

1.20. Rola szczepień ochronnych w programach eradykacji chorób zakaźnych

Paweł Stefanoff

W drugiej połowie XX wieku opracowano strategię i rozpoczęto realizację światowych programów mających na celu eliminację oraz eradykację wybranych chorób zakaźnych. Eliminacja choroby prowadzi do jej ograniczenia do sporadycznych zachorowań, pomiędzy którymi nie udaje się prześledzić łańcucha zakażeń. W następstwie eliminacji nie stwierdza się zarazka w materiale pobranym od zdrowych ludzi, ale może on być wykrywany w próbkach środowiskowych. Eradykacja choroby oznacza sytuację, w której nie występują zachorowania na określoną chorobę, nie stwierdza się drobnoustroju w materiale pobranym od ludzi, jak również w materiale pobranym ze środowiska. O całkowitej eradykacji można mówić wówczas, gdy nastąpiła likwidacja choroby na całym świecie. Jeżeli w części krajów utrzymuje się krążenie drobnoustroju w środowisku i występują zachorowania, prowadzi to do zawlekania zachorowań do regionów, w których już doprowadzono do eradykacji choroby. Nabiera to szczególnego znaczenia w erze globalizacji, przy stale rosnącym ruchu ludności pomiędzy kontynentami. W programie eradykacji kluczowe jest podjęcie wysiłku globalnego i zsynchronizowanie działań we wszystkich krajach, na wszystkich kontynentach. Stanowi to ogromne wyzwanie zarówno polityczne, jak i finansowe, dla organizacji ogólnoświatowych: Organizacji Narodów Zjednoczonych i Światowej Organi-

cji Zdrowia, a także krajów zamożnych oraz organizacji pozarządowych, które współfinansują programy. Jednak w krajach o słabo rozwiniętej infrastrukturze gospodarczej oraz tych, w których występują konflikty zbrojne, bardzo trudno jest wdrażać powyższe programy, głównie z powodów logistycznych i politycznych.

Stosunkowo skuteczny proces eradykacji, który można odpowiednio udokumentować jest możliwy tylko dla tych chorób, które spełniają ściśle określone kryteria (Tabela 1.20.1). Choroby, dla których organizuje się ogólnoświatowe programy eradykacji powodują ogromne koszty społeczne, stanowią istotne zagrożenie dla zdrowia i życia ludności. Są to wysoce zaraźliwe choroby wirusowe, dla których nie ma dostępnego leczenia etiotropowego. Podstawową rolę w koncepcji eliminacji chorób zakaźnych odgrywają szczepienia. Bez dostępności skutecznych, bezpiecznych oraz tanich szczepionek produkowanych na masową skalę nie byłoby możliwe prowadzenie tych programów.

Eradykacja ospy prawdziwej

Decyzję o wdrożeniu Programu Eradykacji Ospy Prawdziwej podjęto podczas obrad 19 Światowego Zgromadzenia Zdrowia w 1966 r. W tym czasie w licznych krajach wieloletnie programy szczepień doprowadziły już do znacz-

Tab. 1.20.1. Cechy chorób zakaźnych warunkujące uzyskanie eradykacji oraz jej właściwego udokumentowania.

Nr	Kryterium
1	Rezerwuarem drobnoustroju powinien być wyłącznie człowiek
2	Brak zakażeń bezobjawowych
3	Brak nosicielstwa
4	Brak skażenia środowiska czynnikiem patogennym
5	Dostępność skutecznego i bezpiecznego środka profilaktycznego

nego wyeliminowania zachorowań, jednak na ogromnych obszarach Azji i Afryki choroba nie była dostatecznie kontrolowana i występowała endemicznie. Stosowana wówczas szczepionka przeciw ospie prawdziwej nie była bezpieczna i powodowała w wysokim odsetku poważne uogólnione odczyny, nierzadko prowadzące do trwałych następstw lub nawet zgonu. Jednak w społecznym postrzeganiu korzyści z zapobiegania zachorowaniom na ospę przewyższały koszty związane z odczynami poszczepiennymi. Szczepionka była łatwa w produkcji i dość wygodna w użyciu. Głównym celem programu eradykacji ospy prawdziwej było zorganizowanie i sprawne logistyczne zarządzanie ogólnosiwiatowym programem szczepień ochronnych. Łączyło się z tym: zapewnienie produkcji wystarczającej liczby dawek szczepionki i utrzymanie jej nieprzerwanych dostaw, zaangażowanie ekspertów z krajów wysokorozwiniętych do działań terenowych w krajach rozwijających się, zapewnienie odpowiedniego klimatu politycznego dla prowadzenia działań w terenach objętych działaniami zbrojnymi oraz zapewnienie stabilnego finansowania całości działań. W celu przerwania krążenia wirusa w regionach endemicznych stosowano szczepienia pierścieniowe polegające na identyfikacji osób chorych i szczepieniu wszystkich osób ze styczności bezpośredniej, np. wszystkich mieszkańców wioski, a następnie wszystkich osób ze styczności pośredniej, np. wszystkich mieszkańców okolicznych wiosek. Rozpoznanie zachorowań opierano na obrazie klinicznym, nie stosowano potwierdzeń laboratoryjnych. Strategia ta okazała się skuteczna i doprowadziła do wyeliminowania zachorowań na ospę prawdziwą w przeciągu 10 lat. Ostatni naturalnie zakażony przypadek ospy prawdziwej odnotowano w październiku 1997 r. w Somalii. Po wyeliminowaniu zachorowań kontynuowano intensywny nadzór epidemiologiczny polegający na identyfikacji oraz badaniu wirusologicznym każdego zachorowania o objawach zbliżonych do ospy prawdziwej. Po zebraniu wystarczającej liczby dowodów na wyeliminowanie wirusa, 8 maja 1980 r. Światowe Zgromadzenie Zdrowia podjęło uchwałę o eradykacji ospy prawdziwej. W związku z brakiem przesłanek o możliwości

wystąpienia zachorowań oraz wysoką odczynowością szczepień, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleciła zaprzestanie szczepień, zmagazynowanie odpowiedniej liczby dawek szczepionki w Genewie i New Delhi, jak również zniszczenie szczepów wirusa przechowywanych w laboratoriach, pozostawiając je tylko w najlepiej zabezpieczonych laboratoriach: w CDC w Atlancie oraz w Instytucie Preparatów Wirusowych w Moskwie. Ogromny sukces wykorzenienia jednej z najgroźniejszych chorób zakaźnych w historii ludzkości, prowadzącej jeszcze w 1967 r. do szacowanej liczby 10-15 milionów zachorowań oraz 2 milionów zgonów rocznie w 30 krajach endemicznych, był możliwy dzięki ogólnosiwiatowemu porozumieniu i ogromnym nakładom finansowym, ale przede wszystkim, dzięki dostępności taniej i skutecznej szczepionki, która mogła być wytwarzana na masową skalę. W ostatnich latach pojawiły się spekulacje dotyczące możliwości celowego uwolnienia wirusa ospy prawdziwej w wyniku ataku bioterrorystycznego. Byłoby to zbrodnią na niespotykaną dotychczas skalę z uwagi na powszechną podatność populacji na zakażenie i, co się z tym wiąże, znacznie cięższy niż w latach 60. przebieg zakażeń, brak leczenia etiotropowego oraz brak dostępności wystarczającej liczby dawek szczepionki. Sytuacja ta przyczyniła się do rozpoczęcia prac nad nowymi, bezpieczniejszymi generacjami szczepionek przeciw ospie prawdziwej.

Eradykacja poliomyelitis

W następstwie sukcesu eradykacji ospy prawdziwej postanowiono kontynuować działania zmierzające do likwidacji innych chorób zakaźnych. W dniu 13 maja 1988 r. na 41 Światowym Zgromadzeniu Zdrowia podjęto program eradykacji zachorowań na nagminne porażenie dziecięce (*poliomyelitis*). Choroba ta występowała powszechnie i charakteryzowała się wysoką śmiertelnością oraz znacznym odsetkiem trwałego inwalidztwa po jej przechorowaniu. W momencie podjęcia programu eradykacji liczbę zachorowań szacowano na 350 000 rocznie, głównie wśród dzieci, u większości których choroba pozostawiała trwałe następstwa. Znaczenie kliniczne i społeczne choroby

w pełni uzasadniały podjęcie działań w kierunku jej eradykacji. Jednak *poliomyelitis* nie spełnia większości kryteriów choroby, którą można zlikwidować w sposób dobrze udokumentowany – źródłem zakażenia, oprócz człowieka, mogą być również zwierzęta naczelne, większość zakażeń przebiega bezobjawowo, po przechorowaniu wirus jest wydalany przez okres około 6 tygodni, występuje nosicielstwo wirusa szczególnie u osób z zaburzeniami odporności, obserwuje się skażenie środowiska, zwłaszcza ścieków.

Tak jak w innych programach eradykacji chorób zakaźnych, masowe programy szczepień odegrały podstawową rolę w przyjętej strategii. Podstawowym narzędziem w działaniach ogólnoswiatowych okazała się szczepionka doustna (OPV), zawierająca 3 typy atenuowanych, żywych szczepów wirusa. Zaletami tej szczepionki są: wysoka immunogenność, wywoływanie odporności jelitowej, łatwość podania doustnego nawet w warunkach terenowych oraz stosunkowo niska cena. Jej wadą jest odczynowość, a w szczególności wywoływanie zachorowań u biorców szczepionki lub osób z kontaktu (*vaccine-associated paralytic polio* – VAPP) oraz zachorowań spowodowanych krążącymi, zmutowanymi szczepami pochodzenia szczepionkowego (*vaccine-derived poliovirus* – VDPV). Wyeliminowanie zachorowań w regionach, w których krąży wirus uzyskuje się poprzez poprawę wykonawstwa rutynowych szczepień, a także organizowanie szczepień akcyjnych, narodowych oraz regionalnych dni szczepień lub tak zwanych szczepień wymiatających – „*mopping up*”. W krajach, w których przerwano krążenie wirusa oraz tych, które dysponują odpowiednimi środkami finansowymi, szczepionkę doustną zastępuje się szczepionką podskórną (IPV) zawierającą 3 typy inaktywowanych, dzikich szczepów. W porównaniu z OPV, szczepionka inaktywowana jest bezpieczna, przy zachowaniu wysokiej immunogenności. Większe, w porównaniu do szczepionki OPV, wymagania dotyczące łańcucha chłodniczego oraz droga podania za pomocą iniekcji podskórnej wymaga zapewnienia odpowiedniej infrastruktury służby zdrowia.

Oprócz problemów z zapewnieniem stabilnego finansowania programu wynikających ze stosunkowo wysokiego kosztu szczepionek, znacznym wyzwaniem dla ogólnoswiatowego programu eradykacji *poliomyelitis* było stworzenie systemu dokumentacji stanu eliminacji zachorowań wspólnego dla krajów, w których już od 20-30 lat nie stwierdzono rodzimych zachorowań oraz dla krajów, w których jeszcze stwierdza się zachorowania. Opracowany system obejmuje ścisły nadzór nad ostrymi porażeniami wiotkimi (*acute flaccid paralysis* – AFP) – zespołami objawowymi, którymi może się manifestować *poliomyelitis*. Nadzór ten obejmuje konieczność zgłaszania wszystkich zachorowań na AFP oraz ich badanie wirusologiczne. Duży nacisk położony został na skuteczność nadzoru (zgłaszanie 1 przypadku AFP na 100 000 dzieci poniżej 15 r.ż.), odpowiedni czas pobrania próbek od każdego dziecka oraz ich badanie wirusologiczne w odpowiednio krótkim przedziale czasowym. Do celów skutecznego prowadzenia programu eradykacji *poliomyelitis* stworzono na całym świecie krajowe oraz regionalne ośrodki referencyjne, które odpowiadają za utrzymywanie skutecznego nadzoru nad zachorowaniami na AFP, w tym spowodowane dzikim wirusem polio, oraz szczepami pochodzącymi z podawanych szczepionek. W sytuacji bliskiej eradykacji choroby, WHO zaleciło ściśle zinwentaryzowanie laboratoriów, które mogą przechowywać szczepy lub materiały potencjalnie zakażone wirusem polio oraz, w kolejnym etapie – rozpoczęcie badań ścieków oraz innych próbek środowiskowych.

Pierwotnie wyznaczony termin osiągnięcia eradykacji *poliomyelitis* na świecie w roku 2000 nie został osiągnięty. Oficjalnie potwierdzono eradykację zachorowań poprzez przyznanie specjalnych certyfikatów w 3 regionach WHO – w Regionie Amerykańskim w 1994 r., w Regionie Zachodniego Pacyfiku w 2000 r. oraz w Regionie Europejskim w 2002 r. Pomimo bardzo intensywnych szczepień akcyjnych, w 6 krajach (Nigeria, Indie, Pakistan, Afganistan, Niger oraz Egipt) nadal utrzymują się endemiczne zachorowania, często pojawiające się ponownie w regionach, w których przeprowadzono serie szczepień akcyjnych eliminujących zachorowa-

nia. Z powodu złej infrastruktury nie udało się jednak kontynuować rutynowych szczepień na odpowiednim poziomie.

Plan na lata 2004-2008 obejmuje następujące działania: przerwanie krążenia wirusa w ostatnich regionach endemicznych, nasilenie badań wirusologicznych próbek od ludzi oraz badań środowiskowych. Po osiągnięciu eradykacji choroby przewiduje się przerwanie szczepień OPV na całym świecie i utrzymanie przez pewien czas szczepień IPV, przy wzmocnieniu nadzoru nad ostrymi porażeniami wiotkimi, zapewnieniu ogólnościowych zapasów szczepionki IPV, poliwalentnych i monowalentnych szczepionek zawierających typ 1 i 3 wirusa (mOPV), jak również nowej szczepionki zawierającej zabite szczepy pochodzenia szczepionkowego typu Sabina (S-IPV). Konieczność przerwania szczepień OPV wiąże się z potrzebą eliminacji krążenia szczepów szczepionkowych, które mogą być potencjalnym źródłem nowych odmian zmutowanych i bardziej zjadliwych wirusów. Ponadto wieloletnie masowe stosowanie OPV znacznie utrudniłoby, a wręcz uniemożliwiłoby skuteczne monitorowanie występowania dzikich szczepów polio w środowisku. Natomiast zastąpienie szczepionki doustnej przez szczepionkę inaktywowaną na całym świecie wiązałoby się z ogromnymi kosztami, których w tej chwili nie jest w stanie udźwignąć społeczność międzynarodowa. Pomimo trudności z jego zakończeniem, program eradykacji *poliomyelitis* okazał się ogromnym sukcesem społeczności światowej. Dzięki temu najdroższemu programowi zdrowia publicznego w historii ludzkości udało się zredukować liczbę zachorowań z około 350 000 w 125 krajach świata w 1988 r. do około 1 800 w 12 krajach w 2005 r. Ocenia się, że dzięki programowi uniknięto 5 milionów zachorowań porażennych, natomiast jednoczesne podawanie dzieciom w trakcie szczepień akcyjnych witaminy A zapobiegło 1,25 milionom zgonów.

Eliminacja odry i różyczki wrodzonej

Odra, podobnie jak ospa prawdziwa, spełnia kryteria choroby, którą można poddać eradykacji i skutecznie ten fakt udokumentować. Jest to choroba przenoszona wyłącznie między

ludźmi, cechująca się wysoką zaraźliwością oraz stosunkowo ciężkim, często powikłanym przebiegiem. Ocenia się, że na świecie występuje 30-40 milionów zachorowań oraz 745 tysięcy zgonów rocznie, głównie w krajach rozwijających się. Choroba nie ma rezerwuaru zwierzęcego i nie prowadzi do nosicielstwa. Dyskusję na temat jej eradykacji podjęto już w połowie lat 80-tych ubiegłego wieku, jednak już wtedy zaobserwowano, że pomimo dostępności bardzo skutecznej szczepionki, chorobę tę cechuje znacznie większa, w porównaniu z ospą prawdziwą, zaraźliwość oraz okres zwiększonej podatności na zakażenie wśród niemowląt nie chronionych przeciwciałami matczynymi, które jeszcze nie mogą zostać zaszczepione (wykazano skuteczność szczepionki od 12 miesiąca życia). Wysoki próg odporności zbiorowiskowej wiąże się z wybuchami epidemii wyrównawczych w grupach gorzej zaszczepionych nawet w sytuacji ogólnie wysokiego wykonawstwa szczepień. Aby przerwać krążenie wirusa, konieczne jest osiągnięcie przez długi okres czasu wysokiego odsetka dzieci zaszczepionych dwoma dawkami szczepionki. W związku z licznymi wątpliwościami, które się pojawiły w latach 80-tych, postanowiono skupić się na eradykacji *poliomyelitis*, a likwidację odry przesunąć na dalszy plan.

W 1989 r. 42 Światowe Zgromadzenie Zdrowia zobowiązało kraje członkowskie do podjęcia działań mających na celu ograniczenie szerzenia się odry. Region Amerykański WHO jako pierwszy podjął skoordynowane działania zmierzające w kierunku eliminacji odry, a w kolejnym etapie podjęły działania kraje Regionu Europejskiego oraz Regionu Zachodniego Pacyfiku. Wobec coraz powszechniejszego stosowania szczepionek skojarzonych przeciw odrze, śwince oraz różyczce (M-M-R), strategia eliminacji odry objęła również eliminację różyczki wrodzonej. Dostępne szczepionki przeciw odrze i różyczce zawierające żywe, atenuowane szczepy wirusów są wysoce skutecznymi i bezpiecznymi narzędziami profilaktycznymi, które doskonale nadają się do przerwania krążenia obydwu wirusów. Oceniając zastosowanie tych szczepionek w przyszłej światowej strategii eradykacji, ich wadami są: podskórny sposób po-

dania, wysokie wymagania dotyczące łańcucha chłodniczego, jak również stosunkowo wysoka cena. Zgodnie ze strategią WHO dla Regionu Europejskiego na lata 2001-2005 określono 3 stopnie eliminacji odry i różyczki wrodzonej: I – ograniczona kontrola odry; II – dobra kontrola odry; IIIa – blisko eliminacji odry; IIIb – blisko eliminacji odry i ograniczenie zachorowań na różyczkę wrodzoną. Celem strategii na lata 2001-2005 było osiągnięcie w Regionie Europejskim przerwania krążenia wirusa odry do 2010 roku oraz ograniczenie zachorowań na różyczkę wrodzoną poniżej 1 zachorowania na 100 000 żywych urodzeń.

Podobnie jak w przypadku programu eradykacji *poliomyelitis*, poważnym wyzwaniem dla programu jest możliwość udokumentowania eliminacji odry i różyczki wrodzonej w krajach, które osiągnęły III stopień kontroli odry. W tym celu wprowadzono nadzór nad podejrzeniami odry, które obejmują nie tylko przypadki klinicznie rozpoznanej odry, ale również zachorowania przebiegające z wysypką odropodobną. Wszystkie podejrzenia należy badać wirusologicznie w sieci laboratoriów wirusologicznych akredytowanych przez WHO. Największy dotychczas sukces osiągnięto w obu Amerykach, gdzie zsynchronizowane działania doprowadziły do eliminacji rodzimych zachorowań na odrę w 2002 r. Jednak nawet w regionach, w których osiągnięto eliminację choroby nie zlikwiduje się zagrożenia bez podjęcia działań na skalę światową. W Stanach Zjednoczonych co roku rejestruje się kilkadziesiąt przypadków odry zawleczonej z krajów rozwijających się. Każdy przypadek musi być objęty nadzorem epidemiologicznym, w niektórych sytuacjach konieczne jest prowadzenie szczepień akcyjnych zagrożonych grup ludności.

Eliminacja zachorowań na różyczkę wrodzoną również napotyka na liczne problemy z jej udokumentowaniem. Różyczka u kobiet w ciąży jest chorobą o łagodnym przebiegu i często niespecyficznym objawach, pozostając często nie zdiagnozowana i nie zarejestrowana. W związku z tym wady wrodzone u noworodków nierzadko nie są przypisywane przechorowaniu różyczki przez matkę. Większość krajów dotychczas nie wprowadziło powszechnych

szczepień przeciw różyczce. Obecnie rozważa się połączenie eliminacji różyczki z eliminacją odry poprzez wdrażanie trójskładnikowych szczepień M-M-R oraz jednolitego nadzoru epidemiologicznego i wirusologicznego nad zachorowaniami przebiegającymi z uogólnioną wysypką.

Dopóki nie ogłoszono zakończenia aktualnie trwającego programu eradykacji *poliomyelitis*, nie będzie dostatecznej woli politycznej, jak również odpowiedniego finansowania dla nowych projektów, np. ogólnoswiatowego programu eradykacji odry i różyczki, który będzie się wiązał z koniecznością zapewnienia ciągłych dostaw ogromnych ilości stosunkowo drogich szczepionek do najbardziej ubogich krajów. Pomimo podjęcia zintensyfikowanych działań w znacznej części krajów, wciąż pozostają rozległe regiony, w których rocznie kilkaset tysięcy dzieci umiera z powodu odry, a 100 000 dzieci ma trwałe uszkodzenia wielonarządowe z powodu zespołu różyczki wrodzonej.

Podsumowanie

Omówione pokrótce w tym rozdziale ogólnoswiatowe programy eliminacji oraz eradykacji chorób zakaźnych stanowią przykład działań, w wyniku których ludzkość może skutecznie eliminować zagrożenia przez stulecia ograniczające jej rozwój. Podstawą omawianych programów jest dostępność skutecznej, bezpiecznej i taniej szczepionki, otrzymywanej w nieskomplikowanym procesie produkcyjnym. Oprócz tego, pozbycie się najgroźniejszych chorób zakaźnych wymaga współdziałania oraz prawidłowego przepływu informacji na wszystkich szczeblach administracyjnych, począwszy od lekarza przyjmującego pacjenta, podejrzewającego chorobę zakaźną i zlecającego badanie diagnostyczne, poprzez cały system zdrowia publicznego, aż do koordynatorów programów na poziomie międzynarodowym. Aby zapewnić skuteczne funkcjonowanie programów, informacja musi płynąć nie tylko od lekarza do systemu, ale informacja zwrotna musi być odpowiednio rozpowszechniana wśród społeczeństwa oraz w ramach służby zdrowia. Lekarze w rozwiniętych krajach powinni rozumieć konieczność kontynuowania działań administracyjnych związanych z nadzorem nad pacjentami z okre-

ślonymi zespołami objawów i ich badaniem wirusologicznym w sytuacji, gdy choroba ta już od wielu lat nie występuje. W wielu krajach znaczna część praktykujących pediatrów nigdy w życiu nie widziała pacjenta z nagminnym porażeniem dziecięcym lub odłą.

Polska uczestniczy od początku we wszystkich programach eradykacji chorób zakaźnych. Szereg spektakularnych sukcesów odniesiono w szczególności dzięki skutecznej i akceptowanej społecznie strategii szczepień. Ostatnie rodzime zachorowania na ospę prawdziwą zarejestrowano w 1937 r., natomiast w 1963 r. wystąpiło ostatnie ognisko zachorowań zawleczonych z Indii. W następstwie masowych szczepień przeciw *poliomyelitis* prowadzonych w Polsce od początku lat 60-tych ubiegłego wieku, w 1984 r. wyeliminowano rodzime zachorowania na nagminne porażenie dziecięce. Również w przypadku odry, prowadzone od 1975 r. powszechne szczepienia doprowadziły do sytuacji bliskiej eliminacji rodzimych zachorowań. Od 2003 r. rejestruje się więcej zachorowań zawleczonych zza wschodniej granicy, niż zachorowań rodzimych. Oprócz chorób objętych światowymi programami eradykacji, na terenie Polski udało się, dzięki skutecznej strategii masowych szcze-

pień ochronnych, wyeliminować w ostatnim 50-leciu szereg chorób zakaźnych, takich jak dur wysypkowy oraz błonicę, a także znacznie ograniczyć zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu B i krztusiec. Polska ma więc wszelkie powody, aby przyłączyć się do ogólnoswiatowych wysiłków w ramach kolejnych planowanych programów eradykacji chorób zakaźnych. Obecnie rozważa się w tym zakresie kandydatury następujących chorób wirusowych: WZW typu B, różyczki, świnki, WZW typu A, zakażeń rotawirusowych, ospy wietrznej.

Piśmiennictwo

1. Fenner F, Henderson D.A., Arita I. i wsp.: Smallpox and its eradication. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1988.
2. Fenner F: Candidate viral diseases for elimination and eradication. MMWR 1999, 48(SU01), 86-90.
3. Magdzik W.: Program eradykacji poliomyelitis – realizacja i perspektywy. Bielsko-Biała, α-medica press, 2001.
4. Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008, Geneva, Switzerland, 2003.
5. <http://www.polioeradication.org/>
6. Strategic Plan for Measles and Congenital Rubella Infection in The European Region of WHO, Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2003.