



Očkovanie proti pneumokokom sa vo všeobecnosti označuje za prospešné. Presadzuje sa pod zámenkou zníženia výskytu invazívnych pneumokokových ochorení a dokonca zníženia cirkulácie nebezpečných kmeňov pneumokoka a dosiahnutia „kolektívnej imunity“. Je však pôsobenie vakcíny skutočne také jednoduché a jasne pozitívne?

HOVORME O VEDE 49)

PNEUMOKOKY 4)

VIEME, ČO ROBÍME?

V predošlej časti sme si načrtli problematiku hodnotenia účinnosti vakcín proti pneumokokom; zloženie vakcín sa v krátkom čase zmenilo od 7- cez 10- až po 13-valentnú verziu, pričom v novších vakcínach dosiaľ vždy ponechali sérotypy starších vakcín a pridali nové. Voči jednotlivým sérotypom dosahujú vakcíny veľmi rôznorodé výsledky v jednotlivých parametroch účinnosti – protilátkovej odozve, jej trvanlivosti, v opsonizačno-fagocytickej aktivite, v klinickej ochrane pred invazívnymi pneumokokovými ochoreniami (IPO), zápalom stredného ucha, zápalom pľúc. Rozmanitosť je taká veľká, že skutočná účinnosť u novo pridaných sérotypov sa nedá jednoducho predvídať a do istej miery zostáva otvorenou otázkou, keďže údaje zo skutočného klinického skúšania tu máme menej.

VAROVNÉ HLASY

V USA zaviedli plošné očkovanie malých detí konjugovanou vakcínou proti pneumokokom (PCV) priekopnícky už v roku 2000. Kritici očkovania varovali, že tento krok je nepremyslený a môže mať závažné následky na mikrobiálnu ekológiu, a môže nastať rozvoj dosiaľ málo známych nebezpečných baktérií. [1] Napodiv, v tomto ohľade sa objavila vzácna zhoda s odbornými kruhmi epidemiológie a mikrobiológie.

Napríklad harvardský profesor Marc Lipsitch vypracoval podrobnú debatu a matematické modely o tom, čo by mohlo očkovanie spôsobiť. [2] Hoci ide o starší článok a od tých čias sa na túto tému popísalo veľa, jeho zhrnutie sa ukázalo celistvé a predvídavé a prax

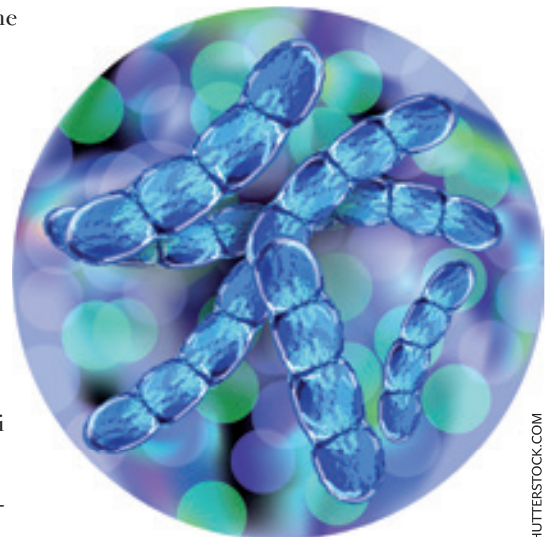
potvrdila jeho závery, takže sa oň môžeme smelo oprieť.

MIKROEKOLÓGIA

Najprv si treba uvedomiť, že existuje bakteriálny mikroekosystém – o svoje miesto a prežitie súperí mnoho druhov baktérií a každá má ešte mnoho podtypov. Ľudský nosohltan nie je sterilný, neustále ho kolonizuje množstvo baktérií. Dobře fungujúci imunitný systém ich udržuje v určitých medziach a aj správanie baktérií sa prirodzeným výberom prevažne ustálilo v podobe, keď zväčša nepýtajú jeho prehnajú pozornosť. Bezproblémové baktérie zároveň pomerne účinne bránia kolonizácii problémovými baktériami. [2] Za určitých okolností, napríklad pri vážnom narušení imunitného systému, sa však aj z bezproblémových baktérií môžu stať problémové.

SÉROTYPY

Pneumokoky patria medzi členov normálnej bakteriálnej flóry. Tento fakt, ktorý je dost v rozpore s bežným reklamným schematizmom o zlej baktérii a dobrom očkovaní, sme konštatovali aj v predošlých častiach seriálu. Pneumokok tu skrátka vždy bol a len zriedkavo spôsobuje problémy. Predstavuje obdivuhodne rozmanitú rodinu – poznáme vyše 90 sérotypov, ktoré rozlišujeme podľa povrchovej antigénovej štruktúry bakteriálneho obalu – polysacharidovej kapsuly. Patogenita (nebezpečnosť) jednotlivých sérotypov je veľmi rôzna. Už sme si povedali, že prvá konjugovaná vak-



cína bola 7-valentná (PCV7), zameraná proti sérotypom, ktoré spôsobovali v USA najviac IPO u detí do 5 rokov veku. [2] [3]

USA

Dr. W. P. Hanage z Imperial College London po vyhodnotení výsledkov v USA priznal, že zavedenie tohto plošného očkovania bol „obrovský ekologický experiment“ a že zacielením vakcíny na vybrané sérotypy sa vytvoril životný priestor pre iné sérotypy.

Oslavoval sa dramatický ústup IPO spôsobených vakcínovými sérotypmi zo 78,9 na 2,7 na 100 000 u detí mladších ako 5 rokov. Avšak

výskyt u nevakcínových sérotypov narástol zo 16,3 na 19,9 u detí a z 27 na 29,8 na 100 000 u starších než 65 rokov. Tento výsledok zo začiatku nevyzeral zle, no vývoj pokračoval a najmä sérotypy 3, 15, 19A a 33F sa stali výrazným problémom, pričom 19A má vysokú rezistenciu voči antibiotikám. Hanage upozorňoval, že ani o nebezpečnosti ďalších sérotypov zatiaľ nevieme veľa, pretože boli málo rozšírené. [5]

Ako už vieme, v reakcii na nové vedúce sérotypy bola valentnosť vakcín rozšírená na 10 a dokonca na 13, čiže takmer dvojnásobok prvej vakcíny. Aj tak je to však do očí bijúco málo v porovnaní s celkovým počtom známych sérotypov, a zdá sa, že aj ustupujúce novo pridané vakcínové sérotypy sú okamžite nahradené inými, nevakcínovými sérotypmi. Čo sa to vlastne deje?

ZÁMENA SÉROTYPOV

Súčasná epidemiologická situácia – prevládajúca skladba baktérií, s ktorými sa bežne stretávame – je výsledkom komplikovaných a málo preskúmaných vzťahov, a to nielen medzi baktériami navzájom, ale aj medzi baktériami a hosťiteľmi.

Do tohoto zložitého ekosystému teraz zasiahlo plošné očkovanie detí. Vakcína spôsobila selektívny tlak na mikroekosystém – ak sa jej podarilo potlačiť výskyt konkrétnych sérotypov pneumokokov, tak ostatné sérotypy získali konkurenčnú výhodu a mohli obsadiť uvoľnený priestor. Tento jav sa nazýva zámena sérotypov (angl. *serotype replacement*). Prevládnuť pritom môžu také kmene, ktoré vďaka doterajšej dynamike epidemiológie neboli príliš rozšírené, a preto nespôsobili priveľa problémov. Mohlo by sa tiež stať, že aj kmene, ktoré sa predtým nejavili príliš agresívne (možno vďaka konkurenčnému tlaku iných kmeňov), sa v novo nastolených podmienkach prejavajú ako agresívnejšie a nebezpečnejšie. [2]

Dlho sa diskutovalo, či zámena sérotypov nastáva v rámci prirodzeného kolobehu alebo v dôsledku očkovania. Nebolo jasné, do akej miery vakcína môže ovplyvniť kolonizáciu slizníc. Tieto úvahy komplikuje nedostatok informácií z obdobia pred očkovaním, no na základe rozsiahlych pozorovaní dnes prevláda vedecký názor, že sérotypové zameny sú dôsledkom očkovania.

NEZNÁME HROZBY

V Izraeli v súčasnosti už 10 percent IPO spôsobuje nový sérotyp 12F, ktorý nie je súčasťou žiadnej konjugovanej vakcíny a je odolný proti penicilínu. Zatiaľ je citlivý na „drsnejšie“ antibiotiká, otázkou je dokedy. Sérotyp 12F sa dostáva do popredia aj v Japonsku. Predstavuje značnú záhadu, pretože bežné kultivačné stery ho neukazujú – zdá sa, že nie je schopný dlhodobej kolonizácie, napriek tomu spôsobuje najviac IPO a správa sa hyperinvasívne. [6] Keďže sa jeho epidemiológia vymyká zvyklostiam, nie je isté, či by jeho zaradenie do niektorej novej vakcíny znížilo jeho šírenie.

Očkovanie síce v Izraeli znížilo výskyt IPO spôsobených PCV 13-vakcínovými sérotypmi o 80 percent, no zároveň vzrástol výskyt IPO spôsobených nie-vakcínovými sérotypmi o 93 percent. V porovnaní s obdobím pred očkovaním, celkový výskyt IPO je nižší o 34 percent. [6] Bilancia sa teda zatiaľ zdá byť mierne pozitívna, otázkou ostáva dokedy.

Príklad zvláštneho sérotypu 12F ukazuje, že plošné očkovanie môže mať skutočne nepredvídateľné dôsledky. Pneumokoky sa totiž šíria prevažne práve prostredníctvom bezpríznakového nosičstva. Ľudia, ktorým pneumokok spôsobil akútne ochorenie, nie sú hlavným prostriedkom šírenia. Toto zároveň dost skresľuje náš obraz o cirkulujúcich sérotypoch, ktoré sa zväčša zisťujú zo vzoriek odobratých chorým. [2]

Dokonca tu môžu byť veľmi rozšírené sérotypy, ktoré nespôsobujú výrazné problémy, a preto sa v štatistike neobjavujú. [2] Nemôžu však v prípade zmeny nejakých okolností prejsť do veľkého problému?

NEZNÁME VPLYVY

Popravde, vieme toho málo k otázke, aké okolnosti spôsobujú, že dovedy bezproblémová baktéria sa zmení na zabijaka. Niektoré okolnosti sme si spomenuli v časti 46 (*Dieťa 10 – 11/2017*). [4] Zjavne tu panujú komplikované vzťahy s prostredím a s hosťiteľom, ktoré zahŕňajú aj demografické a sociologické faktory. Ťažko ináč vysvetliť fakt, že napríklad aj v rámci malého Slovenska sa výskyt IPO veľmi líši; zatiaľ čo v niektorých okresoch dosahuje medzi 16 – 19 na 100 000 obyvateľov (BY, SN, GL, ML), v iných je blízko nuly (ZM, ZC, KA, DT). Túto anomáliu odborníci nevedia vysvetliť. [7] Lenže, čo ak práve ona by mohla poskytnúť dôležitú odpoveď na otázku, od čoho závisí závažnosť pneumokokovej infekcie?

Prof. Lipsitch upozorňoval na ďalšie nedokonalosti laboratórneho zisťovania. U človeka sa bežne preukážu naraz aj 4 rôzne sérotypy a ešte tam môžu byť ďalšie, ktoré analýza neodhalila, lebo išlo o baktérie v príliš malom počte a/alebo s malou virulenciou. Ale ak sa očkovaním uvoľní priestor, môže ho kolonizovať práve takýto, dosiaľ „maskovaný“ sérotyp, ktorý pri ďalšom zisťovaní už laboratórne zistíme. Z hľadiska štatistiky to bude vyzerať, akoby stúpalo jeho rozšírenie v populácii, no

v skutočnosti sa len „demaskovala“ jeho prítomnosť. [2]

Vďaka tomuto javu by sa očkovaním paradoxne mohol zvýšiť výskyt aj u takého sérotypu, proti ktorému sa síce vakcína zameriava, ale má nízku účinnosť. [2] Keď si uvedomíme, že vakcína obsahuje najmä nebezpečné sérotypy, nie je táto možnosť povzbudivá. Navyše,

trvanie účinku je zjavne krátkodobé a líši sa u jednotlivých sérotypov, takže turbulencie, ktoré vyvolá v dlhodobom horizonte, sú skutočne nepredvídateľné.

KAPSULOVÝ SKOK

Zámena sérotypov sa najľahšie predstavuje tak, že jeden bakteriálny kmeň pod tlakom očkovania ustúpi a iný kmeň ho nahradí. Pneumokoky sú však obdivuhodne prispôbovateľné a v zálohe majú aj iné prekvapenia – sú schopné prenosu genetickej informácie o polysacharidovom obale. To znamená, že pod tlakom očkovania môže príslušný pneumokokový kmeň zmeniť svoj obal tak, že sa dostane mimo záber vakcíny. Tento jav sa nazýva kapsulový skok (angl. *capsule switching*). [2]

Keďže zloženie kapsule výrazne ovplyvňuje životaschopnosť baktérie zoči-voči imunitnému systému a parametre infekcie, tento jav opäť výrazne „mieša karty“. Do popredia sa môžu dostať také kombinácie kmeňov a kapsúl, ktoré predtým neboli obvyklé a vakcínové kmene by po zmene kapsule mohli získať odlišné charakteristiky virulencie a patogénnosti, než mali pôvodne, to znamená, mohli by spôsobovať ochorenia s odlišným klinickým priebehom, alebo zasahovať odlišné vekové kategórie, šíriť sa v populácii odlišnou dynamikou atď. [2] Zatiaľ sa tento jav nepovažuje za významný z hľadiska výskytu IPO, ale to sa môže zmeniť.

MENEJ, ALE ŤAŽŠIE

Bez ohľadu na to, akým spôsobom sa to udialo, zmena klinického obrazu ochorenia po zavedení vakcíny sa už objavila. Pripomeňme si, že od plošného očkovania si zdravotnícke authority sľubovali zníženie zdravotnej záťaže spôsobenej vážnymi ochoreniami. Štúdia Kalifornskej univerzity v Davise však ukázala paradoxný vývoj – po zavedení plošného očkovania malých detí síce klesol výskyt zápalu pľúc o 13 percent, avšak ochorenia výrazne nabrali na závažnosti – hospitalizácie kvôli empyému (hmisavej komplikácii zápalu pľúc) narástli o neuveriteľných

70 percent z 2,2 na 3,7 na 100 000 obyvateľov, pričom až o 44 percent viac pacientov vyžadovalo intubáciu – zabezpečenie dýchacích ciest zavedením trubic. [8]

Vidíme tu zaujímavú slovnú hračku – autori tento vývoj „politicky korektné“ označujú za nárast *napriek* očkovaniu. Vo svetle uvedeného by sme však rovnako dobre mohli hovoriť o náraste *kvôli* očkovaniu. Ak totiž propagátori očkovania uvádzajú priaznivý vývoj automaticky ako zásluhu očkovania, prečo by sme na základe presne rovnakej logiky nemohli aj nepriaznivý vývoj pripísať očkovaniu? Tým viac, že máme pre takúto súvislosť k dispozícii relevantné vysvetlenia.

Udalosti z USA tiež ukazujú, aké prchavé je hodnotenie výsledkov očkovania na základe tak úzkeho ukazovateľa, ako je výskyt IPO. Pokojne sa totiž môže stať, že vývoj IPO bude priaznivý a bude sa ukazovať ako dôkaz úspechu očkovania, zatiaľ čo vyskočí celkom iný problém (v tomto prípade komplikácie zápalu pľúc), ktorý nám v rovnici bude chýbať.



FOTO SHUTTERSTOCK.COM

Dr. Hanage poukázal v USA na ďalší zaujímavý paradox – očkovanie PCV7 neznižilo celkovú úmrtnosť detí mladších než 5 rokov. Oficiálne sa to vysvetlovalo zvýšenou úmrtnosťou na vakcínové i nevakcínové sérotypy, no žiadne „dobré“ vysvetlenia, prečo by sa to malo diať, neboli k dispozícii. Ako už vieme, 3 a 19F boli medzitým zaradené do novších vakcín PCV13 a ešte sa len uvidí, čo to nakoniec priniesie. Hanage predpovedal, že doplnenie sérotypov nie je dlhodobé riešenie a chcelo by to kvalitatívne novú vakcínu. [5]

KOLONIZÁCIA

Akým spôsobom vlastne prebieha „vytesňovanie“ jedného sérotypu druhým? Prof. Lipsitch priznával, že o tom nevieme veľa. Baktérie môžu súťažiť o životný priestor, o živiny. Proti svojim konkurentom môžu bojovať aj pomocou produkcie toxínov. Hoci dosiaľ sme sa zaoberali iba konkurenciou v rámci druhu (zámenou jedného sérotypu pneumokoka za iný), nič nebráni tomu, aby sa zámeny zúčastnili aj celkom iné druhy baktérií. Možno si čtenár spomenie, že napríklad počas klinických skúšok pneumokokovej vakcíny vzrástol výskyt ochorení spôsobených hemofilom. V USA zase zistili po nástupe očkovania detí pokles zápalov prínosových dutín (sínusitíd) spôsobených pneumokokmi, ale nárast hemofilov a zlatého stafylokoka u dospelých. [9] Takýto jav – nárast ochorení spôsobených inými baktériami – sa pozoroval aj pri zavedení plošného očkovania proti hemofilom; hoci sa nenašli jednoznačné dôkazy o súvislosti, [2] takáto možnosť by nemala nikoho prekvapiť a je jasné, že môže presahovať aj do iných foriem ochorení, než o akých sme uvažovali v súvislosti s pneumokokmi.

Znamená to, že na to, aby sme vyhodnotili výsledok očkovania proti pneumokokom, by sme nemali posudzovať iba výskyt úzkej rodiny ochorení spôsobených pneumokokmi v konkrétnej vekovej kategórii.

Týmto sa obľúkom dostávame späť na začiatok, k základnej výhrade kritikov očko-

vania – mal by sa posudzovať jeho dlhodobý vplyv na celkové zdravie populácie, čím by sa do hodnotenia úspešnosti očkovacích programov dostali aj nečakané efekty a nežiaduce účinky. V skutočnosti sa posudzuje len schopnosť vakcíny vyvolať tvorbu protilátok voči konkrétnemu patogénu, alebo v lepšom prípade krátkodobá účinnosť voči úzkej skupine klinických ochorení ním spôsobených, a krátkodobé viditeľné nežiaduce účinky.

AKO VAKCÍNA VÔBEC FUNGUJE?

Očkovanie spôsobuje masívnu tvorbu sérových protilátok IgG, ktoré sú účinné predovšetkým vo vnútornom prostredí tela. Preto je účinné v znižovaní rizika IPO v rámci sérotypu. Protilátky IgG sa do istej miery objavujú aj na slizniciach, čím môžu pomáhať aj v likvidácii príslušných sérotypov pneumokokov na sliznici, avšak táto oblasť je stále opradená tajomstvom a neobjasnenými paradoxmi.

Napríklad deti, ktoré neboli očkované základnou sériou PCV, mali po zaočkovaní dávkou polysacharidovej vakcíny v 14 mesiacoch porovnateľnú alebo dokonca vyššiu hladinu slizničných protilátok IgA než očkované deti. Zdá sa, že prirodzene získaná imunita je opäť stabilnejšia než umelo vyvolaná očkovaním. Neočkované deti mali v niektorých ohľadoch

lepšiu odozvu než očkované. [10 – 11] Nie je jasné, aký vplyv vakcína zanechá na imunitnom systéme detí, keď vyrastú a účinok vakcíny v podobe hladiny protilátok sa vytráti.

Do úvahy treba zobrať aj fenomén prirodzeného posilňovania imunity (angl. *natural boosting*). Ak sa človek s príslušným sérotypom stretáva menej, účinok vakcíny vyprcháva rýchlejšie. [12] Ak očkovanie spôsobí výrazné zníženie cirkulácie nejakého sérotypu, určitým spôsobom pracuje samo proti sebe a stratí časť svojej účinnosti.

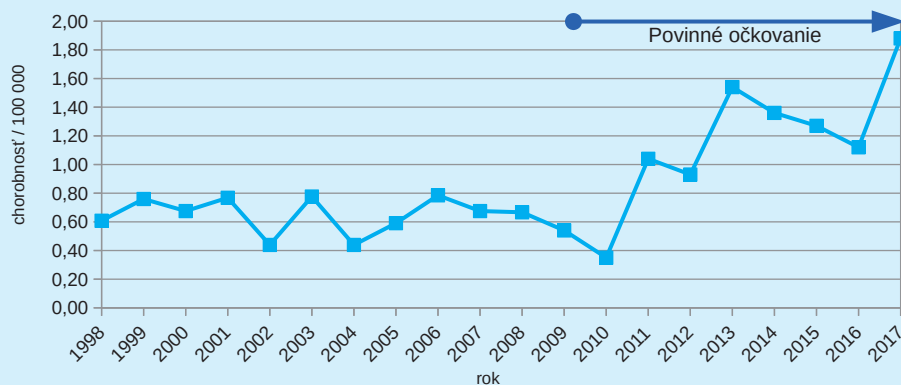
VÝSLEDKY

Na Slovensku v rokoch 1997 – 2007, chorobnosť na IPO u detí mladších ako 1 rok bola 4,4 na 100 000. Uvádza sa, že po zavedení povinného očkovania v roku 2009 klesla na 0,9 na 100 000. V rovnakom čase nastal aj ekvivalentný pokles bližšie neur-

čených bakteriálnych nákaz, čo môže poukazovať na to, že väčšinu z nich tiež spôsobili pneumokoky, ale teoreticky aj na to, že pokles pneumokokových nákaz súvisel so širším trendom, ktorého príčinu nepoznáme. V každom prípade bude potrebné sledovať trend dlhobojšie. [7]

Už menej povzbudivo vyzerá štatistika celkového výskytu pneumokokových ochorení na Slovensku – po zavedení povinného očkovania nastal prakticky dvojnásobný nárast!

INVAZÍVNE PNEUMOKOKOVÉ OCHORENIA V SR, 1998 – 2017



Zdroj: Výročné správy Národných referenčných centier a Úradu verejného zdravotníctva za rok 2017

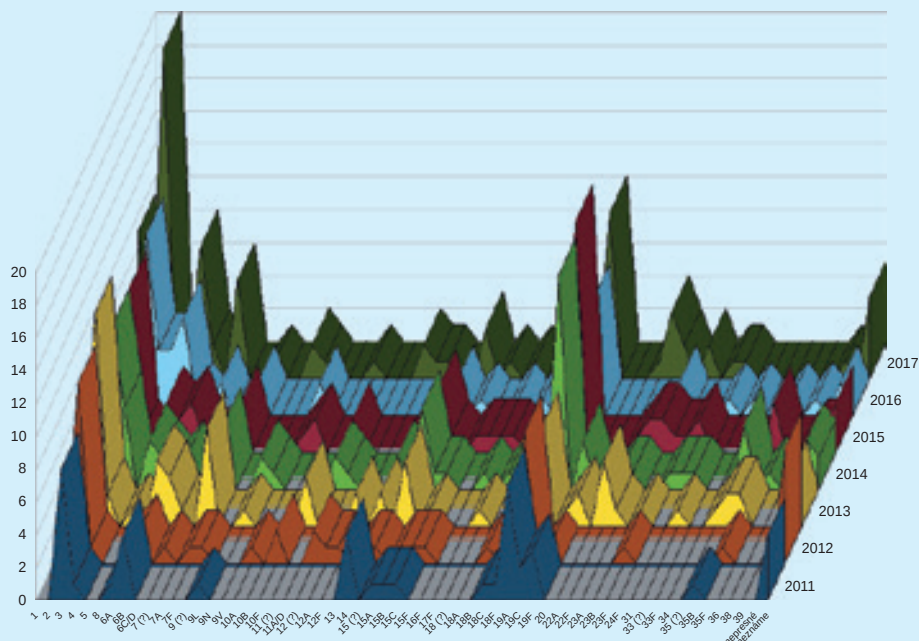
EURÓPA

Aby sme nemuseli vymenúvať jednotlivé európske krajiny, kde nastala zámena sérotypov, pozrime sa na celkovú štatistiku. Európske centrum pre kontrolu ochorení (ECDC) uvádza vo svojej správe za rok 2015, že sa v posledných rokoch pozoroval postupný nárast výskytu IPO spôsobených sérotypmi 8, 12F, 9N, 15A, 33F, 10A, 23B (nie vakcínovými). Podiel nových sérotypov PCV10, ktoré sa nenachádzajú v PCV7, od roku 2012 výrazne klesol, no podiel sérotypov, ktoré sú len v PCV13, dokonca mierne vzrástol a uvoľnený priestor obsadili nevakcínové sérotypy. U detí do 5 rokov veku, až 72 percent IPO spôsobujú sérotypy, ktoré sa nevyškytujú v žiadnej konjugovanej vakcíne; v roku 2012 to ešte bolo „len“ 48 percent. Celková chorobnosť najprv klesla z 5,8 na 5,7, na 5,5 a 4,8

na 100 000, aby potom skokovo narástla naspäť na 5,6, pričom najviac zasiahnutí boli starší než 65 rokov. [13]

ECDC dáva aj odporúčanie, ako majú krajiny pristupovať k zavádzaniu plošného očkovania: brať do úvahy špecifiká, ako napríklad chorobnosť, sérotypovú situáciu, nákladovú efektívnosť a praktickosť. [13] Ctený čitateľ! si zaiste spomenie, ako sa zaviedlo povinné očkovanie na Slovensku (*Dieta 12/2017 - 1/2018*): [4] výskyt IPO bol jeden z najnižších v Európe, sérotypová situácia sa systematicky nasledovala a štúdiu o nákladovej efektívnosti ministerstvo zdravotníctva odmietlo zverejniť.

VÝVOJ ZASTÚPENIA SÉROTYPOV V SR



Zdroj: Výročné správy Národných referenčných centier za roky 2011 – 2017. Pozn: Na porovnanie pozri grafy v predošlej časti seriálu.

ZÁVER

Prevládajúca vedecká názor, že plošné očkovanie detí znižuje cirkuláciu vakcínových sérotypov pneumokoka. Potlačené kmene však pružne nahrádzajú iné kmene, dokonca aj iné baktérie, alebo, zatiaľ zriedkavo, existujúce kmene pneumokoka menia svoj obal a dostávajú sa mimo vplyv vakcíny. Tak či onak, celkový výskyt pneumokokov neklesá a naďalej ostávajú bežnou baktériou nosohltana.

Ťažisko infekcií sa prenáša mimo dosah vakcíny, takže buď nastanú zásadné kvalitatívne zmeny – technologicky nový typ vakcíny, alebo bude nutné pružne upravovať sérotypové zloženie súčasných konjugovaných vakcín; v podstate existujú názory, že by sa malo meniť podobne ako u chrípkových vakcín.

Vzhľadom na to, že účinnosť vakcín voči jednotlivým sérotypom je zjavne veľmi rôznorodá, nedá sa zaručiť, že voči každému novému sérotypu bude možné účinne očkovať; varovným príkladom je sérotyp 3. [15]

Môžeme tiež konštatovať, že pri relatívne krátkom trvaní účinku PCV, plošné očkovanie detí nemôže zabezpečiť trvalú imunitu celej populácie, a to tým skôr, že zloženie vakcín sa neustále mení a pravdepodobne to tak bude musieť byť aj v budúcnosti. Jednotlivé ročníky narodenia sú a aj budú očkované proti rozličným sérotypom. Očkovanie sa teda môže používať výhradne ako prevencia ťažkých invazívnych infekcií u detí, čo bol aj pôvodný účel tohto očkovania. Žiadna dlhodobá „kolektívna imunita“ sa nedá dosiahnuť, vakcíny budú vždy len dodatočne reagovať na aktuálny sérotypový vývoj, a to bez záruky, že budú zodpovedať potrebám v tej-ktorej krajine.

Budúcnosť ukáže, či sa týmto plošným opatrením nevyvolali väčšie problémy, než sa mali vyriešiť. Hoci z individuálneho hľadiska sa môže očkovaním predísť vážnemu ochoreniu konkrétneho dieťaťa, z hľadiska slovenského plošného povinného očkovacieho programu pripomína experiment a berúc do úvahy pochybné okolnosti jeho zavedenia, vysokú cenu a dvojnásobný nárast pneumokokových ochorení po zavedení očkovania, azda je namieste označenie „fiasko“.

Spracoval Mgr. Peter Tuhársky

Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania, o. z.

Uvedené názvy môžu byť ochrannými známkami ich oprávnených držiteľov.

ZDROJE

- [1] Vaccines: Pneumococcal. Pneumococcal Vaccine - Looking At The Bigger Picture. Vaccination Risk Awareness Network, VRAN Newsletter Editorial, Fall 2000 Issue.
- [2] Lipsitch, M.: Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae. *Emerg Infect Dis.* 1999 May-Jun;5(3):336-45. PMID: 10341170. PMCID: PMC2640786. DOI: 10.3201/eid0503.990304
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 13th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation. Chapter 17. Pneumococcal Disease
- [4] Staršie čísla časopisu *Dieta* sa dajú objednať u vydavateľa. Predošlé časti seriálu nájdete aj v archíve na stránke www.dieta.sk alebo (od začiatku až po číslo 9/2015) zahrnuté v knihe TUHÁRSKY, P.: *Hovoríme o očkovaní... a nebojme sa pýtať.* Sollertia. 2016. ISBN 978-80-969294-2-9
- [5] Hanage, W. P.: Serotype replacement in invasive pneumococcal disease: where do we go from here? *J Infect Dis.* 2007 Nov 1;196(9):1282-4. PMID: 17922390. DOI: 10.1086/521630
- [6] Rokney, A.; Ben-Shimol, S.; Korenman, Z. et al: Emergence of Streptococcus pneumoniae Serotype 12F after Sequential Introduction of 7- and 13-Valent Vaccines. *Israel. Emerg Infect Dis.* 2018 Mar;24(3):453-461. doi: 10.3201/cid2403.170769. PMID: 29460732. PMCID: PMC5823333
- [7] Avdičová M, Francisciová K, Klement C, Donovalová A. Epidemiologické aspekty výskytu invazívnych pneumokokových infekcií a dopad celoplošného očkovania detí proti pneumokokom na Slovensku. *Pediatrics pre prax* 2012;13(S1):91-99
- [8] Li, S. T.; Tancredi, D. J.: Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1):26-33. doi: 10.1542/peds.2009-0184. PMID: 19948570
- [9] Chow, A. W. et al: IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Apr 15;54(8):1041-1045. DOI: 10.1093/cid/cir1043
- [10] Choo, S. et al: Primary and booster salivary antibody responses to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Infect Dis.* 2000 Oct;182(4):1260-3. PMID:10979930. DOI:10.1086/315834.
- [11] Korkeila, M. et al: Salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunised with Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharides conjugated to diphtheria or tetanus toxoid. *Vaccine.* 2000 Jan 18;18(13):1218-26. PMID:10649623. DOI:10.1016/S0264-410X(99)00393-X.
- [12] Dagan, R. et al: Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis.* 1996 Dec;174(6):1271-8. DOI:10.1093/infdis/174.6.1271. PMID:8940218
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017.
- [14] Výročná správa národných referenčných centier zriadených na báze RÚVZ v SR a ÚVZ SR za rok 2011. (Podobne pre roky 2012-2017)
- [15] Poolman, J. et al: Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. *Vaccine.* 2009 May 21;27(24):3213-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.03.017. PMID: 19446194