

Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej ds. Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (IChP) u Dzieci dotyczące stosowania siedmiowalentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7).

Zakażenia wywoływane przez drobnoustroje z gatunku *Streptococcus pneumoniae* (pneumokoki) przebiegają pod postacią chorób o charakterze miejscowym (np. odoskrzelowego zapalenia płuc, zapalenia ucha środkowego czy zatok) albo uogólnionym, będących najczęściej następstwem rozsiewu krwiopochodnego (bakteriemia, posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc z bakterią, zapalenie otrzewnej).

Zakażenia uogólnione, określane także mianem zakażeń inwazyjnych, charakteryzują się poważnymi powikłaniami i wysoką śmiertelnością, zwłaszcza w erze narastającej oporności pneumokoków na antybiotyki. Zarówno wysoka zjadliwość pneumokoków jak i coraz częściej występująca ich oporność na różne grupy antybiotyków spowodowały, że są one jedną z głównych przyczyn umieralności, zwłaszcza wśród dzieci <5 r.ż. (wg WHO z ich powodu umiera rocznie na świecie ~2 mln dzieci <5 r. ż).

Jednym z najważniejszych mechanizmów odporności swoistej przeciw zakażeniom pneumokokowym jest wytwarzanie specyficznych przeciwciał opsonizujących klasy IgG skierowanych przeciwko antygenom polisacharydowym otoczki, specyficznym dla każdej grupy serologicznej pneumokoków. Antygeny polisacharydowe pobudzają odporność przez mechanizmy niezależne od limfocytów T, co jest przyczyną braku lub niedostatecznej odpowiedzi humoralnej u dzieci <3 r.ż., których układ odpornościowy jest w tym zakresie niedojrzały. Produkowane w tym okresie przeciwciała mają słabe właściwości opsonizacyjne, należą głównie do klasy IgM, utrzymują się krótko, nie dochodzi także do wytworzenia pamięci immunologicznej.

Opisano ponad 90 serotypów pneumokoka, co uniemożliwia opracowanie szczepionki skutecznej przeciwko wszystkim z nich. Badania epidemiologiczne wykazały jednak, że tylko niektóre serotypy są szeroko rozpowszechnione w środowisku oraz wykazują znaczną inwazyjność. W związku z tym podjęto badania nad opracowaniem takiej szczepionki, która byłaby immunogenna u dzieci <2 r.ż. i pokrywała swym spektrum większość serotypów określanych jako inwazyjne, które często są także serotypami o najszerzej oporności na antybiotyki.

W Europie dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciwko zakażeniom pneumokokowym - stosowana od 1983 r. 23-walentna szczepionka polisacharydowa (**PPV23** - *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine* - (Pneumo 23[®] i Pneumovax 23[®]) oraz jedyna, jak dotąd, zarejestrowana na świecie i w Polsce siedmiowalentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (**PCV7** - *Pneumococcal Conjugate Vaccine*) (Prevenar[®]) zawierająca polisacharydy otoczkowe serotypów 4, 6B,

9V, 14, 18C, 19F i 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym, nietoksycznym wariantem toksyny błoniczej (*diphtheria variant protein* – CRM₁₉₇). Zadaniem nośnika białkowego jest stymulacja odporności zależnej od limfocytów T, co zapewnia powstanie silnej swoistej odpowiedzi na antygen polisacharydowy. Tak skonstruowana szczepionka jest skuteczna nawet u najmłodszych dzieci, gdyż stymuluje wytwarzanie pamięci immunologicznej, czego efektem jest szybki wzrost stężenia przeciwciał zarówno po zastosowaniu dawki przypominającej (*booster dose*), jak i w przypadku zakażenia naturalnego. Szczepionka jako adiuwant zawiera fosforan glinu i nie zawiera tiomersalu.

Immunogenność szczepionki **PCV7** została udowodniona w badaniach eksperymentalnych i klinicznych. W badaniu opublikowanym w 1998 r. wykazano, że szczepionka **PCV7** jest bezpieczna i immunogenna u niemowląt dla wszystkich 7 serotypów, także gdy była podawana równocześnie ze szczepionką DTP w 2, 4 i 6 m.ż., a następnie między 12 a 15 m.ż. Po trzeciej dawce 92%-100% dzieci uzyskało odpowiedni, uznawany za zabezpieczający, poziom przeciwciał >0.15 µg/ml, a po czwartej dawce (*booster*) stężenie takie miało już 100% szczepionych dzieci¹.

Analizując immunogenność szczepionki **PCV7 podawanej jednorazowo** dzieciom w wieku od 3 do 4 r.ż. przeciwko wszystkim serotypom w niej zawartym wykazano stężenia przeciwciał >0,15 µg/ml u 99-100% badanych [CI: 96-100%] i >0,50 µg/ml u 95-99% badanych [CI: 89-95%]. Średni wzrost stężenia przeciwciał wynosił od 4 razy (przeciwko serotypowi 19F) do 80 razy (przeciwko serotypowi 4)¹.

Nie ma natomiast danych wskazujących na przewagę szczepionki skoniugowanej **PCV7** nad szczepionką polisacharydową w tej grupie wiekowej.

Szczepionka skoniugowana została zarejestrowana w USA przez FDA (*Food and Drug Administration*) w lutym 2000 r., a w 2001 r. w Europie Przez EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*).

W czerwcu 2000 r. szczepionka **PCV7** zarekomendowana została przez Amerykańską Akademię Pediatrii (AAP, *American Academy of Pediatrics*) i Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP *Advisory Committee on Immunization Practices*) do powszechnego stosowania w USA^{2, 3}. Do podjęcia takiej decyzji organizacje te skłoniły wyniki badania z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby przez *Kaiser Permanente Health Centers* w północnej Kalifornii z udziałem ok. 38 000 dzieci oceniającego skuteczność tej szczepionki a także możliwość jej łączenia z innymi rutynowymi szczepieniami (DiTePer, polio, Hib, WZW B, MMR)⁴. Możliwość bezpiecznego i efektywnego łączenia **PCV7** z innymi szczepieniami potwierdzili także inni badacze⁵.

Wszystkie dotychczasowe badania nad szczepionką **PCV7** w pełni potwierdziły bezpieczeństwo jej stosowania, także u chorych zakażonych HIV, ze sferocytozą wrodzoną i niedokrwistością sierpowatokrwinkową^{1, 4, 6, 7}.

Aktualne zalecenia dotyczące stosowania szczepionki PCV7 u dzieci.

Szczepienie **PCV7** zalecane jest przede wszystkim u dzieci do ukończenia 2 r.ż., gdyż właśnie w tym okresie życia IChP występuje z największą częstością (grupa podwyższonego ryzyka zachorowania) - **w Polsce częstość IChP** - posocznice i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych - **wynosi dla dzieci do 5 r.ż. 17,6/100 000/rok, a dla dzieci do 2 r.ż. 19/100 000/rok**⁸. Szczepienie przeciw pneumokokom powinno się rozpoczynać w pierwszym kwartale życia, aby już w drugim półroczu życia uzyskać ochronne miana przeciwciał. Odwlekanie szczepienia (najczęściej ze względów finansowych) do momentu, gdy można podać np. jedną dawkę (>2 r.ż.) jest postępowaniem niewłaściwym, gdyż największa zachorowalność na IChP występuje właśnie w pierwszych dwóch latach życia.

Masowe szczepienia szczepionką **PCV7** prowadzone w USA od 2000 r. wykazały wśród zaszczepionych dzieci dramatyczny spadek zachorowalności na zakażenia wywołane przez serotypy zawarte w szczepionce, a także wyraźny spadek nosicielstwa tych serotypów. Zaobserwowano również zmniejszenie częstości występowania pneumokoków opornych na penicylinę na rzecz pneumokoków wrażliwych na antybiotyki. Zmniejszyła się także transmisja szczepów, w tym opornych, na osoby nie szczepione, wśród których również zaobserwowano znamienne spadek zachorowalności na zakażenia pneumokokowe (pokolenie >60 r.ż., chorzy z HIV, wcześniaki i noworodki urodzone o czasie)^{9, 10}. To zjawisko określane mianem *herd immunity* czyli odpornością grupową (populacyjną) zaobserwowano także po wprowadzeniu szczepień przeciwko Hib¹¹. Stwierdzono także zmianę profilu etiologicznego zakażeń z dominacji pneumokoka w kierunku przewagi bezotoczkowych szczepów *H. influenzae*¹².

Obecnie powszechne szczepienia **PCV7** są prowadzone w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii, Meksyku, Wielkiej Brytanii, Francji, Holandii, Niemczech, Norwegii, Belgii, Luksemburgu, Szwajcarii; w Portugalii i Hiszpanii szczepionka jest częściowo refundowana, a we Włoszech jest nieodpłatna w niektórych regionach.

Podstawowy, najlepiej sprawdzony i zalecany przez AAP i ACIP, producenta oraz przez Polską Grupę Roboczą ds. IChP schemat szczepień, w zależności od momentu ich rozpoczęcia, przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Zalecany schemat szczepień PCV7.

Wiek	Dawkowanie
2 – 6 m.ż.	3 dawki PCV7 w odstępach nie mniejszych niż miesiąc i dawka przypominająca między 13 a 15 m.ż.
6 – 11 m.ż.	Dwie dawki PCV7 w odstępach nie mniejszych niż jeden miesiąc i jedna między 13 a 15 m.ż.
12 – 23 m.ż.	Dwie dawki PCV7 w odstępach nie mniejszych niż dwa miesiące.
24 – 59 m.ż. (5 lat)	Jedna dawka szczepionki PCV7

Szczepienia dzieci zdrowych pomiędzy 24 a 59 m.ż., wcześniej nie szczepionych przeciw pneumokokom, bez czynników ryzyka, nie są bezwzględnie rekomendowane, powinny być jednak rozważone, zwłaszcza u dzieci:

- a. pomiędzy 24 m.ż. a 35 m.ż.
- b. dzieci uczęszczających do placówek opieki dziennej pomiędzy 24 a 59 m.ż.

Wynika to z faktu, że szczepionka skoniugowana ma tę przewagę nad polisacharydową, że poza indywidualną ochroną przed IChP zwalcza nosicielstwo i zmniejsza ryzyko populacyjne.

Immunizacja szczepionką PCV7 dzieci między 2 a 5 r.ż. z tzw. grup wysokiego ryzyka.

Szczególnie narażone na rozwój IChP są dzieci i osoby dorosłe z tzw. grup wysokiego ryzyka wymienionych w tabeli 2 i 3. Jako wysokie ryzyko określono, występowanie ≥ 150 epizodów /100 000 rocznie w grupie dzieci między 2 a 5 r.ż. z chorobami na tle zaburzeń odporności (brak i dysfunkcja śledziony, zakażenie HIV) oraz schorzeniami hematologicznymi (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa) oraz implantem ślimakowym¹³. Choć w odniesieniu do pozostałych grup wymienionych w tabeli 2 i 3, częstość występowania IChP nie została dokładnie oszacowana (brak dostatecznych danych), zaliczane są one również do grup wysokiego ryzyka. W propozycji zmian do Programu Szczepień Ochronnych na 2007 rok, Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (PZE ds PSO) przy Ministrze Zdrowia¹⁴ wskazał wśród dzieci do lat 5 grupy wysokiego ryzyka najbardziej zagrożone IChP, które winny być objęte refundacją szczepień **PCV7** i **PPV23**. Proponowany schemat szczepień w grupach ryzyka przedstawia tabela 4.

Tabela 2. Grupy wysokiego ryzyka rozwoju IChP u dzieci do lat pięciu wg. PZEdsPSO.

1. Schorzenia immunologiczno-hematologiczne
Pierwotne zaburzenia odporności
Małopłytkowość idiopatyczna
Stan po przeszczepieniu szpiku
Stan po przeszczepieniu narządów unaczynionych
Ostre białaczki
Chłoniaki
Sferocytoza wrodzona
Asplenia wrodzona
Asplenia wtórna (pourazowa lub z innych przyczyn)
Zespół nerczycowy o podłożu genetycznie uwarunkowanej strukturopatii
Nosiciele wirusa HIV oraz chorzy na AIDS
2. Niemowlęta przedwcześnie urodzone z dysplazją oskrzelowo-płucną
3. Dzieci po urazach i z wadami ośrodkowego układu nerwowego, z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego

Tabela 3. Inne grupy wysokiego ryzyka IChP bez względu na wiek.

Przewlekła steroidoterapia lub leczenie immunosupresyjne
Przewlekłe choroby nerek i zespół nerczycowy
Przewlekłe choroby serca
Przewlekłe choroby płuc
Przewlekłe choroby wątroby, w tym marskość, nadciśnienie wrotne, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, alkoholizm
Przewlekłe choroby gastrologiczne: celiakia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, choroba Whipple'a, naczyńniakowatość limfatyczna jelit
Choroby metaboliczne
Choroby autoimmunizacyjne: toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Sjögrena, choroba Graves-Basedowa, mieszana choroba tkanki łącznej
Implant ślimakowy

Tabela 4. Schemat szczepień przeciwko *Streptococcus pneumoniae* u dzieci i osób dorosłych z grup wysokiego ryzyka IChP

Wiek	Szczepienia wykonane	PCV 7*	PPV 23**	Szczepienia przypominające
2 – 6 m.ż. ¹	Brak	3 dawki PCV7* (w odstępie 4-8 tyg.)	1 dawka po 24 m.ż. ¹	1 dawka PPV23** 3-5 lat po ostatniej dawce PPV23**
		1 dawka PCV7 w 13 – 15 m.ż. ¹		
7 – 11 m.ż. ¹	Brak	2 dawki PCV7* (w odstępie 6-8 tyg.)	1 dawka po 24 m.ż. ¹	
		1 dawka PCV7 w 13 – 15 m.ż. ¹		
12 – 23 m.ż. ¹	Brak	2 dawki PCV7* (w odstępie 6-8 tyg.)	1 dawka w 24 m.ż. ¹ 8 tyg. po ostatniej dawce PCV7*	
24 – 59 m.ż. ¹	Brak	2 dawki PCV7* (w odstępie 8 tyg.)	1 dawka 8 tyg. po ostatniej dawce PCV7*	
	4 dawki PCV7*		1 dawka w 24 m.ż. ¹ 6-8 tyg. po ostatniej dawce PCV7*	
	1 – 3 dawki PCV7*	1 dawka PCV7*	1 dawka 6-8 tyg. po ostatniej PCV7*	
	1 dawka PPV23**	2 dawki PCV7* (w odstępach 6-8 tyg.) 6 - 8 tyg. po 1. dawce PPV23**		
5 – 18 r.ż. ²	Brak	1 dawka PCV7 *	1 dawka 6-8 tyg. po 1 dawce PCV7*	
19 r.ż. ² i powyżej	Brak	1 dawka PCV7 *	1 dawka 6-8 tyg. po 1 dawce PCV7*	

PCV7**- 7-walentna skoniugowana szczepionka pneumokokowa, *PPV23**- 23-walentna polisacharydowa szczepionka pneumokokowa; ¹m.ż.– miesiąc życia, ² r.ż. rok życia wg. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases Red Book 2006 p.533-4; **PCV7** może być zalecana, ale nie jest zarejestrowana dla dorosłych.

Do rewakcytacji może być użyta zamiast szczepionki **PPV23** także **PCV7**¹⁵.

Trzydawkowy schemat szczepienia PCV7.

W związku z wysokim kosztem szczepienia w zalecanym dotychczas schemacie czterodawkowym oraz pojawiającymi się niekiedy trudnościami w dostępie do szczepionki, w niektórych krajach zostały przeprowadzone badania nad zmodyfikowanym schematem obejmującym jedynie 3 dawki (w 3, 5 i >12 m.ż.) Istnieją dowody naukowe, że schemat trzydawkowy zapewnia równie skuteczną ochronę przeciw zakażeniom pneumokokowym^{16, 17}, jak czterodawkowy.

Za taką możliwością przemawiają także wyniki opublikowanej w 2006 r. pracy, w której autorzy¹⁸ zanalizowali efektywność szczepień wykonywanych w innych schematach niż pierwotnie badany i odmiennych okolicznościach (różne choroby towarzyszące). Nawet pojedyncza dawka szczepionki podana <7 m.ż. dawała średnio 73% efektywność wobec szczepów szczepionkowych. Dwie lub trzy dawki w różnych schematach dawały blisko 100% skuteczność. Jedna dawka >12 m.ż. dawała skuteczność bliską 95%. Liczne analizowane choroby współistniejące (wady serca, przewlekłe choroby płuc, schorzenia nerek wymagające dializy, niedobory immunologiczne, anemia sierpowata itp.) tylko nieznacznie zmniejszyły efektywność szczepień bez względu na schemat. Z badania tego nie powinno się jednak wysnuwać nieuprawnionego wniosku, że pojedyncza dawka jest skuteczna i na niej można poprzestać.

Schemat trzydawkowy wprowadziły takie kraje jak Belgia, Włochy, Norwegia, Wielka Brytania, Szwajcaria i Meksyk uznając go za skuteczny, **wyduje się więc, że taki właśnie schemat powinien być zalecany również w Polsce dla dzieci rozpoczynających szczepienie w pierwszym półroczu życia, pamiętając jednak, że jest to niezgodne z dokumentacją rejestracyjną szczepionki i wymaga omówienia z rodzicami dziecka.**

Terminy podania **PCV7** w schemacie trzydawkowym mogą być zgodne z polskim kalendarzem szczepień. I dawkę PCV7 można podać jednocześnie z I szczepieniem DTP-Polio, II dawkę po 6 tyg. wraz z II dawką DTP-Polio, a III dawkę po ukończeniu 12 m.ż., 2- 4 tyg. przed szczepieniem przeciw odrze, śwince i różyczce, które planowo przypada na 13-15 m.ż. Proponowany schemat szczepień w systemie trzydawkowym ilustruje tabela 5.

Tabela 5. Dawkowanie PCV7 w schemacie trzydawkowym w polskim kalendarzu szczepień.

Wiek	Dawkowanie
3 - 4 m.ż.	DTP IPV Hib PCV7
5 m.ż.	DTP IPV PCV7
>12 m.ż.	PCV7

W przypadku konieczności jednoczesnego podania kilku szczepionek domięśniowo zaleca się ich podawanie w różne okolice ciała, a w przypadku tej samej okolicy w odległości nie mniejszej niż 2,5 cm.

Podsumowując można stwierdzić, że szczepienie szczepionką **PCV7** w schemacie trzydawkowym u dzieci, które rozpoczynają szczepienie w pierwszym półroczu życia, jest równie skuteczne jak w schemacie czterodawkowym i dlatego **taki model szczepień może być zalecany w Polsce.**

Ze względu na udowodnioną efektywność szczepień **PCV7** u dzieci do 5 r.ż. z grup wysokiego ryzyka, szczepienie to powinno być szeroko propagowane.

Szczepionka polisacharydowa **PCV23** ma u dzieci <5 r.ż. jedynie znaczenie uzupełniające, w zakresie wzmocnienia efektów uzyskanych po podaniu szczepionki **PCV7**.

Członkowie grupy roboczej:

Dr n med. Piotr Albrecht

Prof. Dr hab. Ewa Bernatowska

Prof. Dr hab. Anna Dobrzańska

Dr n med. Paweł Grzesiowski

Prof. Dr hab. Waleria Hryniewicz

Dr n med. Ryszard Konior

Dr n med. Marian Patrzalek

Prof. Dr hab. Andrzej Radzikowski

Dr n med. Leszek Szenborn

Prof. Dr hab. Jacek Wysocki

Piśmiennictwo

- ¹ Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL i wsp.: Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM 197 in United States infants *Pediatrics* 1998; 101: 604-611.
- ² American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccines (Prevnar[®]), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*, 2000, 106, 362.
- ³ Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000, 40, 1-38.
- ⁴ Black S, Shinefield H, Fireman B. i wsp.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Ped Infect Dis J*, 2000, 19, 187-195.
- ⁵ Adam D, Helmerking MWO: Safety and Reactogenicity of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Concurrently Administered with Hexavalent or Equivalent Vaccine Combinations. Abstract G 152, 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, San Francisco.
- ⁶ Ghaffar F. The safety of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4: 631-6.
- ⁷ Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2004; 292: 1702-10.
- ⁸ Grzesiowski P, Skoczyńska A, Albrecht P, Konior R, Patrzalek M, Sadowska M, Staroszczyk J, Szenborn L, Wysocki J, Hryniewicz W. Prospective study on the incidence of invasive pneumococcal disease in hospitalized children up to 5 years old in Poland, *WSPID 2005*, Book of abstracts, 87
- ⁹ Lexau CA, Lynfield R, Danila R i wsp. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005; 294: 2043-51.
- ¹⁰ Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH i wsp. Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 1-9.
- ¹¹ Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child.* 2002; 86: 396-9.
- ¹² Brook I, Foote PA, Hausfeld JN: Frequency of Recovery of Pathogens Causing Acute Maxillary Sinusitis in Adults before and After Introduction of Vaccination of Children with the 7-Valent

Pneumococcal Vaccine. Abstract G-155, 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, San Francisco.

¹³ Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Red Book 2006, wyd. 26, 68-70, 535.

¹⁴ Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych. Przyszłość Programu Szczepień w Polsce. 2006, Suplement "Szczepienia"; 2 (6): 33-40.

¹⁵ Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M i wsp. Review. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 597-603.

¹⁶ Kayhty H, Åhman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L: Immunogenicity and Tolerability of a Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered at 3, 5 and 12 Months of Age. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24: 108-114.

¹⁷ Esposito S, Pugnib L, Bosisa S, Proto A, Cesati L, Bianchi C, Cimino C, Mosca F, Principi N: Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine*, 2005, 23, 1703–1708.

¹⁸ Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, i wsp. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006; 368: 1495-502.