

Prevenca pneumokokových infekcií – aktuálny stav vo svete a u nás

prof. MUDr. Svetozár Dluholucký, CSc.

2. detská klinika SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

Invazívne pneumokokové infekcie (IPI) sú najčastejšou príčinou fatálnych bakteriálnych infekcií u detí do 5. roku života. Pre nárast antibiotickej rezistencie a nedostatočnú imunitnú odpoveď na polysacharidovú pneumokokovú vakcínu bolo riešenie týchto prípadov komplikované. Vývoj prvej 7-valentnej konjugovanej pneumokokovej vakcíny a jej zavedenie do plošného očkovania zásadným spôsobom prispelo k dramatickému poklesu morbidity aj mortality nielen malých detí, ale aj seniorov. Bol zaznamenaný aj pokles antibiotickej rezistencie, nosičstva *S. pneumoniae*, zníženie počtu akútnych otitíd a pneumónií. Tieto skutočnosti mali aj pozitívny ekonomický dopad v oblasti zdravotných služieb. Súbežne s týmto pozitívnym trendom sa však začali objavovať infekcie spôsobené nonvakcinálnymi kmeňmi pneumokoka a vznikla potreba rozšíriť spektrum sérotypov. K pôvodnej 7-valentnej vakcíne bolo pridaných ďalších 6 najpatogénnejších sérotypov. Nová, zaregistrovaná 13-valentná konjugovaná pneumokoková vakcína pokrýva globálne takmer 90 % patogénnych sérotypov *S. pneumoniae* a od 1. júla 2010 nahradila v očkovaní na Slovensku 7-valentnú konjugovanú pneumokokovú vakcínu.

Kľúčové slová: Streptococcus pneumoniae, pneumokové ochorenia, očkovanie.

Prevention of pneumococcal infection – actual situation in the world and in our country (Slovakia)

Invasive pneumococcal infections (IPI) are the most frequent fatal bacterial infections in children up to the age of five all over the world. The prevention and treatment of IPI was complicated due to the increased antibiotic resistance of pneumococcus and the poor immunogenic response of children to polysaccharide pneumococcal vaccine. Development of the first conjugated 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) and its introduction into regular vaccination dramatically influenced the morbidity and mortality for IPI not only of young children, but also seniors. Noted were the concomitant decrease antibiotic resistance of pneumococcus, nasopharyngeal carriage as well as cases of acute otitis media and pneumonia. All these facts have had a significant impact to health care economy. However, the relative increase of infections due to non-vaccinal serotypes of *S. pneumoniae* has been noted in the recent time. In response to that, a new 13-valent conjugated pneumococcal vaccine has been developed. This vaccine covers almost 90 % of pathogenic *S. pneumoniae* serotypes all over the world. After its registration, the vaccine has been introduced into Slovakia's regular vaccination program from July 1st, 2010.

Key words: Streptococcus pneumoniae, pneumococcal diseases, vaccination.

Pediatr. prax. Supl. 2010; 11 (Supl. 3): 19–24

Celosvetové štatistiky (WHO) konštatujú, že aj v súčasnosti – napriek dostupnosti účinnej antibiotickej terapie – patria akútne respiračné infekcie (ARI) k najčastejším príčinám smrti vo všetkých vekových kategóriách. Ročne na ne zomiera okolo 3,5 milióna ľudí, 1,5x viac ako na AIDS, 3x viac ako na maláriu, z nich je približne polovica detí (1). Z bakteriálnych pôvodcov je najčastejším agens *Streptococcus pneumoniae* – pneumokok (SP). V kategórii detí do 5 rokov veku ročne zabíja okolo 850 000 detí (graf 1). Je pochopiteľné, že primárna prevencia týchto ochorení pomocou aktívnej imunizácie sa stala prioritnou úlohou. Prvým úspešným krokom bol vývoj 23-valentnej polysacharidovej vakcíny (PPSV23), ktorá efektívne ovplyvnila prevalenciu pneumokokových infekcií dospelých a seniorov (3). Z pediatrického pohľadu má však táto vakcína dva limity pre jej plné využitie. Prvým z nich je skutočnosť, že detský imunitný systém do dvoch rokov veku

vôbec a do piatich čiastočne neodpovedá na polysacharidový antigén. Druhým limitom je, že polysacharidové vakcíny vyvolávajú tzv. T-non dependentnú imunitnú odpoveď, čo značí, že imunogenita je bez pamäťovej stopy (T-memory cells) a tým pádom krátkodobá (4, 5). Prelomom v tejto oblasti bol poznatok, že spojenie (priama konjugácia) bielkovinového komponentu s polysacharidovým antigénom (Ag) dokáže vyvolať komplexnú imunitnú odpoveď aj u malých detí a s dostatočnou pamäťovou stopou. Konjugované vakcíny otvorili efektívnu cestu očkovania malých detí proti invazívnym infekciám spôsobeným baktériami s polysacharidovým puzdrom (meningokoky, *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) a pneumokok). Prvou konjugovanou vakcínou zaradenou do pravidelného očkovania dočiat bola Hib vakcína. Jej prvenstvo bolo dané skutočnosťou, že jej vývoj a výroba bola pomerne jednoduchá. Hib je z hľadiska

antigénu monovalentným a stálym mikrobom v porovnaní so SP, ktorých je celkovo 91 sérotypov, líšiacich sa z hľadiska patogenity, Ag charakteristiky, schopnosti vyvolávať imunitnú odpoveď atď. (4). Tvorbe viacvalentnej vakcíny musel predchádzať dôkladný výber najpatogénnejších sérotypov SP, zohľadňujúci medzikontinentálne rozdiely, vychádzajúci z potrieb rozvinutých a rozvojových štátov sveta (6). Cieľom vývoja polyvalentnej konjugovanej pneumokovej vakcíny (PCV) bolo zaistiť ochranu detí pred potenciálne fatálnymi invazívnymi pneumokokovými infekciami (IPI) charakterizovanými inváziou pneumokoka do fyziologicky sterilných kompartmentov organizmu. Patrí sem septikémia a sepsa, meningitída, septická pneumónia, artritída, peritonitída a i. (3). Neoddeliteľnou súčasťou tejto prípravnej fázy boli štúdie incidencie a prevalencie IPI v detskej populácii (graf 2) poukazujúce na výrazné rozdiely medzi krajinami. Každopádne,

tieto poznatky jednoznačne dospeli v 90-tich rokoch k záverom, že:

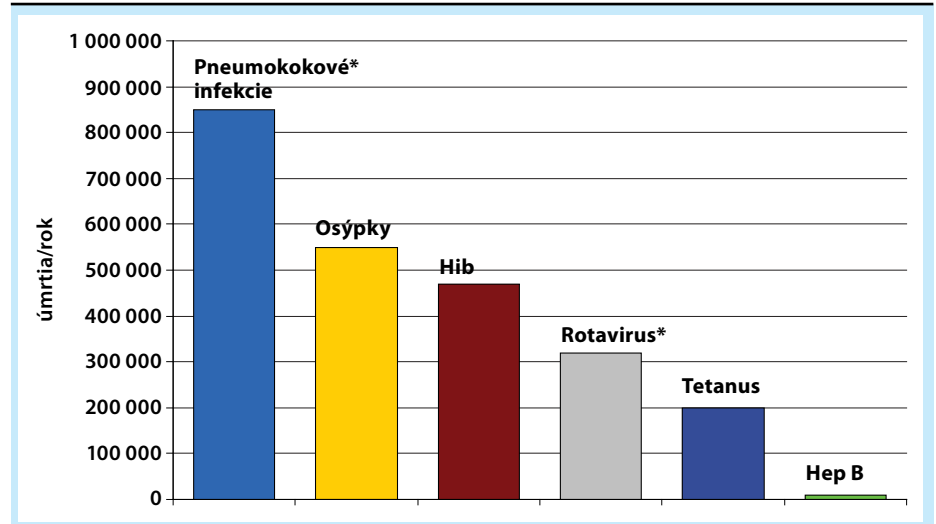
- IPI sú jednou z najčastejších príčin ťažkých bakteriálnych infekcií u detí najnižšej vekovej skupiny na celom svete (1 – 6),
- IPI sú hrozbou aj pre staršie deti a dospelých s rizikovými chronickými ochoreniami a oslabením imunity (7).

Bola vytvorená prvá polyvalentná konjugovaná pneumokoková vakcína proti 7 najpatogénnejším sérotypom pneumokokov (typy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) – PCV7.

PCV7 v celoplošnom očkovaní

PCV7 v celoplošnom očkovaní bola prvýkrát zavedená v USA v roku 2000. V krátkej dobe nato bolo očkovanie rozšírené aj do celého radu ostatných štátov v celom svete. Očkovanie sa v jednotlivých štátoch zaviedlo v rôznych formách. Za optimálnu sa považuje celoplošné pravidelné očkovanie v rámci odporúčaných (resp. povinných) očkovaní dojčiat v používanej schéme toho-ktorého štátu. V niektorých štátoch bola zavedená forma celoplošného očkovania, avšak podľa regionálnych schém. Očkovanie vybraných rizikových skupín bolo ďalšou formou PCV7 vakcinácie – vo viacerých štátoch ako iniciálna forma s prechodom do celoplošného očkovania. V niektorých štátoch je PCV7 len dostupná – registrovaná, bez zaradenia do plošnej vakcinácie. Situáciu v Európe v roku 2010 (marec) zobrazuje mapa 1. Očkovanie sa realizuje v jednotlivých krajinách v súlade s ich schémou základného očkovania. Na základe rozsiahlych porovnávacích štúdií boli akceptované ako dostatočne imunogénne schémy 3 + 1, 2 + 1 a 3 + 0. Ich používanie vo svete v roku 2010 prezentuje tabuľka 1. Aj v štátoch EÚ sa používajú rozdielne schémy (mapa 2), ktoré reflektujú individuálny vývoj očkovania v tom-ktorom štáte. Podľa sledovania výskytu jednotlivých sérotypov SP vo svete pokrýva PCV7 ich najvyššie percento na severoamerickom subkontinente, Austrálii, Novom Zélande, Japonsku, Južnej Kórei a v Grécku (nad 80 %). V Európe, časti južnej a strednej Ameriky a Juhoafrickej republiky sa pokrytie pohybuje v rozmedzí 66 – 80 %, v ostatnej časti sveta s parciálne dostupnými dátami je percento nižšie (mapa 3). Súhrne možno konštatovať, že obdobie od roku 2000 do 2010 bolo poznamenané celosvetovým zavádzaním PCV7 vakcíny do očkovacích programov jednotlivých štátov sveta. Schémy jednotlivých štátov sú poznamenané výraznou variabilitou medzi sebou, ale aj variabilitou úvodného očkovania a jeho prechodu do celoplošných programov.

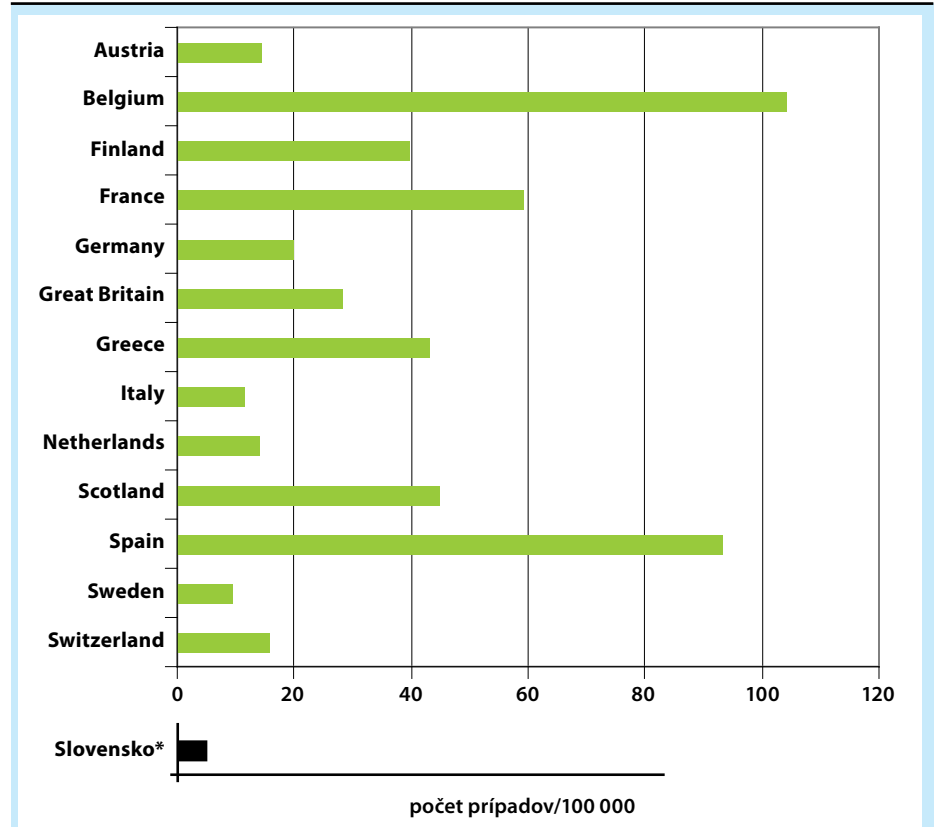
Graf 1. Celosvetovo najčastejšie príčiny úmrtí na ochorenia preventabilné očkovaním u detí do 5 rokov veku



Zdroj: WHO official mortality rates – June 2003

* Predbežný odhad

Graf 2. Hlásené prípady IPI u detí do 2 rokov veku pred zavedením vakcinácie PCV7 v Európe



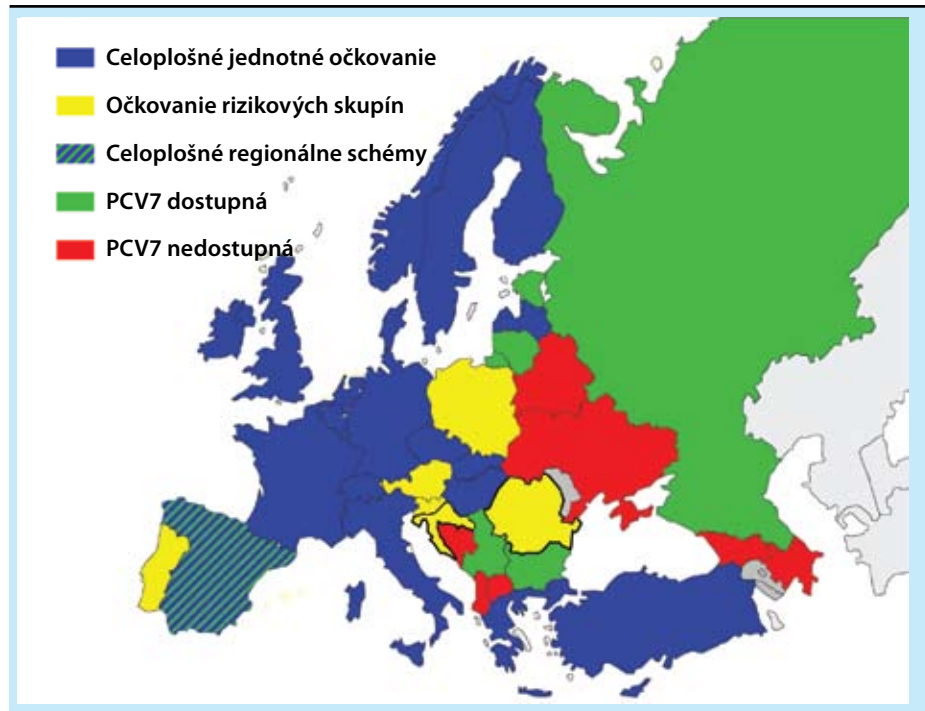
* Šimurka et al. 2005

Rueggeberg et al. Infection 2004

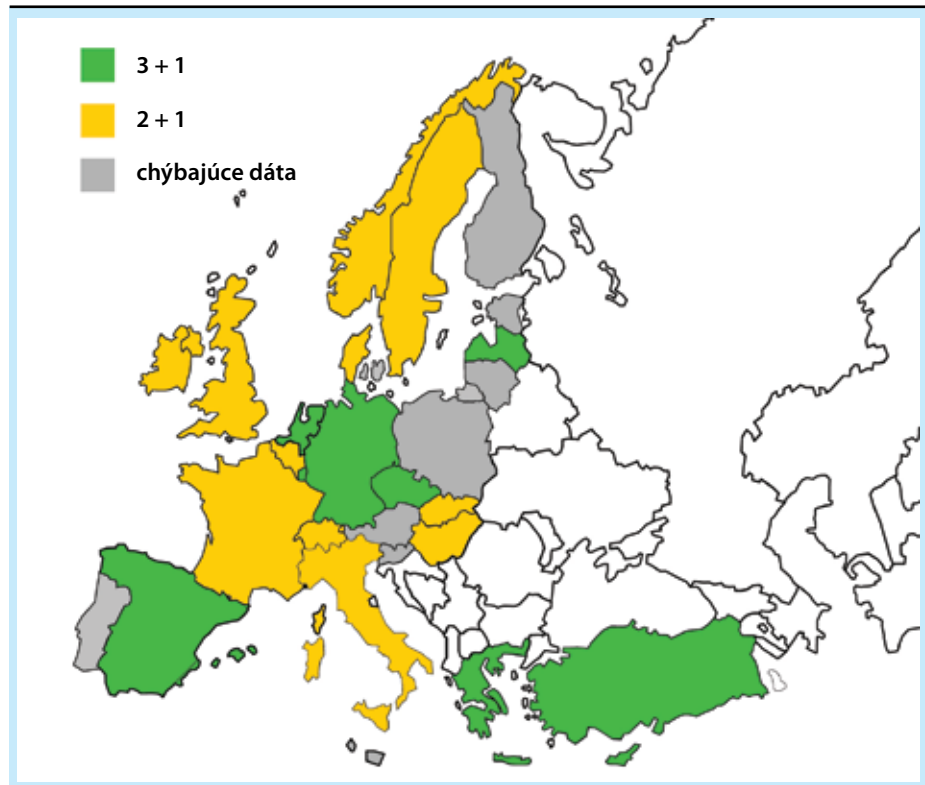
Doterajšie výsledky PCV7 vakcinácie

Celé obdobie zavádzania PCV7 očkovania do širokej praxe prinieslo so sebou nielen celý rad očakávaných výsledkov, ale aj celý rad pozitívnych výsledkov, ktoré boli nad rámec pôvodného určenia vakcíny, a navyše aj nové poznatky v biológii a epidemiológii pneumo-

kokových nákaz. Ako bolo uvedené, základným priamym cieľom vývoja a vakcinácie PCV7 bolo ochrániť deti najmladšej vekovej skupiny pred najťažšou formou pneumokokových infekcií – IPI (1, 3, 4). Možno konštatovať, že tento cieľ bol splnený v relatívne veľmi krátkom čase. Po zavedení celoplošného očkovania od začiatku roku 2000 poklesol v USA počet IPI spôsobených

Mapa 1. PCV v Národných imunizačných programoch Európy – marec 2010

Reinert, R. R. *International Journal Medical Microbiology* 2004 & McIntosh et al. *Epidemiology and Infection* 2005 & EUVAC.NET. Available at: <<http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/pcv7.html>>. Accessed March 5, 2010.

Mapa 2. Používané schémy očkovania PCV7 v plošnom očkovaní v Európe

The First European Communicable Disease Epidemiological Report
 Editors: Andrew Amato-Gauci and Andrea Ammon, Stockholm, 7 June 2007 European Centre for Disease Prevention and Control, De Carvalho Gomes et al. *Eurosurveillance* 14, 2009

ných vakcinačnými sérotypmi u detí do 5 rokov veku o 99 % (28). Podobné výsledky boli dosiahnuté v celom rade štátov. Okrem IPI došlo aj k výraznej redukcii ochorení detí najmladšej vekovej skupiny na akútnu otitis media (AOM).

V USA bol po zavedení plošného očkovania PCV-7 zaznamenaný pokles návštevnosti lekára kvôli AOM o 43 % a následne aj zníženie preskripcie antibiotík kvôli AOM o 42 % (19). Štúdie a aj sledovanie očkovanej populácie preukázali

zásadný pokles incidencie pneumónií u detí (11). Očkovanie PCV7 sa prejavilo aj viac ako 30 %-ným poklesom nosičstva vakcinálnych sérotypov SP u detí najmladšej vekovej skupiny, ktoré sa zrejme podieľalo na tzv. „herd efekte“ (vzostupe kolektívnej imunity). Okrem uvedených výsledkov došlo aj k poklesu počtu IPI vo vekových skupinách dospelých – najviac nad 60 rokov veku – až o 54 % (1). Ďalším pozitívnym výsledkom očkovania bol výrazný pokles výskytu IPI spôsobených pneumokokmi rezistentnými na antibiotiká (12, 13). Uvedené priaznivé výsledky sa prejavili aj v ekonomických ukazovateľoch zdravotnej starostlivosti.

Očkovanie PCV7 na Slovensku

Po zavedení pravidelného povinného očkovania proti invazívnym hemofilovým infekciám (Hib) na Slovensku v roku 2000 sa dostali IPI na prvé miesto v úmrtnosti na bakteriálne infekcie detí najnižšej vekovej skupiny. Prospektívna štúdia Šimurka a kol. (14) zistila niekoľko závažných faktov: V prvom rade nedostatky v diagnostike IPI, nielen na úrovni lekárov prvého kontaktu, ale aj nemocníc – vyšetrenie hemokultúry pri febrilných stavoch je skôr vzácnosťou. Povinné hlásenie v systéme povinnej hlásnej služby EPIS zachytáva len infekcie typu meningitídy a sepsy, iné formy invazívnych infekcií sú hlásené len sporadicky, resp. vôbec. Tým pádom boli v prospektívnej štúdii zachytené len najťažšie formy IPI s vysokou (až 36 %) mortalitou. Identifikácia sérotypov SP uvedených ochorení zistila 68 % zhodu so sérotypmi obsiahnutými v PCV7 a 100 % sérotypové pokrytie pre prípady zaznamenaných úmrtí u detí. Inými slovami, očkovaním PCV7 vakcínou by sa mohlo predísť všetkým úmrtiam v danom súbore. Štúdia tak odhalila len vrchol veľmi nebezpečného „ľadovca“.

Na základe uvedených zistení bolo v roku 2006 pre pracovnú skupinu pre imunizáciu (PSP) UVZ SR spracované odporúčanie na očkovanie vybraných rizikových skupín detí 0 – 2-ročných vakcínou PCV7 (15). V roku 2007 bol tento program (rizikové skupiny) zavedený do praxe s preplácaním z verejného zdravotného poistenia (17). Paralelne bola hlavne pediatriami vedená intenzívna kampaň u rodičov v prospech očkovania ich detí formou samoplatcovstva.

Súbežne s narastajúcimi skúsenosťami a výsledkami PCV7 vakcinácie vo svete (1, 3) a aj u nás bolo stále jasnejšie, že očkovanie rizikových skupín nerieši problém pneumokokových infekcií. Systém očkovania rizikových skupín poskytoval len individuálnu ochranu

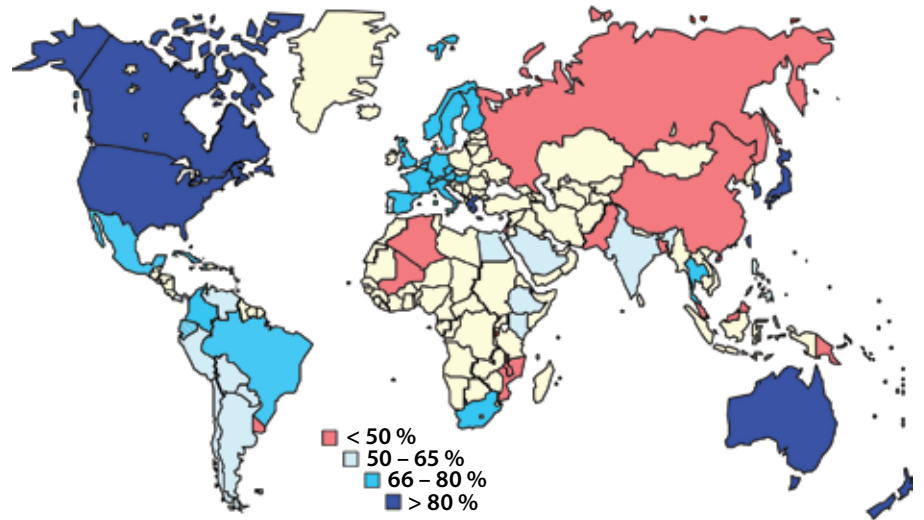
očkovaným, bez vplyvu na kolektívnu imunitu, nosičstvo, rezistenciu SP. Najväčšou slabinou bola však skutočnosť, že IPI vo viac ako 90 % postihovali predtým zdravé deti – nie z rizikových skupín (14). Preto sa na odporúčanie PSPI a výboru Slovenskej pediatickej spoločnosti SLS a zainteresovaných odborníkov zaviedlo od 1. 4. 2008 najskôr odporúčané a takmer plne hrazené očkovanie pre deti do 2 rokov veku a následne, od 1. 1. 2009 bolo očkovanie proti pneumokokom zaradené do kalendára pravidelného povinného očkovania dojčiat v schéme 2 + 1 (spolu s DTP-HB-Hib-IPV). Ako ukazujú predbežné výsledky, zaočkovanosť detí v rámci povinného pravidelného očkovania je aj v roku 2010 nad 95 % populácie. Prvé hodnotenia prinášajú predbežné povzbudivé výsledky. V štúdií Jakubíkovej a spol. poklesol počet hospitalizovaných otitíd a potreba ORL intervencie o viac ako 30 % oproti predchádzajúcim rokom s poklesom hospitalizácií kvôli AOM spôsobených vakcinálnymi typmi SP u zaočkovaných jedincov k nule (21). Tieto výsledky sú takmer totožné s publikovanými údajmi z USA. V rámci sledovania EPIS bol vyhodnotený výskyt bakteriálnych meningitíd od roku 1995 až do roku 2009 vo všetkých vekových skupinách (graf 3). V období rokov 1995 – 2000 bol priemerný počet meningitíd 166 za rok, v rokoch 2001 – 2008 (očkovanie proti Hib) poklesol na priemerných 116 za rok a v roku 2009 (zavedenie PCV-7 do rutiny praxe) na 80 za rok. Pokles bol počas tohto obdobia zaznamenaný v skupine meningitíd spôsobených Hib (2000), pneumokokom (2009) a hlavne purulentných meningitíd bez izolácie etiologického agens. Významné výsledky priniesla aj štúdia so zaočkovaním detí v kolektívnom sociálnom zariadení s vysokým, takmer 100 %-ným zamorením kolektívu SP sérotyp 23F a opakovanými ORL a ARI prípadmi vyžadujúcimi hospitalizáciu. Po kompletnom zaočkovaní došlo k eradikácii tohto nosičstva a takmer úplnej eliminácii infekcií SP (18). Ukázalo to na možnosť očkovania v ohniskách nákazy.

Slovensko sa tak stalo prvým štátom v rámci transformujúcich sa štátov EÚ, ktoré zaviedlo plošné očkovanie proti pneumokokom. Zároveň schválenie schémy očkovania 2 + 1 sa u nás uskutočnilo medzi prvými krajinami na svete.

Ďalší vývoj vo svete (2000 – 2008)

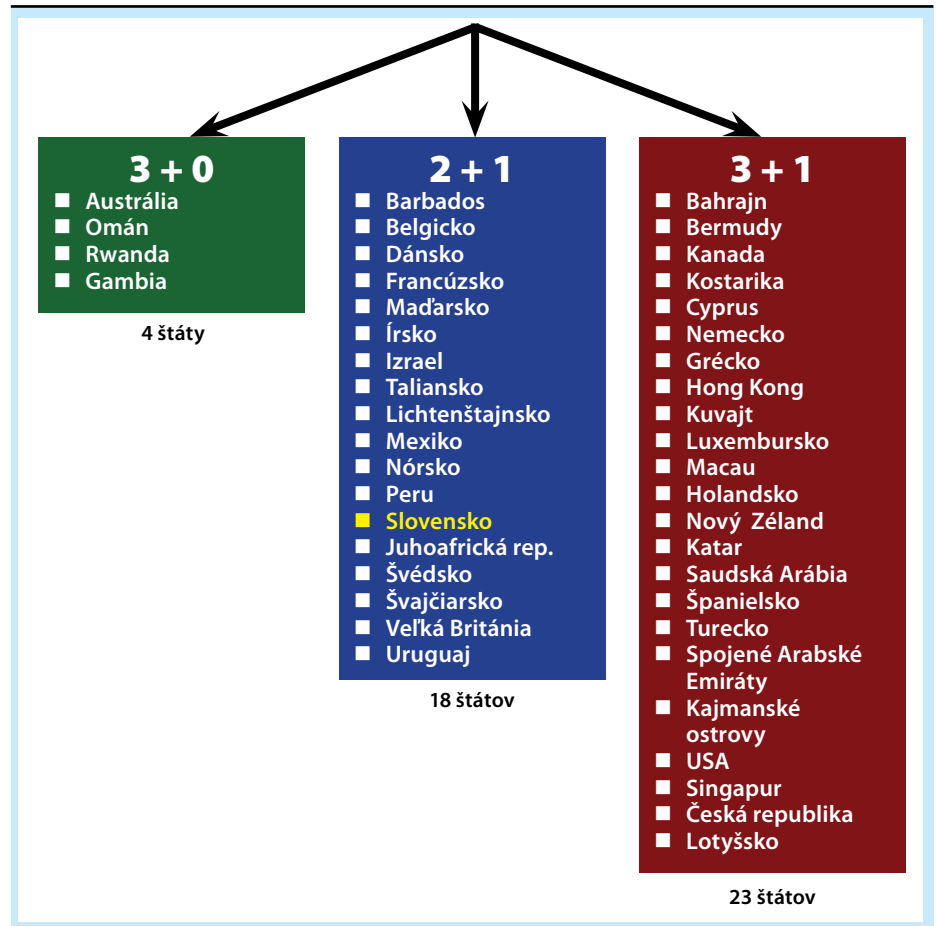
Ako je uvedené vyššie, zavedenie očkovania PCV7 vakcínou významným spôsobom zasiahlo do „ekológie a biologickej rovnováhy“ pneumokokov. Sledovaním dynamiky zmien

Mapa 3. Sérotypové pokrytie PCV7 pre prípady IPI pred zavedením vakcinácie, deti ≤ 5 rokov



Adapted from Hausdorff, Brueggemann, Hackell, Scott, „Pneumococcal Serotype Epidemiology“ Book chapter in forthcoming Pneumococcal Conjugate Vaccines.

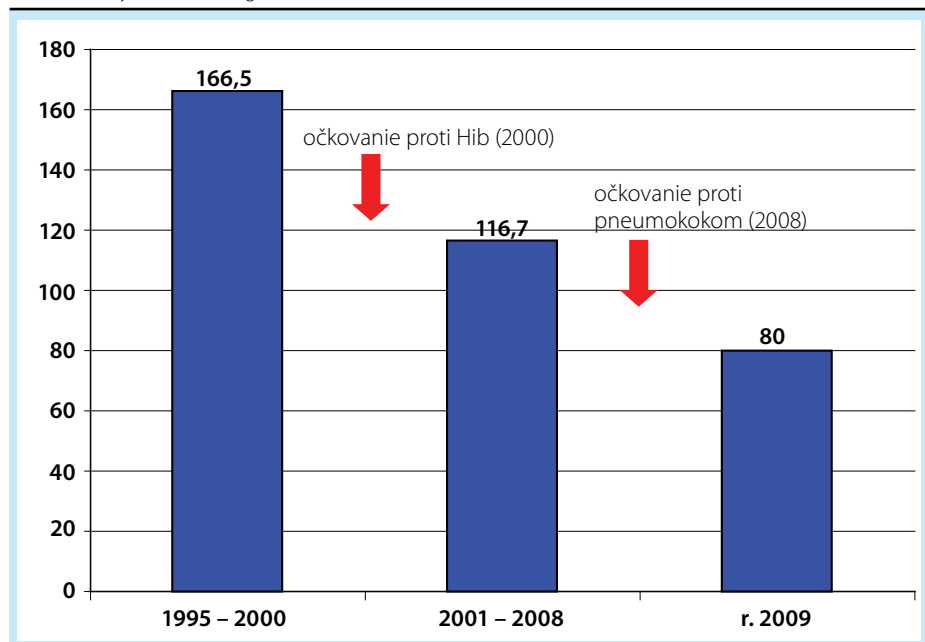
Tabuľka 1. Používané schémy očkovania PCV7 vo svete v rámci plošného očkovania



vo výskyte IPI a sérotypov SP došlo k zásadným zmenám. V etiológii pneumokokových ochorení došlo k zásadnému poklesu IPI u detí do 5 rokov veku spôsobených vakcinálnymi kmeňmi SP (až o 99 %), celkový pokles však bol len o 76 % (28). Túto skutočnosť spôsobil nárast podielu non-vakcinálnych kmeňov SP na infekciách, ako u detí do 5 rokov, tak aj vo veko-

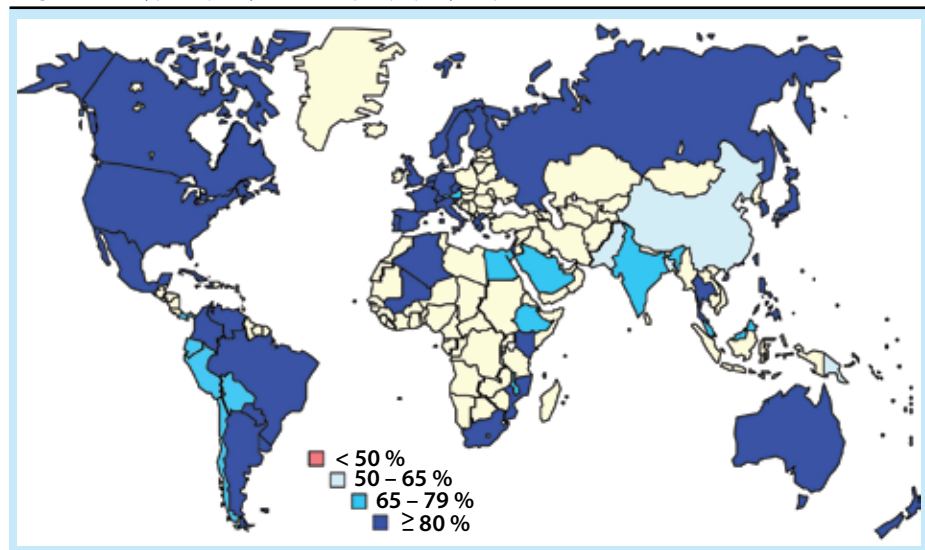
vej skupine nad 65 rokov veku. Najvyšší podiel mali sérotypy 19A, 3, 15, 33F a 22F (28). Analýza Whitney et al. v porovnaní situácie v USA v rokoch 1998 – 1999 s rokom 2006 konštatuje, že zavedením PCV7 vakcinácie poklesol výskyt IPI v USA o 11 000 – 15 000 prípadov ročne (20). Od roku 2000 sa očkovaním predišlo približne 170 000 prípadom IPI a približne 10 000

Graf 3. Vplyv zavedenia očkovania proti Hib a pneumokokom na výskyt bakteriálnych meningitíd (G.00), všetky vekové kategórie



Data: EPIS (MUDr. Avdičová, 2010)

Mapa 4. Sérotypové pokrytie PCV13 pre prípady IPI pred zavedením vakcinácie, deti ≤ 5 rokov



Adapted from Hausdorff, Brueggemann, Hackell, Scott "Pneumococcal Serotype Epidemiology" Book chapter in forthcoming Pneumococcal Conjugate Vaccines.

exitom. Podiel non-vakcinálnych typov SP na IPI sa zvýšil celkovo o 26 % a podiel sérotypu 19A až o 225 % (20). Táto práca reflektuje vývoj prakticky všetkých podobných štúdií vo svete. Ukazuje sa, že PCV7 dosiahla významný účinok a redukcii IPI v absolútnych číslach. Zasiahla „ekológiu“ SP zásadným spôsobom, odpoveďou bola zmena podielu vakcinálnych a non-vakcinálnych sérotypov na chorobnosti v zaočkovanej populácii. Ako sa ukazuje, práve tieto sérotypy sa vyznačujú vysokým stupňom rezistencie na antibiotiká, menovite makrolidové – azitromycín (22, 23). Uvedené kmene sú pôvodcami nielen IPI, ale – a to hlavne AOM ma-

lých detí a tiež závažných purulentných pleuropneumónií. Možno zhrnúť, že PCV7 splnila v plnom rozsahu cieľ, pre ktorý bola vyvinutá a použitá v praxi. Dosiahla však svoj „zenit“ a bolo potrebné urobiť ďalší krok (24).

Vývoj 13-valentnej vakcíny – PCV13

Vývoj očkovania proti pneumokokom sa zásadným spôsobom líši od všetkých doterajších očkovaní. Vo všetkých predošlých prípadoch bola vakcína zameraná proti agens, ktoré malo svoju stabilnú a unitárnu antigénnu charakteristiku, len poliovakcína pokrývala tri antigénne odlišné typy vírusov (I, II, III). V prípade SP ide

o viac ako 90 antigénne odlišných sérotypov, kde sa ani očakávaná „skrížená“ imunita nemusí vôbec objaviť (napr. 19F a 19A sérotypy). Fenomén náhrady (replacement) vakcinálnych sérotypov non-vakcinálnymi sa teda dal očakávať s pravdepodobnosťou hraničiacou s istotou. Práve sústavné monitorovanie týchto zmien v referenčných laboratóriách umožnilo realizovať výber ďalších sérotypov do rozšíreného spektra v rámci konjugovanej pneumokokovej vakcíny. K siedmym antigénom PCV7 vakcíny bolo pridaných ďalších šesť – 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A, konjugovaných tým istým netoxickým proteínovým zvyškom difterického toxínu (CRM 197). Vznikla tak vakcína PCV13, ako variant PCV7 rozšírený o najzávažnejšie sérotypy SP po zavedení vakcinácie PCV7. Táto vakcína bola podrobená všetkým testom, ktoré preukázali jej non-inferioritu z hľadiska imunogenicity aj reaktogenicity s PCV7 a dostatočnú účinnosť voči pridaným šiestim sérotypom SP (25, 26, 27). Z hľadiska pokrytia jednotlivých sérotypov sa očakáva, že efektívnosť PCV13 podstatným spôsobom stúpne. Pokrytie viac ako 80 % patogénnych sérotypov sa očakáva prakticky na všetkých kontinentoch sveta (mapa 3).

Vo februári 2010 dostala PCV13 licenciu americkej FDA, ako aj odporúčanie Americkej pediatickej akadémie a Poradného zboru pre imunizáciu (ACIP) Centra pre kontrolu chorôb (CDC) pre jej použitie a náhradu PCV7 v rutinnej praxi ako aj pre očkovanie rizikových skupín detí do 71 mesiacov veku. Jej zaradenie do očkovacieho programu – ako náhrada PCV7 je možná v každom stupni očkovacej schémy. Je schválená pre využívanie v rovnakých schémach očkovania ako PCV7. Je indikovaná aj ako štvrtá, resp. piata posilňovacia – booster dávka po ukončenej základnej očkovacej schéme PCV7, s minimálnym odstupom 8 týždňov po poslednej PCV7 dávke, u detí z vybraných rizikových skupín (asplénia, kosačikovitá anémia, HIV, AIDS) do 71 mesiacov veku (6 rokov) a u tejto skupiny odporúčaná ako jednotlivá dávka až do veku 18 rokov (3). Na Slovensku bola PCV13 zaregistrovaná v decembri 2009 a od 1. 7. 2010 je zaradená do kalendára pravidelného povinného očkovania, plne preplácaná zdravotnými poisťovňami – očkovanie je realizované spolu s hexavalentnou vakcínou. Očakávanú efektívnosť tejto vakcíny možno odvodiť od spektra sérotypov spôsobujúcich IPI pred zahájením PCV7 očkovania z už citovanej práce Šimurka a kol. (14). Zatiaľ čo PCV7 pokrývala 68 % sérotypov SP spôsobujúcich IPI, PCV13 pokrýva 86 % týchto sérotypov – vrátane sérotypu 19A, ktorý má celosvetovo najvyšší podiel na

prípadoch IPI v období po zavedení PCV7 do rutínnej praxe.

Literatúra

- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295: 1668–1674.
- WHO official mortality rate – June 2003; MMWR CDC. Dostupné na [www: <http://www.cdc.gov/mmwr/>](http://www.cdc.gov/mmwr/).
- Committee on infectious diseases. Policy statement – Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PVC13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126(1): 1–5.
- Beran J, Havlík J, a kol. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf 2008: 196–201. ISBN 978-80-7345-164-6.
- Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 5th. Edition. Saunders Elsevier 2008: 17–36. ISBN 978-1-4160-3611-1.
- Centers for Disease Control and Prevention: Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – eight states, 1998 – 2005. *MMRW Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2008; 57: 144–148.
- Jackson IA, Neuzil KM, Whitney CG, et al. Safety of varying dosages of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in senior previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2005; 23: 3697–3703.
- Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines – a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004; 294: 277–294.
- Gauci AA, Ammon A. The first european communicable disease epidemiological report. ECDC, Eurosurveillance 2009; 14.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *NEJM* 2001; 344: 403–409.
- Black SB, Shienfield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 810–815.
- Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Reduction of high rates of antibiotic – nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 641–648.
- Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant streptococcus pneumoniae. *NEJM* 2006; 354(14): 1455–1463.
- Šimurka P, Dluholucký S, Trupl J, Hupková H. Invazívne pneumokokové infekcie u detí do 5 rokov na Slovensku. *Detský lekár* 2005; 2: 19–23. Čs.-slov. pediat. 2006; 61(6): 354–360.
- Dluholucký S, Šimurka P. Identifying high-risk groups for pneumococcal vaccination in the Slovak Republic. 2nd Asia-Pacific pneumococcal disease conference, Kuala Lumpur, Malaysia, Nov. 2006: 26–27.
- Vestrheim DF, Løvoll O, Aaberge IS, et al. Effectiveness of 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008; 26: 3277–3281.
- Šimurka P, Dluholucký S. Prevencia pneumokokových ochorení u rizikových skupín detí. *Pediatr. prax* 2007; 8(4): 189–192.
- Dluholucký S, Klement C, Siragi P, Hupková H, Frčová B. *Streptococcus pneumoniae* in infant & toddler nursery before and after PCV7 vaccination. Graz: ESPID 2008.
- Zhou F, et al. Insured young children in the United States, 1997 – 2004. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately. *Pediatrics* 2008; 121: 253–260.
- Whitney CG, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *NEJM* 2003; 348(18): 1737–1746.
- Jakubíkova J, Perdochová L. Otitidy spôsobené sérotypmi *S. pneumoniae* po zavedení vakcinácie PCV7. *Pediatrica* 2009; 4(5): 263–266.
- Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(3): 197–209.
- Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *JID* 2009; 199: 1–10.
- Moore MR. Rethinking replacement and resistance. *JID* 2009; 199: 1–3.
- Esposito S, Tansey S, Thompson A, et al. Safety and immunologic non-inferiority of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a 3-dose series with routine vaccines in healthy children in Italy. Brussels BG: ESPID 2009; June: 9–13.
- Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 2009; 8: 977–987.
- Grimpe E, Laudat F, Baker SA, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccination to healthy children in France. Brussel BG: ESPID 2009; June: 9–13.
- Pilishvili T. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *JID* 2010; 201: 32–41.

**prof. MUDr.
Svetozár Dluholucký, CSc.**

2. detská klinika SZU, DFNSP
Nám. L. Svobodu č. 4,
974 09 Banská Bystrica
sdluholucky@dfnbb.sk

