUN 2017] ..... **14**
- Ryc. 3** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotypy PCV10 oraz serotypy inne niż PCV10 w Finlandii w latach 2004–2016 w grupie dzieci do 5. r.ż. Opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL). Żółty prostokąt wskazuje na okres prowadzenia badania kliniczno-kontrolnego. Wyniki badania zostały przedstawione European Medicines Agency, na podstawie których EMA rozszerzyła zapisy ChPL PCV10 o reakcję krzyżową z serotypem 19A ..... **23**
- Ryc. 4** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotypy PCV10 oraz serotypy inne niż PCV10 w Finlandii w latach 2004–2016 w grupie wiekowej 65 i więcej lat. Opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL). Żółty prostokąt wskazuje na okres objęty obserwacją w danych przedstawionych European Medicines Agency, na podstawie których EMA rozszerzyła zapisy ChPL PCV10 o reakcję krzyżową u zaszczepionych dzieci ..... **23**
- Ryc. 5** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A w Finlandii w latach 2004–2015 w poszczególnych grupach wiekowych. Opracowanie własne na podstawie danych National Institute For Health And Welfare (THL). Żółty prostokąt wskazuje na okres objęty obserwacją w danych przedstawionych European Medicines Agency, na podstawie których EMA rozszerzyła zapisy ChPL PCV10 o reakcję krzyżową u zaszczepionych dzieci ..... **24**
- Ryc. 6** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotypy PCV10, serotypy różnicujące szczepionki pneumokokowe (3, 6A, 19A) oraz pozostałe serotypy w Brazylii w latach 2008–2013, w zależności od grupy wiekowej..... **26**
- Ryc. 7** Liczba przypadków IChP powodowanej przez serotyp 19A w Austrii w latach 2009–2016 w grupach wiekowych <5. r.ż., >60. r.ż. oraz łącznie dla całej populacji ..... **28**

---

# Spis tabel

<b>Tab. 1</b> Podsumowanie wpływu szczepionek PCV13 i PCV10 na serotypy 3, 6A i 19A <i>Streptococcus pneumoniae</i> w opinii autorów raportu International Vaccine Access Center – IVAC 2017 (dane z porównania szczegółowego przedstawionego w rozdz. 3.8 raportu) .....	<b>18</b>
<b>Tab. 2</b> Podsumowanie wpływu szczepionki PCV10 na serotyp 19A <i>Streptococcus pneumoniae</i> w opinii autorów raportu PRIME (Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence (PRIME) Systematic Review) .....	<b>19</b>

---

# Piśmiennictwo

1. Rynek Zdrowia. Eksperti: warto refundować kolejne szczepienia z budżetu państwa. <http://www.rynekdrowia.pl/Serwis-Szczepienia/Eksperti-warto-refundowac-kolejne-szczepienia-z-budzetu-panstwa,177627,1018.html> [dostęp 30.11.2017].
2. Prevenar 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf) [dostęp 25.10.2017].
3. Synflorix. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000973/WC500054346.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf) [dostęp 25.10.2017].
4. IVAC. View-hub. PCV current dosing schedule and product formulation. [www.VIEW-hub.org](http://www.VIEW-hub.org). [dostęp 01.06.2018].
5. The World Bank. DataBank. Health Nutrition and Population Statistics. <http://databank.worldbank.org/data/reports.aspx?source=health-nutrition-and-population-statistics#> [dostęp 25.10.2017].
6. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru; Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2017 roku. Podstawowe tablice robocze – wstępne dane. Stan w dniu 1.03.2018 r. [http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch\\_2017\\_wstepne\\_dane.pdf](http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2017/Ch_2017_wstepne_dane.pdf) [dostęp 25.05.2018].
7. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2017 roku. Dane KOROUN. Warszawa, 25.04.2018. <http://www.koroun.edu.pl/pdf/ICHP2017.pdf> [dostęp 25.05.2018].
8. Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN). Inwazyjna choroba pneumokokowa w Polsce w 2016 roku. Dane KOROUN, uzupełnione. Warszawa, 26.09.2017. <http://koroun.edu.pl/pdf/ICHP2016.pdf> [dostęp 25.10.2017].
9. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, van der Ende A. Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2015 Nov; 21(11):2040–2044. doi: 10.3201/eid2111.140780. Erratum in: *Emerg Infect Dis.* 2016 Jan; 22(1):161.
10. Naucier P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of PCV10 or PCV13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis.* 2017 Aug 3. doi: 10.1093/cid/cix685.
11. Cohen O, Knoll M, O'Brien K et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment. April 2017. <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> [dostęp 25.10.2017].
12. Cohen O, Knoll M, O'Brien K et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME) Summary of Findings from Systematic Review. October 2017 [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3\\_FULL\\_PRIME\\_REPORT\\_2017Sep26.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1) [dostęp 28.10.2017].
13. SAGE, October 2017, Pneumococcal Conjugate Vaccine Session. Executive Summary. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_Hosangadi\\_PCV\\_ExecutiveSummary\\_SAGE\\_PCV\\_WG\\_Oct2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Hosangadi_PCV_ExecutiveSummary_SAGE_PCV_WG_Oct2017.pdf?ua=1) [dostęp 28.10.2017].

- 
14. Prymula R, Szenborn L, Silfverdal SA, Wysocki J, Albrecht P, Traskine M, Gardev A, Song Y, Borys D. Safety, reactogenicity and immunogenicity of two investigational pneumococcal protein-based vaccines: Results from a randomized phase II study in infants. *Vaccine*. 2017; 35:4603–4611.
  15. GlaxoSmithKline. Clinical Study Report: Study 116485. [https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116485?study\\_ids=116485#rs](https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/116485?study_ids=116485#rs) [dostęp 30.05.2018].
  16. van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JA, Kuipers B, Knol MJ, Berbers GA, Sanders EA, Rots NY, van Els CA. Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:342–349.
  17. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, Holtzman C, Zansky SM, Thomas A, Baumbach J, Harrison LH, Farley MM, Beall B, McGee L, Gierke R, Pondo T, Kim L. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2016 May 1; 62(9):1119–1125.
  18. Ben-Shimol S et al. Presented at: 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 12-16, 2015; Leipzig, Germany. Abstract 0225.
  19. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary. [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=FIN&commit=OK](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=FIN&commit=OK) [dostęp 30.10.2017].
  20. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, et al Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0120290. doi:10.1371/journal.pone.0120290
  21. <https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland> [dostęp 25.05.2018].
  22. [https://www.thl.fi/documents/605812/1449791/IPD\\_liitetaulukot\\_122016.pdf/d64a8cf7-f327-4f5d-bc1e-7eef67024be0](https://www.thl.fi/documents/605812/1449791/IPD_liitetaulukot_122016.pdf/d64a8cf7-f327-4f5d-bc1e-7eef67024be0) [dostęp 30.10.2017].
  23. National Institute For Health And Welfare (THL). Finlandia. Appendix tables by serotype, updated 17 June 2016. źródło: [https://www.thl.fi/documents/605812/1449791/Liitetaulukot\\_serotyypit\\_122015.xls/af79b759-37c5-4551-9743-38303d9cca11](https://www.thl.fi/documents/605812/1449791/Liitetaulukot_serotyypit_122015.xls/af79b759-37c5-4551-9743-38303d9cca11) [dostęp: 24.06.2016].
  24. Jokinen J, Siira L, Syrjänen R, Kilpi T, Palmu A. Long-term effectiveness of the pneumococcal haemophilus influenzae protein d conjugate vaccine (phid-cv10) against nasopharyngeal carriage - FINIP carriage satellite study. ISPPD-10, 2016.
  25. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, Santos JB, de Moraes JC. Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun; 2(6):464–471. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70060-8.
  26. Andrade AL, Minamisava R, Policena G et al. Evaluating the impact of PCV10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: a timeseries analysis. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2016; 12:285–292. doi: 10.1080/21645515.2015.1117713.
  27. Avila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Falleiros-Arlant LH, Porrás O. Pneumococcal conjugate vaccines in Latin America: are PCV10 and PCV13 similar in terms of protection against serotype 19A? *Expert Rev Vaccines*. 2017 Jul; 16(7):1–4. doi: 10.1080/14760584.2017.1334555.
-



- 
28. Potin M, Fica A, Wilhem J, et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones Sociedad Chilena de Infectología. Vacuna neumocócica conjugada en niños y la emergencia de serotipo 19A. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33(3):304–306.
  29. De Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF et al. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic Review. *Borrow R, ed. PLoS ONE*. 2016; 11(12):e0166736. doi:10.1371/journal.pone.0166736.
  30. ALAPE. [http://www.alape.org/docs/documentos/Comunicado\\_vacunaneumococo.pdf](http://www.alape.org/docs/documentos/Comunicado_vacunaneumococo.pdf) [dostęp 31.10.2017].
  31. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 14; 15:419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x.
  32. Nationale Referenzzentrale für Pneumokokken. Jahresbericht 2009–2016. Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES).
  33. Hanquet G, Lernout T, Vergison A, Verhaegen J, Kissling E, Tuerlinckx D, Malfroot A, Swennen B, Sabbe M. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: addressing methodological challenges. *Vaccine*. 2011; 29: 2856-2864.
  34. Surveillance van de pneumokokkeninfecties in België. Verslag voor 2017. [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_labore/streptococcus\\_pneumoniae\\_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labore/streptococcus_pneumoniae_invasive/Rapporten/Streptococcus%20pneumoniae%202017.pdf) [dostęp 08.06.2018].
  35. Ceyhan M, Dagan R, Sayiner A, et al. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(8):2124–2134.
  36. Kozakova J et al. *Zpravy CEM (SZU, Praha)* 2016; 25(3):100–107.
  37. Mad'arov'a L et al. National surveillance system of IPD in Slovakia, 2011–2014. Poster 65. 13th congress of European Meningococcal Disease Society (EMGM). 14–17 September 2015, Amsterdam.
  38. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15; 59(12):1724–1732.
  39. Greenberg D, Givon-Lavi N, Ben-Shimol S, Ziv JB, Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine*. 2015 Aug 26; 33(36):4623–4629.
  40. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, Andrews NJ, Miller E, Ramsay ME. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Apr; 18(4):441–451.
  41. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 May; 15(5):535–543.
  42. Haute Autorite de Sante. Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Mars 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2838905/fr/place-du-vaccin-synflorix-dans-la-strategie-vaccinale-contre-les-infections-a-pneumocoques-chez-l-enfant-age-de-moins-de-5-ans](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2838905/fr/place-du-vaccin-synflorix-dans-la-strategie-vaccinale-contre-les-infections-a-pneumocoques-chez-l-enfant-age-de-moins-de-5-ans) [dostęp 01.06.2018].
  43. Patrzalek M, Gorynski P, Albrecht P. Indirect population impact of universal PCV7 vaccination of children in a 2 + 1 schedule on the incidence of pneumonia morbidity in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Nov; 31(11):3023–3028.
-

- 
44. Patrzalek M, Kotowska M, Goryński P, Albrecht P. Indirect effects of a 7 year PCV7/PCV13 mass vaccination program in children on the incidence of pneumonia among adults: a comparative study based on two Polish cities. *Curr Med Res Opin.* 2016 Mar; 32(3):397–403.



