

Teresa Jackowska, Monika Grzelczyk-Wielgórska

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONKI PRZECIWKO MENINGOKOKOM GRUPY C SKONIUGOWANEJ Z TOKSOIDEM TĘŻCOWYM STOSOWANEJ ŁĄCZNIE Z INNYMI SZCZEPIONKAMI - PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA*

THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF VACCINE AGAINST MENINGOCOCCI GROUP C CONJUGATED WITH TETANUS TOXOID CO-ADMINISTRATED WITH DIFFERENT VACCINES – LITERATURE REVIEW*

Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel: Celem pracy jest przegląd piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego podawania szczepionki przeciwko meningokokom grupy C skoniugowanej z toksoidem tężcowym (NeisVac-C) z innymi szczepionkami.

Metody: Przeszukano bazy danych Medline, Embase, ProQuest i Cochrane.

Wnioski: Z opublikowanych badań wynika, że podawanie szczepionki NeisVac-C łącznie ze szczepionkami Infanrix Hexa, Pediacel, Prevenar, Synflorix jest bezpieczne i zapewnia seroprotekcyjne poziomy przeciwciał przeciwko wszystkim antygenom zawartym w tych szczepionkach. W dostępnych bazach nie odnaleziono doniesień na temat jednoczesnego stosowania szczepionki NeisVac-C ze szczepionkami przeciwko grypie, ospie wietrznej czy rakowi szyjki macicy (HPV).

Słowa kluczowe: szczepienia, szczepionki skoniugowane przeciwko meningokokom grupy C, szczepienia jednoczesne

ABSTRACT

Objective: review of articles on efficacy and safety of co-administration of *Neisseria meningitidis* serogroup C – tetanus toxoid conjugate vaccine (NeisVac-C) with other vaccines.

Methods: Medline, Embase, ProQuest i Cochrane Base have been searched.

Results: Administration of NeisVac-C with vaccines like Infanrix Hexa, Pediacel, Prevenar, and Synflorix is safe and gives seroprotective titers of the antibodies against all antigens included in the vaccines. No data about co-administration of NeisVac-C vaccine with influenza vaccine, varicella, HPV vaccine have been found.

Key words: vaccines, *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine, vaccine co-administration

WSTĘP

Neisseria meningitidis jest czynnikiem etiologicznym zarówno ciężkich inwazyjnych zakażeń, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, jak również nieinwazyjnych zakażeń, takich jak zapalenie ucha środkowego, płuc, osierdzia i wsierdzia, ropnego zapalenia stawów, zakażenia w obrębie narządów moczowo-płciowych oraz miednicy małej (1). Ze względu na różnice w budowie otoczki wielocukrowej wyróżniono 13 serotypów meningokoków: A, B, C, D, X, Y,

Z, W135, 29E, H, I, K, L. Serotypy A, B, C, Y, W135 odpowiadają za większość przypadków zachorowań (1-3).

Epidemie inwazyjnej choroby meningokokowej wywoływane są głównie przez serotypy A i C, natomiast serotyp B jest najczęściej związany z zachorowaniami sporadycznymi. Dotyczą głównie środowisk zamkniętych, takich jak szkoły, przedszkola, domy dziecka, koszar, akademiki, więzienia, domy opieki itp. (1-3).

W różnych rejonach świata określone serotypy pojawiają się z różną częstością. W Polsce, według danych

* Grant CMKP 501-1-1-19-47/2008

Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), do 2002 r. 80% zakażeń wywołał serotyp B, a serotyp C był czynnikiem etiologicznym około 11% zakażeń. Od 2002 r. obserwowany jest wzrost liczby przypadków inwazyjnej choroby meningokokowej, wywołanej przez meningokoki grupy C, które w 2007 r. były odpowiedzialne za 50% zakażeń (1, www.koroun.edu.pl).

Wzrost częstości inwazyjnych zakażeń powodowanych przez meningokoki należące do grupy serologicznej C obserwuje się również w innych krajach europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych. Doświadczenia tych państw pokazują, że pojawienie się tej grupy meningokoków wpływa nie tylko na zmianę proporcji w zachorowaniach powodowanych przez określone grupy serologiczne, ale również na ogólny wzrost liczby zachorowań inwazyjnych (1).

Według danych epidemiologicznych Państwowego Zakładu Higieny w 2008 r. zgłoszono 369 przypadków zachorowań na inwazyjną chorobę meningokokową, w tym u 214 pacjentów zdiagnozowano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (4).

Wobec wzrastającej częstości zakażeń spowodowanych przez *Neisseria meningitidis* grupy C niezwykle istotny staje się problem i możliwość profilaktyki pierwotnej w postaci szczepień ochronnych. W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) szczepienia przeciwko meningokokom są zalecane, czyli niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia (5). Szczepienia te mogą być obowiązkowe tylko dla osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie i wówczas wykonywane są bezpłatnie. Decyzje takie są podejmowane w zależności od sytuacji epidemiologicznej i pod warunkiem, że obowiązek szczepień zostanie nałożony w drodze rozporządzenia przez Ministra Zdrowia lub w drodze rozporządzeń wydawanych przez wojewodów. Tryb wykonania szczepień może być wówczas natychmiastowy. Z tego powodu, jak i dlatego że często rodzice wyrażają chęć zaszczepienia dziecka podczas wizyty związanej z innymi szczepieniami obowiązkowymi i zalecanymi, ważna jest znajomość i możliwość kojarzenia szczepionki przeciwko meningokokom z innymi szczepieniami.

SZCZEPIONKI PRZECIWKO MENINGOKOKOM

Na polskim rynku farmaceutycznym przeciwko meningokokom zarejestrowane i dostępne są szczepionki **polisacharydowe nieskoniugowane**, które są skuteczne przeciwko serogrupom A, C oraz **szczepionki skoniugowane** z anatoksyną tężcową lub toksyną błoniczą przeciwko grupie serologicznej C. Szczepionka

polisacharydowa nieskoniugowana (**Meningo A+C**, firmy *Sanofi Pasteur*) może być stosowane u dzieci powyżej 2 roku życia, młodzieży i dorosłych. Meningokokowe szczepionki skoniugowane są skuteczne już u dzieci powyżej 2 miesiąca życia, pobudzają pamięć immunologiczną silniej od szczepionki polisacharydowej oraz mają wpływ na zmniejszenie nosicielstwa meningokoków. Spośród szczepionek skoniugowanych w Polsce dostępne są szczepionki: **Meningitec** (monowalentna C), która jest skoniugowana z toksoidem błoniczym CRM197 (firmy *Wyeth*) oraz **NeisVac-C** (monowalentna C), skoniugowana z toksoidem tężcowym (firmy *Baxter*).

Najczęściej zalecana i stosowana w Polsce jest szczepionka NeisVac-C firmy *Baxter*, która jest zarejestrowana w 35 krajach świata (6). Pojedyncza 0.5 ml dawka szczepionki zawiera jako substancję czynną 10 mikrogramów polisacharydu *Neisseria meningitidis* grupy C sprzężonego (połączonego) z 10 do 20 mikrogramów białka toksoidu tężcowego adsorbowanego na 0.5 mg wodorotlenku glinu. Szczepionkę można podawać już niemowlętom po ukończeniu 2 m.ż. oraz u dzieci starszych i osób dorosłych. U niemowląt po ukończeniu 2 miesiąca życia do 12 m.ż zalecane jest stosowanie schematu 2-dawkowego, z odstępem co najmniej dwumiesięcznym pomiędzy dawkami. Po ukończeniu podstawowego cyklu szczepień u niemowląt zaleca się podanie dawki przypominającej. Natomiast od 2 r. ż. oraz u młodzieży i osób dorosłych stosuje się jedną dawkę szczepionki. W Wielkiej Brytanii od 2006 roku szczepionka zalecana jest w 3 i 4 miesiącu, a dawka przypominająca w 12 m. ż. Pięcioletnie obserwacje wskazują, że może wystarczające będzie stosowanie jednej dawki w 1 r. ż. z podaniem dawki przypominającej w latach późniejszych, ale nie ma w chwili obecnej takich zaleceń (6). Szczepionkę wstrzykuje się w mięsień naramienny (dzieciom od 12 m. ż. i dorosłym) lub udo (niemowlętom po ukończeniu 2 m. ż. do 12 miesiąca życia). Szczepionka powinna być przechowywana w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C, ale także może pozostawać przez 9 miesięcy w temperaturze pokojowej do 25°C (7).

Zgodnie z charakterystyką szczepionki NeisVac-C (dane producenta) jednoczesne podanie ze szczepionką DTPw, DTaP, przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), *poliomyelitis* oraz odrze, śwince i różyczce (MMR) nie obniżyło w sposób znaczący odpowiedzi na toksoid błoniczy (D) i tężcowy (T), antygeny krztuśca zawarte zarówno w szczepionce pełnokomórkowej (Pw), jak i bezkomórkowej (aP) oraz odpowiedzi na szczepionkę przeciwko Hib, inaktywowaną szczepionkę przeciwko *poliomyelitis* (IPV) i MMR. Niekiedy obserwowano niewielkie różnice średnich geometrycznych miana przeciwciał uzyskanego po jednoczesnym i oddzielnym podaniu szczepionek. Jednak nie ustalono

znaczenia klinicznego tych obserwacji (7). Nie stwierdzono również obniżenia odpowiedzi na którykolwiek z antygenów zawartych w sześciowalentnej szczepionce Infanrix Hexa (DTaP-IPV-HBV-Hib) przy jednoczesnym podaniu ze szczepionką NeisVac-C. Natomiast odpowiedź na antygen wirusa zapalenia wątroby (wzw) typu B była niewystarczająca przy jednoczesnym podaniu szczepionki NeisVac-C i Hexavac (DTaP-IPV-HBV-Hib). Dlatego niezalecane jest jednoczesne podawanie obu tych szczepionek przez producenta (7).

PYTANIE KLINICZNE

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy skuteczne i bezpieczne jest podanie szczepionki przeciwko meningokokom grupy C skoniugowanej z toksoidem tężcowym łącznie z innymi szczepionkami stosowanymi u dzieci i młodzieży?

MATERIAŁ I METODY

Przeszukano bazy danych Medline, Embase, ProQuest i Cochrane. Słowa kluczowe wykorzystywane do przeszukiwania baz: NeisVac-C, *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine, immunogenicity and reactogenicity meningococcal vaccine, vaccine co-administration.

Analizie poddano badania z randomizacją z ostatnich 10 lat (1999-2009 rok), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo jednoczesnego podawania szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis* grupy C skoniugowanej z toksoidem tężcowym z innymi szczepionkami stosowanymi u dzieci i dorosłych. Wyżej wymienione kryteria spełniało 9 prac, których wyniki przeanalizowano niżej.

WYNIKI

W dostępnych bazach danych odnaleziono wyniki badań dotyczące jednoczesnego podawania skoniugowanej z toksoidem tężcowym szczepionki przeciwko meningokokom grupy C z wielowalentnymi szczepionkami przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wzw typu B oraz *Haemophilus influenzae* typ b oraz ze szczepionkami przeciwko pneumokokom (zarówno ze szczepionką siedmio- jak i dziesięcio-walentną: odpowiednio Prevenar firmy Wyeth i Synflorix firmy GlaxoSmithKline Biologicals-GSK).

Southern J. i współpracownicy (8) przeprowadzili badanie bezpieczeństwa i częstości występowania działań niepożądanych po jednoczesnym podaniu szczepionki przeciwko meningokokom skoniugowanej

z toksoidem tężcowym lub błoniczym, w tym samym czasie, jeden miesiąc przed i po podaniu dawki przypominającej szczepionki przeciwko tężcowi i błonicy (DT, Td). Badanie było randomizowane i zakwalifikowano do niego 1754 dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym. Dzieci przydzielono do jednej z trzech grup w zależności od czasu podania szczepionki przeciwko meningokokom. Miejscowe działania niepożądane występowały częściej po szczepionkach DT lub Td niż po szczepionce meningokokowej i były one skorelowane z poziomem przeciwciał po szczepieniu. Stwierdzono, że alergia w wywiadzie u osoby szczepionej nie była związana z częstszymi odczynami poszczepiennymi. Podawanie leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych znacząco obniżało liczbę odczynów poszczepiennych miejscowych i ogólnych. Autorzy uważają, że szczepienie przeciwko meningokokom szczepionką skoniugowaną z toksoidem tężcowym lub błoniczym jest bezpieczne przy jednoczesnym podawaniu ze szczepionką DT lub Td nie powodując zwiększenia odczynów niepożądanych (8). Skuteczność szczepionek meningokokowych (NeisVac-C, Meningitec i Menjugate¹) stosowanych przed, razem jak też po szczepionce DT i Td u dzieci szczepionych w wieku 3,5 do 6 lat (średnio 4,3 roku) jak też szczepionych między 13 a 18 r. ż. (średnio 15,1 roku) była zadowalająca. Jednak znamienne lepszą skuteczność szczepionek meningokokowych stwierdzano w grupie dzieci starszych oraz kiedy stosowano je 1 miesiąc przed szczepionką DT lub Td, ale dotyczyło to tylko szczepionki NeisVac-C (9).

W 2006 r. opublikowano wyniki badania, które było przeprowadzone w Hiszpanii, dotyczące immunogenności i odczynowości po podaniu szczepionki przeciwko meningokokom skojarzonej z toksoidem tężcowym (NeisVac-C) jednocześnie ze szczepionką heksawalentną DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix Hexa). Niemowlęta zostały losowo przydzielone do jednej z trzech grup i otrzymywały w grupie pierwszej: NeisVac-C w 2, 4 miesiącu oraz Infanrix Hexa w 2, 4, 6 miesiącu; w grupie drugiej: NeisVac-C w 2, 4 miesiącu oraz Infanrix Hexa w 2, 6 miesiącu, a w 4 miesiącu DTPa-IPV/Hib (czyli Infanrix-IPV Hib), a w grupie trzeciej Meningitec oraz Infanrix Hexa w 2, 4, 6 miesiącu. Mierzono stężenie przeciwciał w 2, 6 i 7 m. ż. stwierdzając seroprotekcyjny poziom przeciwciał przeciw meningokokom po wszystkich wymienionych wyżej schematach szczepień. Geometryczne średnie stężenia przeciwciał przeciwo-czkowych były znamienne wyższe w przypadku szczepionki NeisVac-C, niż po podaniu szczepionki Meningitec (firmy Wyeth). Także odpowiedź na pozostałe antygeny zawarte w szcze-

1 Szczepionka firmy Novartis Vaccines – obecnie nie zarejestrowana w Polsce

pionce sześciowalentnej osiągnęła stężenia ochronne. Wszystkie wyżej wymienione schematy szczepień były dobrze tolerowane i pozwalały na uzyskanie dobrej odpowiedzi immunologicznej w stosunku do wszystkich antygenów szczepionkowych (10).

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii przez *Southern* i wsp. (11) sprawdzano immunogenność skoniugowanych szczepionek przeciwko meningokokom grupy C (Neisvac-C, Meningitec, Menjugate) podawanych łącznie ze szczepionką Prevenar (PCV7) i szczepionką pięciowalentną Pediacel (DTaP-IPV-Hib). Grupę wyjściową 393 niemowląt losowo dzielono na dwie grupy, w których podawano jednocześnie wyżej wymienione trzy szczepionki w 2 i 3 miesiącu (grupa 1) oraz w 2 i 4 miesiącu (grupa 2). Określono poziom przeciwciał w surowicy oraz geometryczne średnie stężenia przeciwciał przeciwko meningokokom grupy C, pneumokokom, *Haemophilus influenzae* typu b, błonicy i tężcowi. U wszystkich niemowląt poziom przeciwciał osiągnął wartości protekcyjne. Stężenie przeciwciał przeciwko Hib i tężcowi było znacząco wyższe po podawaniu szczepionki Pediacel razem z Neisvac-C w porównaniu z innymi szczepionkami przeciwko meningokokom (Meningitec, Menjugate). Uznano, że szczepionka NeisVac-C może być podawana łącznie ze szczepionką PCV7 oraz szczepionką pięciowalentną Pediacel (szczepionka niezarejestrowana w Polsce), dając dobrą odpowiedź immunologiczną już po pierwszej dawce (11).

W 2007 r. w Wielkiej Brytanii opublikowano wyniki badania dotyczące jednoczesnego stosowania kilku szczepionek (12). W badaniu tym niemowlęta zostały losowo przydzielone do dwóch grup, a każda z nich została jeszcze podzielona na dwie podgrupy. W 2, 4, 6 miesiącu stosowano szczepionkę przeciwko meningokokom grupy C sprzężoną z toksoidem tężcowym (MCC-TT) lub sprzężoną z toksoidem błoniczym (MCC-CRM). Obie szczepionki podawane były ze szczepionką pięciowalentną (Pediacel) lub szczepionką czterowalentną DTwP-Hib razem z doustną szczepionką przeciwko *poliomyelitis* (OPV) (odpowiednio podgrupa 1 i podgrupa 2). Stwierdzono niższe stężenia przeciwciał dla antygenów Hib (fosforan polirybozylorybitolu - anty-PRP) w przypadku szczepienia szczepionką MCC-CRM w obydwu podgrupach, niż po szczepieniu szczepionką MCC-TT. Nie stwierdzono różnicy w odpowiedzi na szczepienie przeciwko meningokokom niezależnie, czy zostało ono podane ze szczepionką pięciowalentną czy szczepionką czterowalentną DTwP-Hib (odpowiednio stwierdzano 99% i 100% odpowiedzi poszczepiennej). Geometryczne średnie stężenia przeciwciał przeciw-meningokokowych po szczepieniu MCC-TT były niższe w przypadku podawania ze szczepionką pięciowalentną (Pediacel) niż ze szczepionką czterowalentną DTwP-Hib, ale były to ochronne miana

przeciwciał. Odpowiedź na pozostałe antygeny zawarte w szczepionkach w obu grupach była podobna (12).

Badanie immunogenności szczepionki przeciwko meningokokom grupy C skoniugowanej z toksoidem tężcowym podawanej jednocześnie z 10-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom, skoniugowaną z proteiną D (PHiD-CV, Synflorix) wykazało wysoką skuteczność tego schematu szczepienia. Badanie było randomizowane i objęło 1548 dzieci, które zostały przydzielone do jednej z czterech grup. W każdej z grup zastosowano inne zastawienie szczepionek: w grupie 1 podawano szczepionkę Menc-CRM (Meningitec) razem ze szczepionkami Synflorix i Infanrix Hexa; w grupie 2 szczepionkę Menc-TT (NeisVac-C) razem z Synflorix i Infanrix hexa, w grupie 3 szczepionkę Hib-MenC-TT (Menitorix) razem z Synflorix i DTPa-HBV-IPV (Infanrix penta/Pediatric), a w grupie 4 szczepionkę Menc-TT (NeisVac-C) jednocześnie z PCV7 (Prevenar) i Infanrix penta. Szczepionka 10-walentna przeciwko pneumokokom (PHiD-CV; Synflorix) była immunogenna, kiedy podawano ją razem ze szczepionkami pediatrycznymi, w tym szczepionką skoniugowaną przeciwko meningokokom grupy C (13).

Skuteczne okazało się także stosowanie szczepionki meningokokowej jednocześnie ze szczepionką przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR II firmy Pasteur Merieux) u dzieci szczepionych między 12 a 18 rokiem życia (14). Poziom przeciwciał przeciw-meningokokowych, badany 4-6 tygodni po szczepieniu był znacząco wyższy u szczepionych szczepionką NeisVac-C, a średnie geometryczne przeciwciał w surowicy (SBA GMT) wynosiły 564 (95%CI: 406-763). Natomiast u dzieci szczepionych szczepionką Meningitec lub Menjugate wynosiły odpowiednio 123 (95%CI: 78-195) i 141 (95%CI: 90-222). Również ochronny poziom przeciwciał (SBA GMT \geq 8) oznaczany 6 miesięcy po szczepieniu, stwierdzano znamiennej częściej w grupie szczepionych szczepionką NeisVac-C (u 86% badanych) w porównaniu ze szczepionkami szczepionką Meningitec lub Menjugate (odpowiednio u 75% i 57% badanych).

Szczepionka NeisVac-C powoduje raczej wzrost niż obniżenie odpowiedzi na antygeny zawarte w szczepionkach, przy jednoczasowym podaniu szczepionki *Haemophilus influenzae* typu b też skoniugowaną z toksoidem tężcowym (Hib-TT) (15).

Warty podkreślenia jest także fakt bardzo dobrej skuteczności szczepionki NeisVac-C u osób dorosłych szczepionych w wieku od 22 do 64 lat (16).

Od wprowadzenia szczepionki NeisVac-C w 2000 roku do lipca 2008 roku podano na świecie 26 milionów dawek i stwierdzono tylko 4 przypadki nieskuteczności szczepienia, tzn. mimo szczepienia wystąpiły zachorowania na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Neisseria meningitidis* grupy C (6).

W dostępnych bazach danych nie odnaleziono publikacji dotyczących podania szczepionki przeciwko meningokokom grupy C sprzężonej z toksoidem tężcowym łącznie z innymi szczepionkami zalecanymi w aktualnym Programie Szczepień Ochronnych, takimi jak: szczepionka przeciwko grypie, ospie wietrznej, czy przeciwko HPV. Dlatego w chwili obecnej nie można zalecać jednoczesnego stosowania tych szczepionek.

PODSUMOWANIE

1. Jednoczesne podawanie szczepionki przeciwko meningokokom grupy C sprzężonej z toksoidem tężcowym (NeisVac-C) ze szczepionkami pięcio- lub sześciowalentną (błoniczo-krztuścowo-tężcową sprzężoną z *Haemophilus influenzae* typu b, *poliomyelitis* i wzw typu b) oraz przeciwko pneumokokom (zarówno 7-jak i 10-walentną-odpowiednio Prevenar i Synflorix) jest bezpieczne i indukuje seroprotekcyjne poziomy przeciwciał przeciwko wszystkim antygenom zawartym w tych szczepionkach.
2. Szczepionkę NeisVac-C można stosować jednocześnie ze szczepionką przeciwko odrze, śwince, różyczce.
3. Stosowanie szczepionki NeisVac-C przed szczepieniem DT lub Td daje lepszą immunogenność.
4. Brak danych na temat jednoczesnego stosowania szczepionki NeisVac-C ze szczepionkami przeciwko grypie, ospie wietrznej i wirusowi brodawczaka ludzkiego.

PIŚMIENNICTWO

1. Hryniewicz W, Kadłubowski M, Skoczyńska A. Zasady postępowania w przypadku zakażeń ośrodkowego układu nerwowego wywołanych przez *Neisseria meningitidis* i inne drobnoustroje. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press, 2004.
2. Gołąbek V, Woźniakowska-Gęsicka T. Inwazyjna choroba meningokokowi (ICHM) – epidemiologia, leczenie i profilaktyka. *Klinika Pediatria* 2008; (1): 35-41.
3. Grzesiowski P. Zakażenia meningokokowe – epidemiologia, klinika i profilaktyka. *Pediatrics Po Dyplomie* 2008; (12): 95-100.
4. Państwowy Zakład Higieny, Meldunek 12/B/08.
5. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 01.04.2009 r. w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym w roku 2009.
6. Borrow R, Findlow J. Prevention of meningococcal serogroup disease by NeisVac-C™. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8 (3): 265-279.
7. Charakterystyka produktu leczniczego NeisVac – C (materiały firmy Baxter).

8. Southern J, Gelb D, Andrews N, i in. Reactogenicity of meningococcal C conjugate vaccines when administered at the same time as, or a month prior to or after, tetanus and diphtheria booster vaccinations. *Hum Vaccin* 2006; (6): 237-242.
9. Burrage M, Robinson A, Borrow R, i in. Effect of Vaccination with Carrier Protein on Response to Meningococcal C Conjugate Vaccines and Value of Different Immunoassays as Predictors of Protection *Infect. Immun* 2002; (70): 4946-4954.
10. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, i in. Spanish DTaP-HBV-IPV-097 Study Group.: Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a ha-valent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B – inactivated polio – *Haemophilus influenzae* type B vaccine co-administered with two doses of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; (8): 713-720.
11. Southern J, Borrow R, Andres N, i in. Immunogenicity of reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in United Kingdom. *Clin Vaccine Immunol* 2009; (16): 194-199.
12. Kitchin NR, Southern J, Morris R, i in. Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. *Arch Dis Child* 2007; (92): 11-16.
13. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, i in. Immunogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different *Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009; (28), (4 Suppl): 77-88.
14. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, i in. Ability of 3 Different Meningococcal C Conjugate Vaccines to Induce Immunologic Memory after a Single Dose in UK Toddlers. *J Infect Dis* 2001; (183): 160-163.
15. Pöllabauer EM, Petermann R, Ehrlich HJ. The influence of carrier protein on the immunogenicity of simultaneously administered conjugate vaccines in infants. *Vaccine* 2009 (27): 1674–1679.
16. Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC, i in. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1999 (18): 641-646.

Otrzymano: 10.11.2009 r.

Zaakceptowano do druku: 14.01.2010 r.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Teresa Jackowska
Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
ul. Marymoncka 99/103; 01-813 Warszawa
tel: +22 8641167
tjackowska@cmkp.edu.pl