

Pneumokok – neškodný host či invazivní nepřítel ?

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.

KDDL 1. LF UK a VFN

Poliklinika Palmovka

Poliklinika Anděl

HVD 2019, Hradec Králové, 3.10. 2019

Přednáška je podpořena spol. Pfizer

kolonizace

imunita x invaze -
patogeneze onemocnění

rizikové faktory
onemocnění

prevence infekce a
kolonizace vakcinací,
kontraindikace vakcinace

kolektivní imunita

Normální flora - lidský mikrobiom

Normální flora - mikrobiota

- jsou organizmy, kolonizující vnitřní nebo zevní povrchy těla **zdravých jedinců** (je jich 10x více než buněk těla)

Lidský mikrobiom

- všechny geny, které obsahuje lidská mikrobiota

Kolonizace

- je přítomnost replikujícího se mikroorganismu na nebo uvnitř hostitele, **bez známek nemoci.**

Normální flora - lidský mikrobiom

kolonizující - komenzální - endogenní organizmy = mikrobi, tvořící normální floru

rezidentní

- běžně přítomni v dané anatomické oblasti
- *Staphylococcus epidermidis* na kůži
- *Escherichia coli* ve střevě

tranzientní

- přechodně přítomni v dané anatomické oblasti
- *Streptococcus pneumoniae* v nosohltanu,
- *Pseudomonas aeruginosa* ve střevě
- *Staphylococcus aureus* na kůži

Krev, likvor, moč, žluč a synoviální tekutina jsou za normální situace sterilní

Patogenní flora

**Patogenní mikroorganismus
= je schopen vyvolat nemoc**

striktní patogen

např. *Neisseria gonorrhoeae*,
virus vztekliny
vždy spojen s nemocí
není považován za normální
floru

oportunní patogen

např. *P. aeruginosa*
S. epidermidis,
Serratia marcescens
způsobí nemoc při vážné
poruše imunity nebo ve
speciálních situacích

fakultativní patogen - na rozhraní mezi striktním a oportunním

např. *Str. pneumoniae*,
E. coli,
S. aureus
jsou součástí běžné flóry a
mohou vyvolat i onemocnění

Normální flora dutiny ústní

Typ patogena rezidentní flora tranzientní flora

Mouth and Oropharynx		
Opportunistic pathogens	Viridans streptococci, coagulase-negative staphylococci, <i>Haemophilus</i> , non-group A β -hemolytic streptococci, <i>Treponema</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , nonmeningococcal <i>Neisseria</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Gemella</i> , <i>Granulicatella</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
Facultative pathogens	<i>Fusobacterium</i> , <i>Streptococcus mutans</i> ,* <i>Actinomyces</i> *	Group A streptococci, <i>Lactobacillus</i> ,* <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Kingella</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Candida</i> , cytomegalovirus, herpes simplex virus

Normální flora nosu a nosohltanu

Typ patogena rezidentní flora tranzientní flora

Nose and Nasopharynx		
Opportunistic pathogens	Coagulase-negative staphylococci, viridans streptococci, <i>Corynebacterium</i>	Nonmeningococcal <i>Neisseria</i>
Facultative pathogens	—	<i>S. aureus</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella</i>

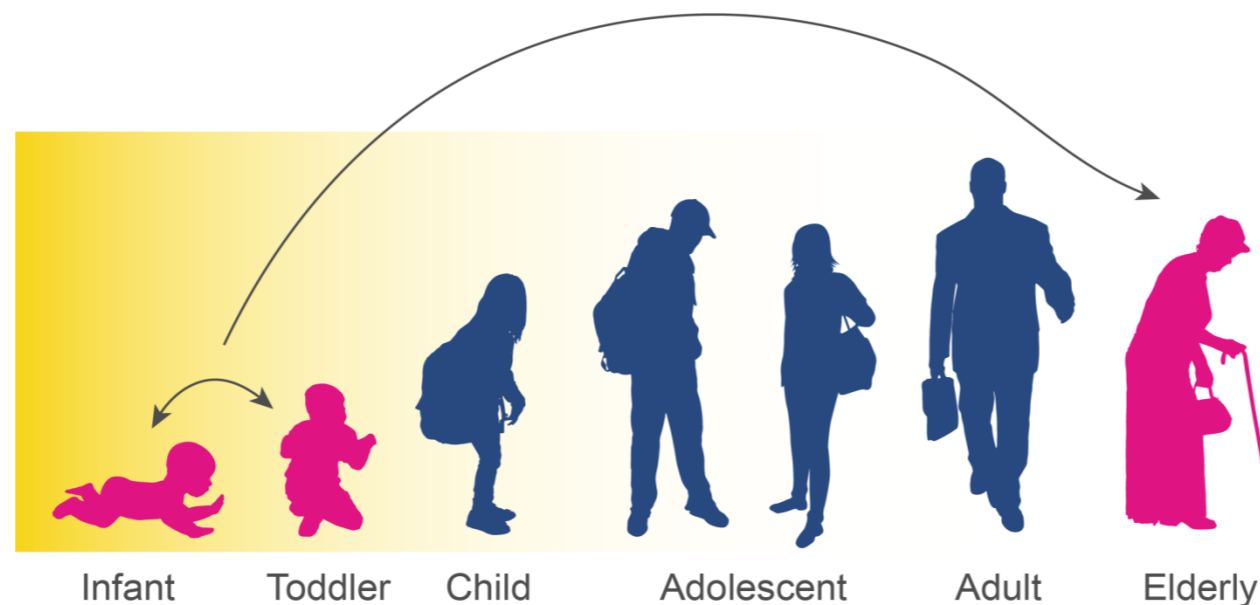
Nosičství pneumokoků podle věkových skupin

U dětí je nosičství mezi 20–40 %
v dětských kolektivech 40–60 %

U dospělých v
rozmezí 5–10 %,

Kolonizační kmeny se
střídají zhruba po 4
měsících.

Děti = primární rezervoár *Streptococcus pneumoniae*



zátěž



Pravděpodobnost zdroje

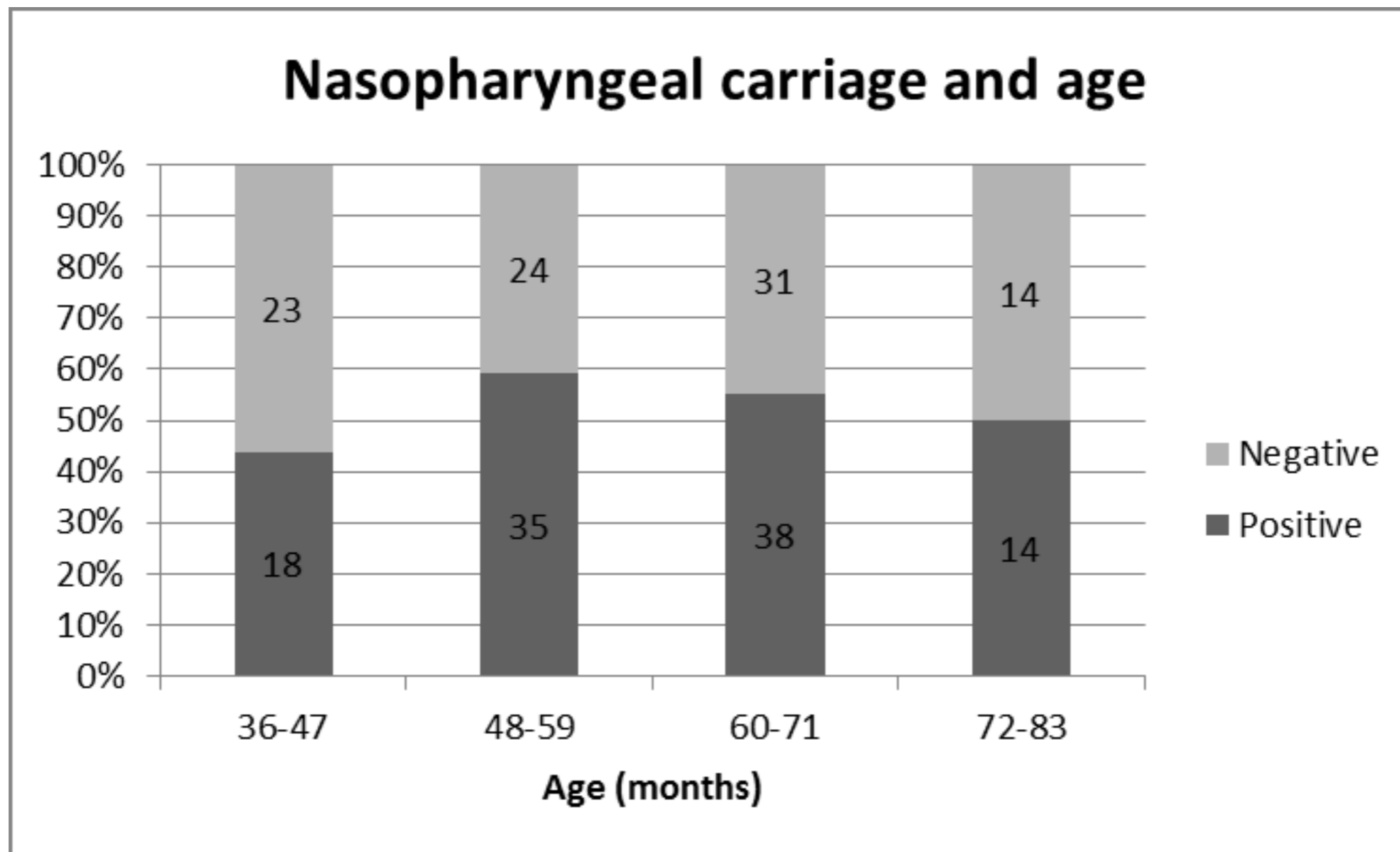
nízká

vysoká

Přenos patogenu



Nosičství pneumokoků u školkových dětí v Praze (2010)



Kde je hranice mezi kolonizací a infekcí ?

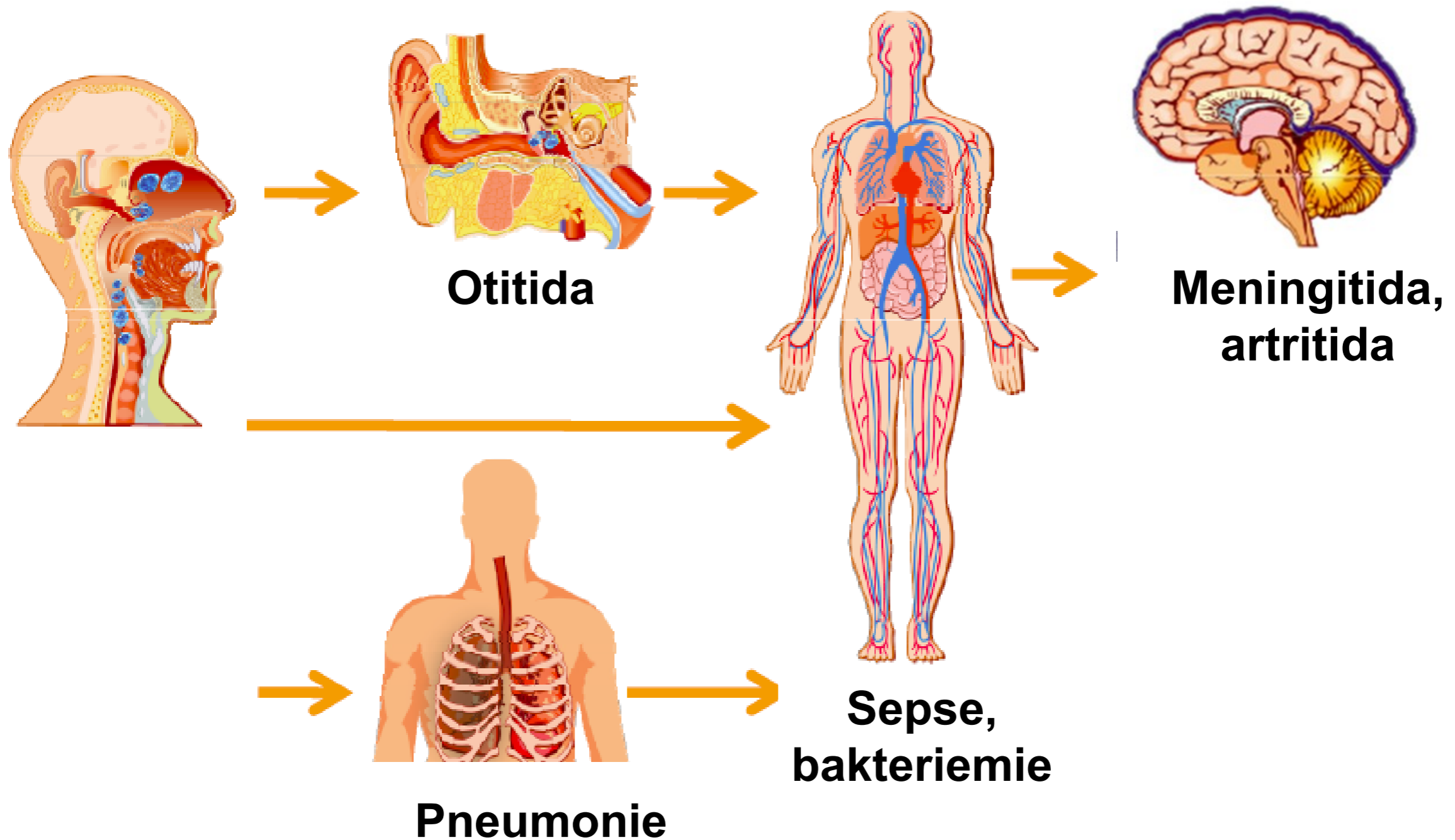
Co z fakultativního patogena vytvoří patogena?

prostředí -
poškození
přirozených
bariér, zvýšení
expozice...

hostitel –
věk,
imunita,
komorbidita

mikrob -
invazivita,
faktory
virulence

Patogeneze pneumokokových onemocnění



Patogeneze pneumokokových onemocnění



Streptococcus pneumoniae

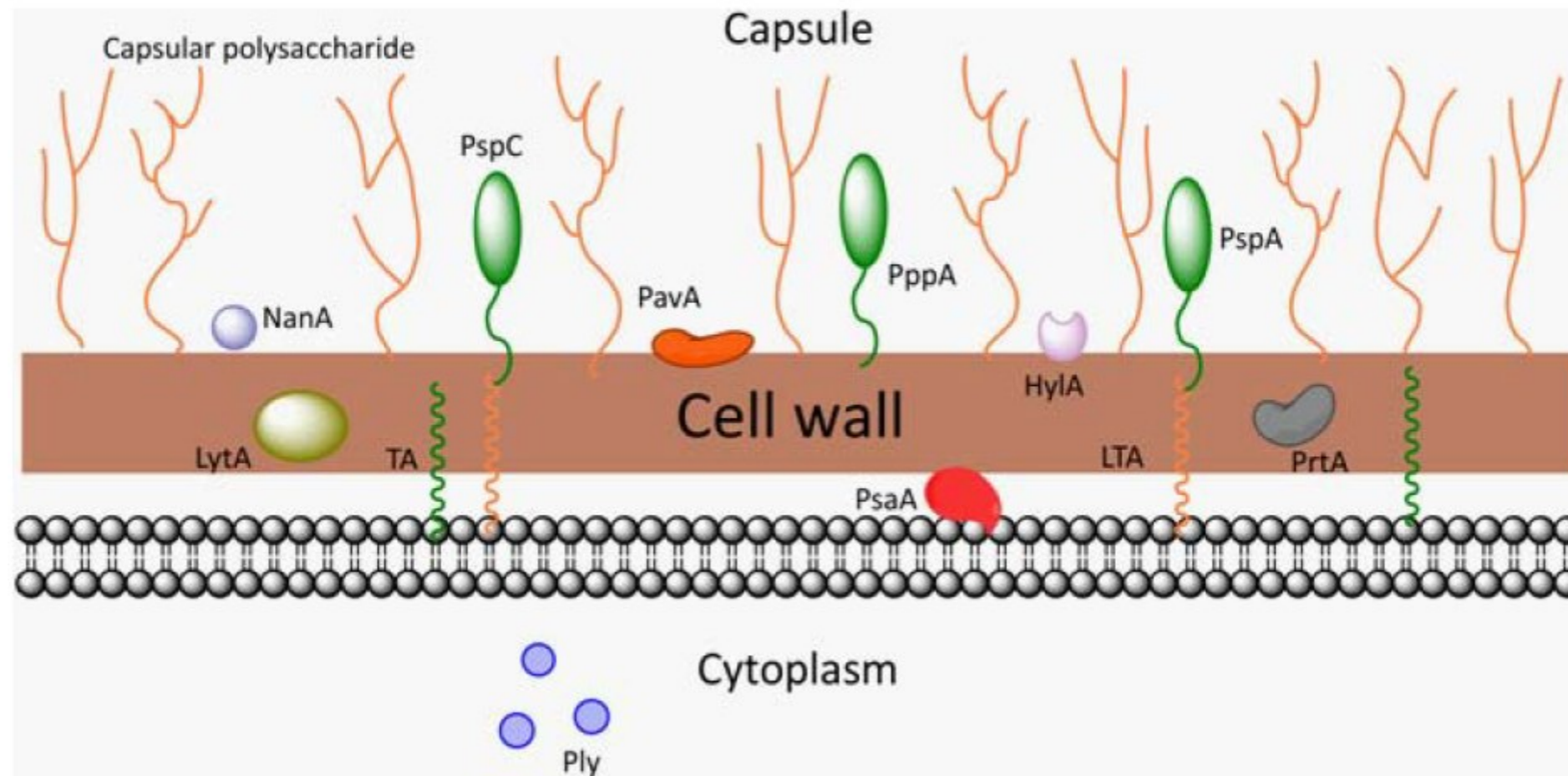
- 93 sérotypů,
- extracelulární patogen
- hlavní faktor virulence je polysacharidové pouzdro -znesnadňuje fagocytozu

Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al.: Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae: prevalence, persistence, and response to revaccination. Clin Infect Dis. 17:66-73 1993

Musher DM: Streptococcus pneumoniae. Mandell GL Bennett JE Dolin R Principles and practice of infectious disease. 5th ed 2000 Churchill Livingstone Philadelphia 2128-2147

Patogeneze pneumokokových onemocnění

Faktory virulence pneumokoků



Serin Protease (PrtA), Pneumococcal Surface Adhesin A (PsaA), Pneumococcal Adherence and Virulence factor A (PavA), Pneumococcal Surface Protein A (PspA), Hyaluronate Lyase (HylA), Pneumococcal Surface Protein C (PspC), Neuraminidase A (NanA), Pneumolysin (Ply), and Autolysin (LytA). The components of the cell wall lipoteichoic acid (LTA) and teichoic acid (TA)

Patogeneze pneumokokových onemocnění

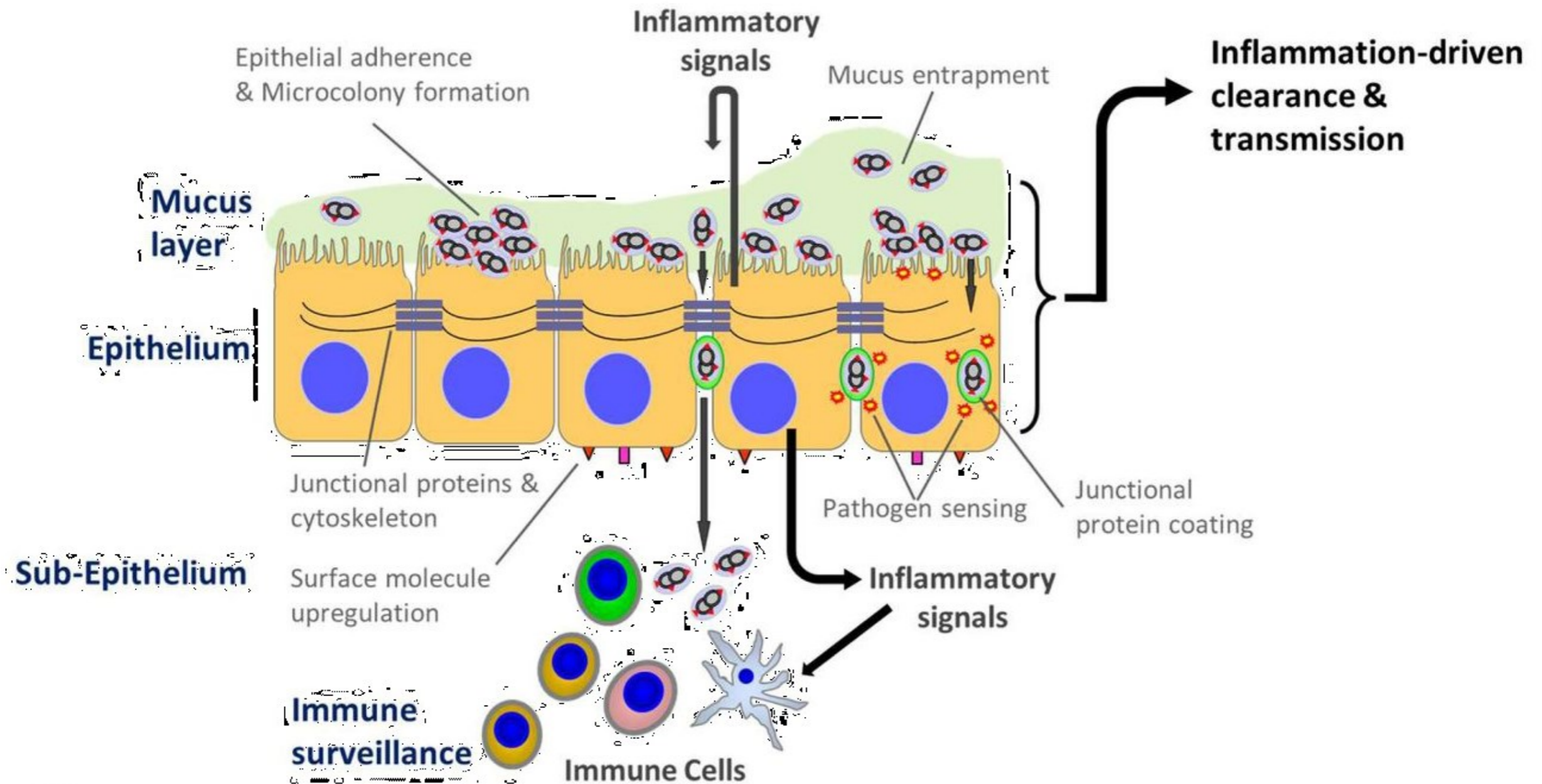
Imunita

- povrchové bariéry
- komplement, MBL, CRP
- leukotrieny, vitamin A, C
- fagocytoza
- protilátky IgG (IgG2, IgG1), IgA (polysacharid je T nezávislý antigen)
- paměťové lymfocyty
- slizniční a celková imunita

Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al.: Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae: prevalence, persistence, and response to revaccination. Clin Infect Dis. 17:66-73 1993

Musher DM: Streptococcus pneumoniae. Mandell GL Bennett JE Dolin R Principles and practice of infectious disease. 5th ed 2000 Churchill Livingstone Philadelphia 2128-2147

Patogeneze pneumokokových onemocnění



Epithelial micro-invasion by *Streptococcus pneumoniae* induces epithelial-derived innate immunity during colonisation at the human mucosal surface

Caroline M Weight, Cristina Venturini, Sherin Pojar, Simon P. Jochems, Jesús Reiné, Elissavet Nikolaou, Carla Solórzano, Mahdad Noursadeghi, Jeremy S Brown, Daniela M. Ferreira, Robert S Heyderman

doi: <https://doi.org/10.1101/281576>

Patogeneze pneumokokových onemocnění

kolonizace

- protilátky se tvoří do 30 dnů
- riziko progresu infekce je nejvyšší v době příchodu nového kmene
- Kolonizace 1 kmenem trvá 1-12 měsíců, většinou do 4 měsíců

virová infekce, oslabení obranných mechanismů

- zánět
- zvýšení adheze ke sliznici
- progresu infekce

v krvi aktivace komplementu (s nebo bez účasti protilátek) opsonizace

- intenzivní zánětlivá reakce - hlavní poškození organismu

fagocytoza

- clearance v RES jater a sleziny

Před érou ATB - smrtelnost meningitidy 100%, pneumonie 25%

Musher DM, Groover JE, Rowland JM, et al.: Antibody to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae: prevalence, persistence, and response to revaccination. Clin Infect Dis. 17:66-73 1993

Musher DM: Streptococcus pneumoniae. Mandell GL Bennett JE Dolin R Principles and practice of infectious disease. 5th ed 2000 Churchill Livingstone Philadelphia 2128-2147

Birgit Simell, Kari Auranen, Helena Käyhty, David Goldblatt, Ron Dagan, Katherine L O'Brien & for the Pneumococcal Carriage Group (PneumoCarr) (2012) The fundamental link between pneumococcal carriage and disease, Expert Review of Vaccines, 11:7, 841-855, DOI: 10.1586/erv.12.53

Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. J. Infect. Dis. 142(6), 923-933 (1980).

Rizikové faktory pneumokokového onemocnění

1. demografické

- věk
- etnikum (Indiáni, Maoři, Beduíni...)
- přeplněná domácnost
- pohlaví - mužské

2. roční období

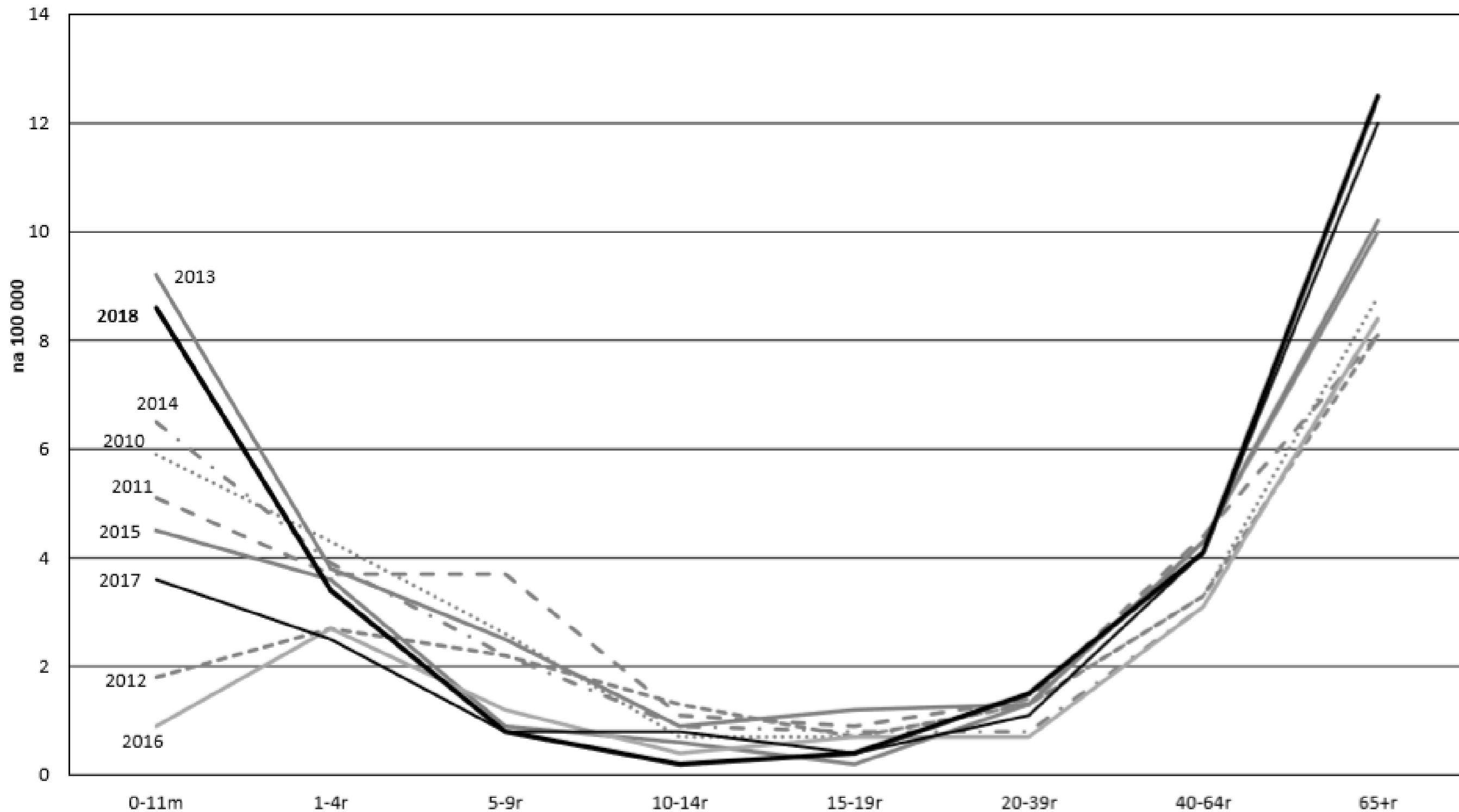


3. sérotyp

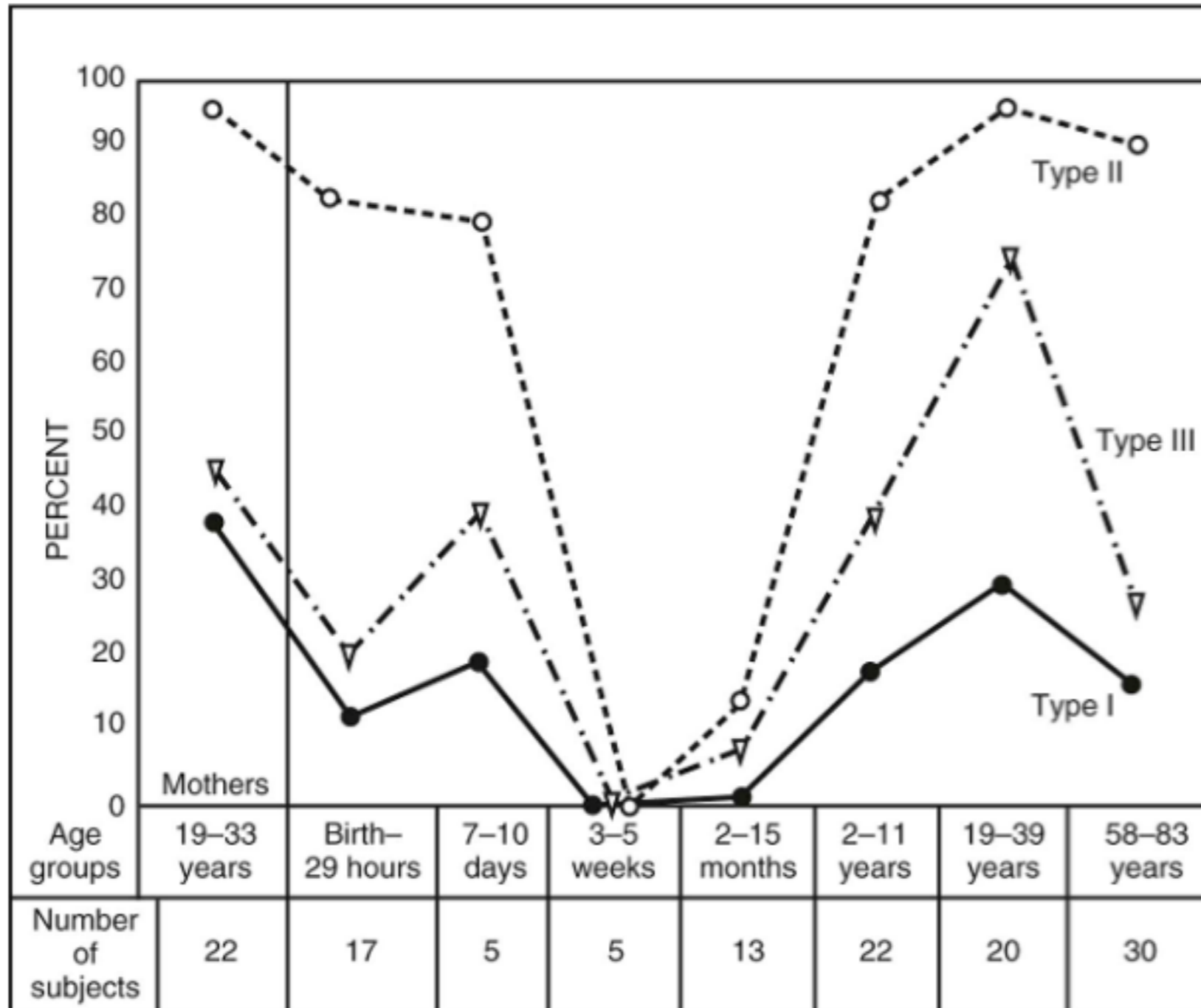
4. hostitel

- nekojení
- chronické nemoci
- imunodeficit

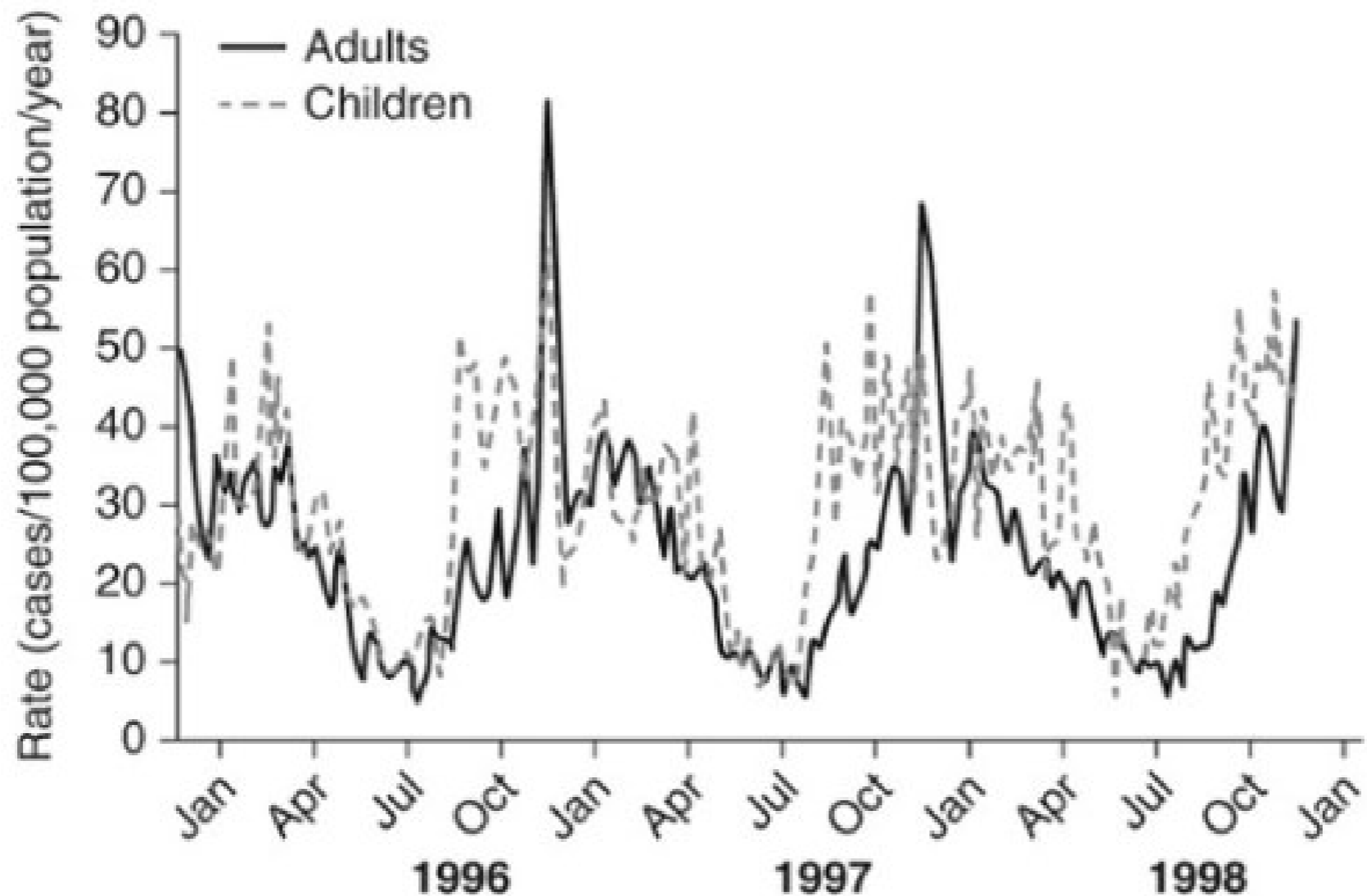
1. Specifická nemocnost IPO dle věku (ČR, 2010-2018)



“Pneumokokocidní” schopnost krve dětí dle věku

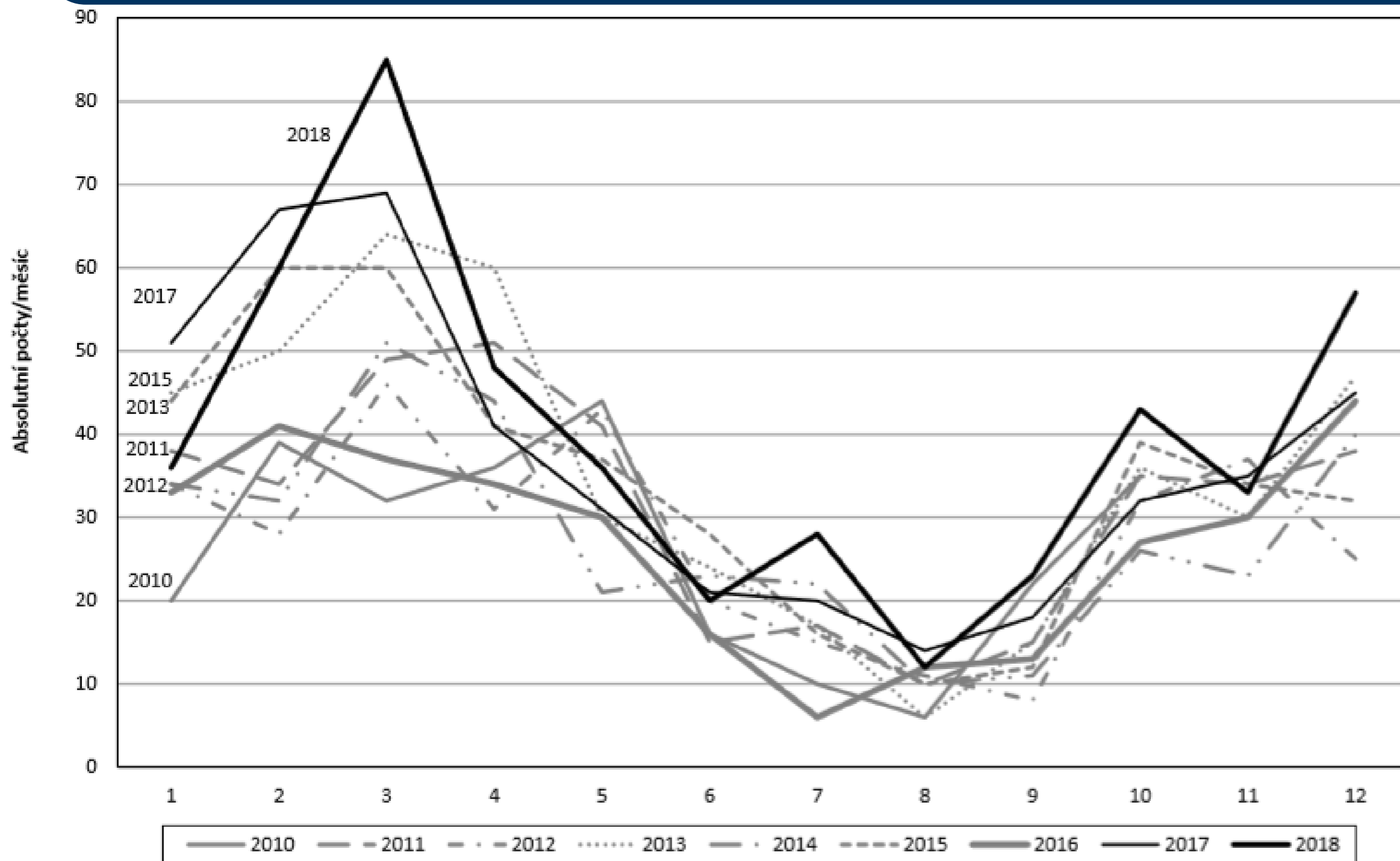


2. sezonní výskyt invazivních pneumokokových onemocnění

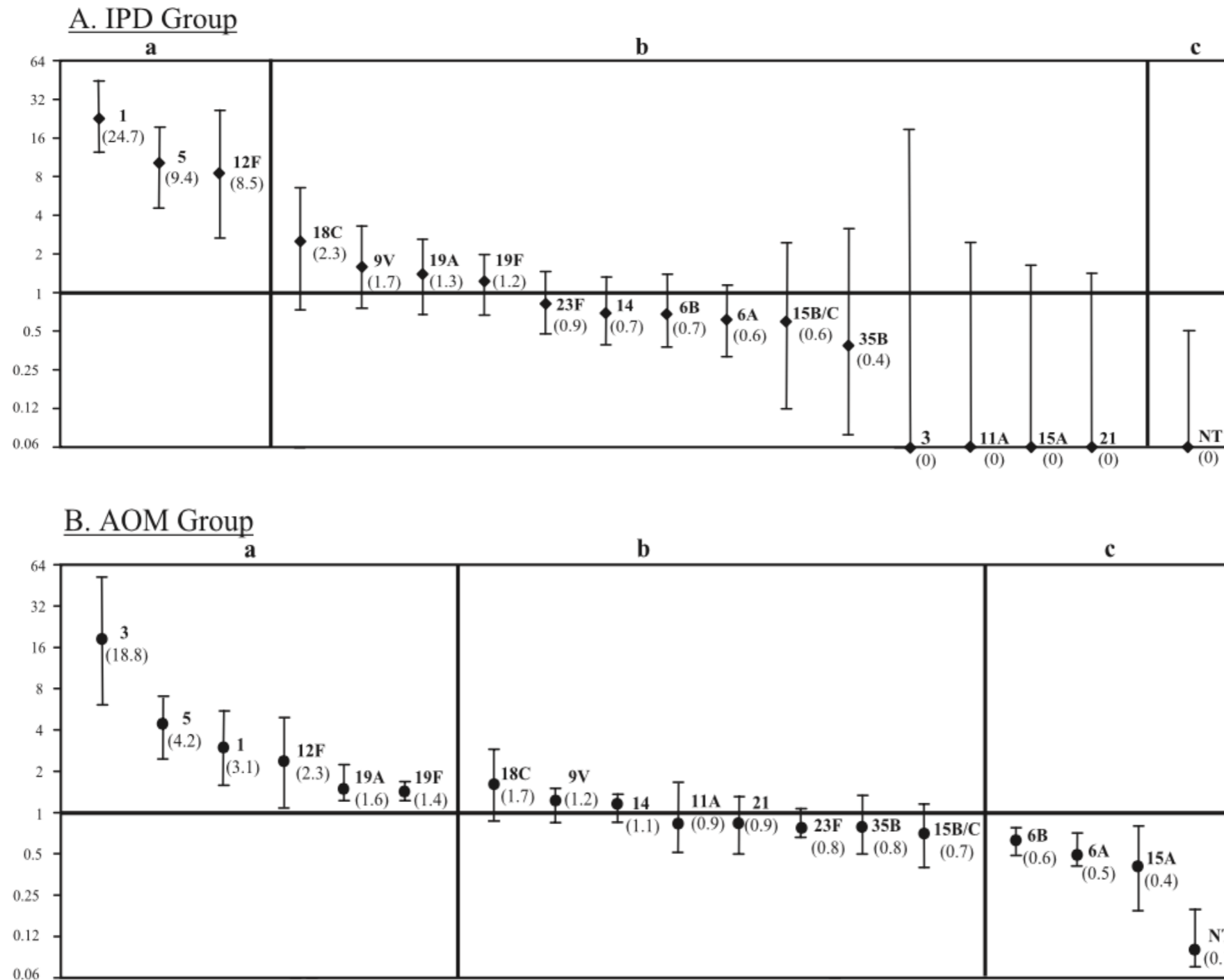


from Dowell SF, Whitney CG, Wright C, et al. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:573-9.)

2. sezonní výskyt invazivních pneumokokových onemocnění ČR



3. schopnost s pneumokokových sérotypů vyvolat IPO nebo kolonizovat



Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, et al. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:602-7.

4. hostitel

Immunokompetentní děti

- chronické onemocnění srdce
- chronické onemocnění plic
- diabetes mellitus
- likvorrhea
- kochleární implantát
- nekojení

Imunodeficit

- **asplenie**
- **vrozené imunodeficiency:**
 - deficit MBL, humorální a buněčné imunodeficiency, deficiency komplementu (zejména C₁, C₂, C₃, a C₄), poruchy fagocytozy - funkce a počtu neutrofilů
- **získané imunodeficiency:**
 - HIV
 - chronické renální selhání a nefrotický syndrom
 - imunosuprese, léčba ozařováním
 - hematologická onemocnění
 - TX kostní dřeně i orgánů

Rizikové skupiny definované v zákoně

S platností od 1. 1. 2018 je v souladu s § 30, odst. (2), písm. b), bod 7. Zákona 48/1997 hrazenou službou očkování proti: invazivním meningokokovým infekcím, pneumokokovým infekcím, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae* typ b, chřipce, a to u **pojištěnců**:

s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismus nebo asplenie),

po autologní nebo allogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk,

se závažnými primárními nebo sekundárními imunodeficity, které vyžadují dispenzarizaci na specializovaném pracovišti,

po prodělané invazivní meningokokové nebo invazivní pneumokokové infekci.

Prevence pneumokokových onemocnění

zdravý životní styl: strava (kojení), pohyb, životní prostředí, hygiena

prevence a léčba predisponujících onemocnění

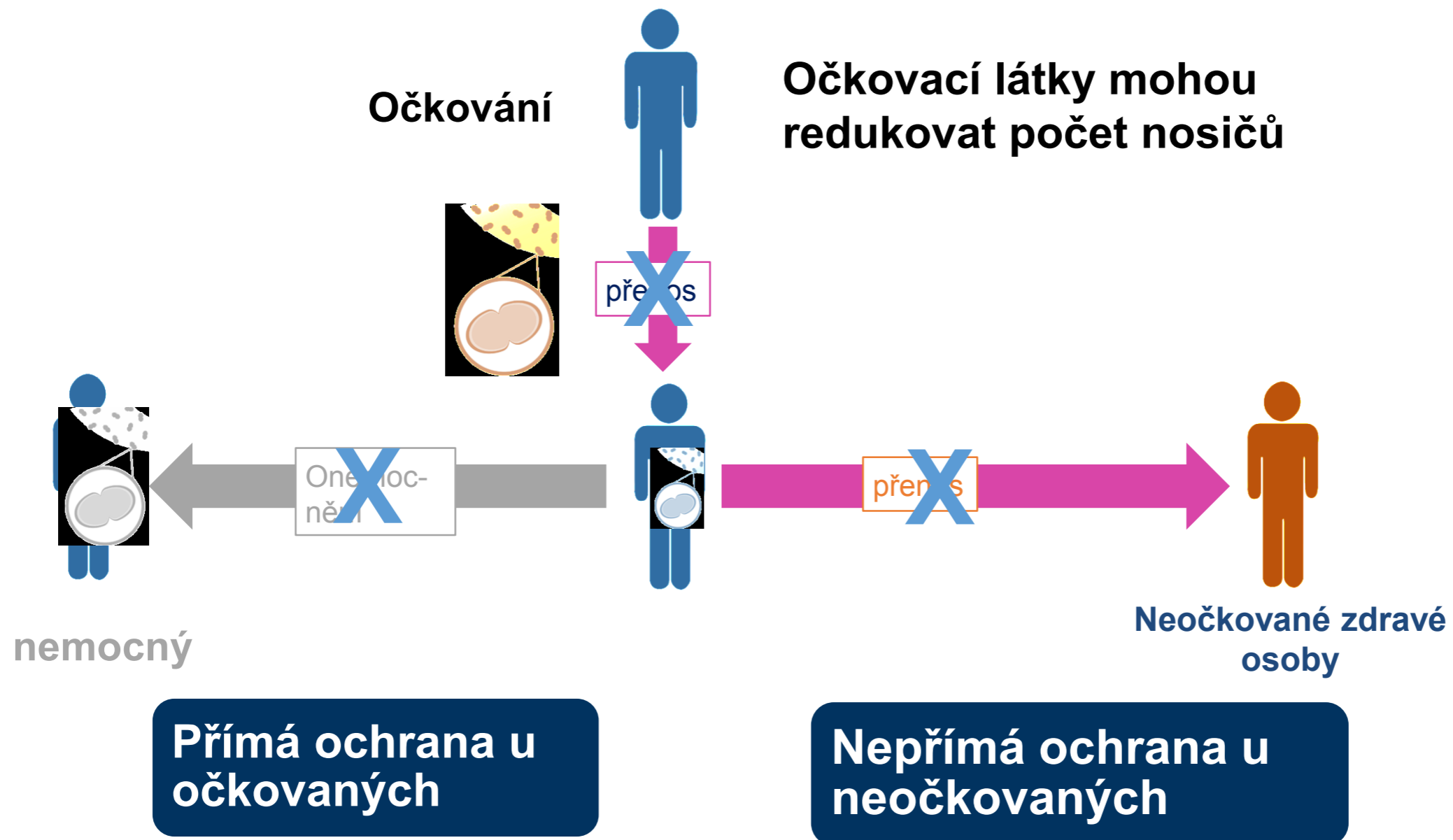
OČKOVÁNÍ - pneumokok, chřipka

X

kolonizace nosohltanu pneumokoky je běžnou součástí lidské mikrobioty

ATB LÉČBA ASYMPTOMATICKÉ KOLONIZACE NENÍ VHODNOU PREVENCÍ PNEUMOKOKOVÝCH ONEMOCNĚNÍ!!!!!!!!!!!!

Ochrana proti pneumokokům očkováním - přímý i nepřímý efekt



Nosičství pneumokoků podle věkových skupin

U dětí je nosičství mezi 20–40 %
v dětských kolektivech 40–60 %

U dospělých v
rozmezí 5–10 %,

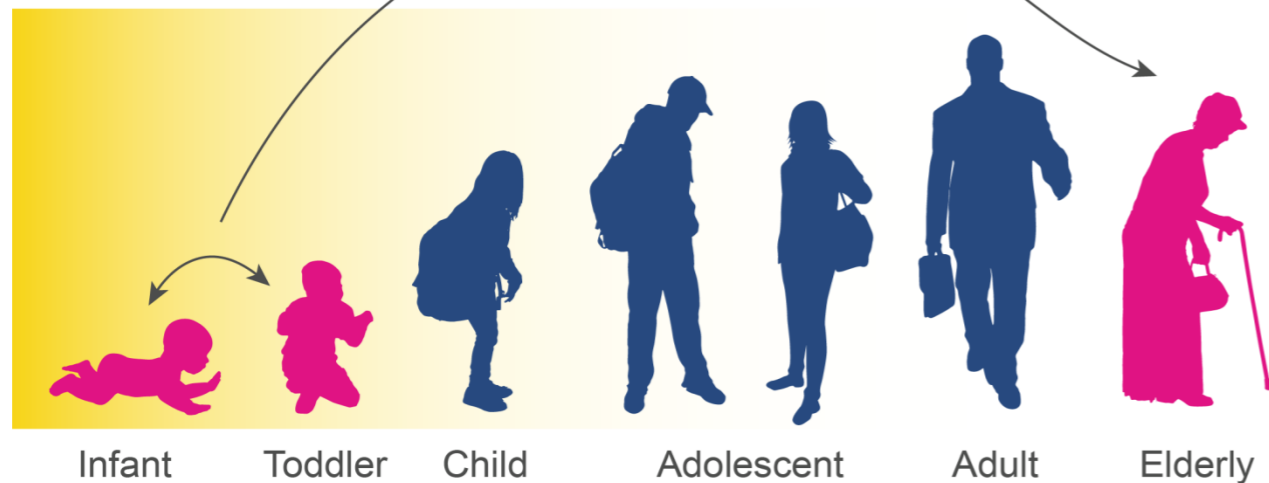
Kolonizační kmeny se
střídají zhruba po 4
měsících.

**Děti = primární rezervoár
*Streptococcus pneumoniae***

snížení
nosičství
pomocí
vakcín

snížení
přenosu na
dospělé

snížení
incidence IPO



Nečastěji infekci vyvolá nově
získaný sérotyp (v74%)

Pro prevenci nosičství je třeba
vyšších hladin protilátek v
porovnání s prevencí infekce

zátěž

Pravděpodobnost zdroje

Přenos patogenu

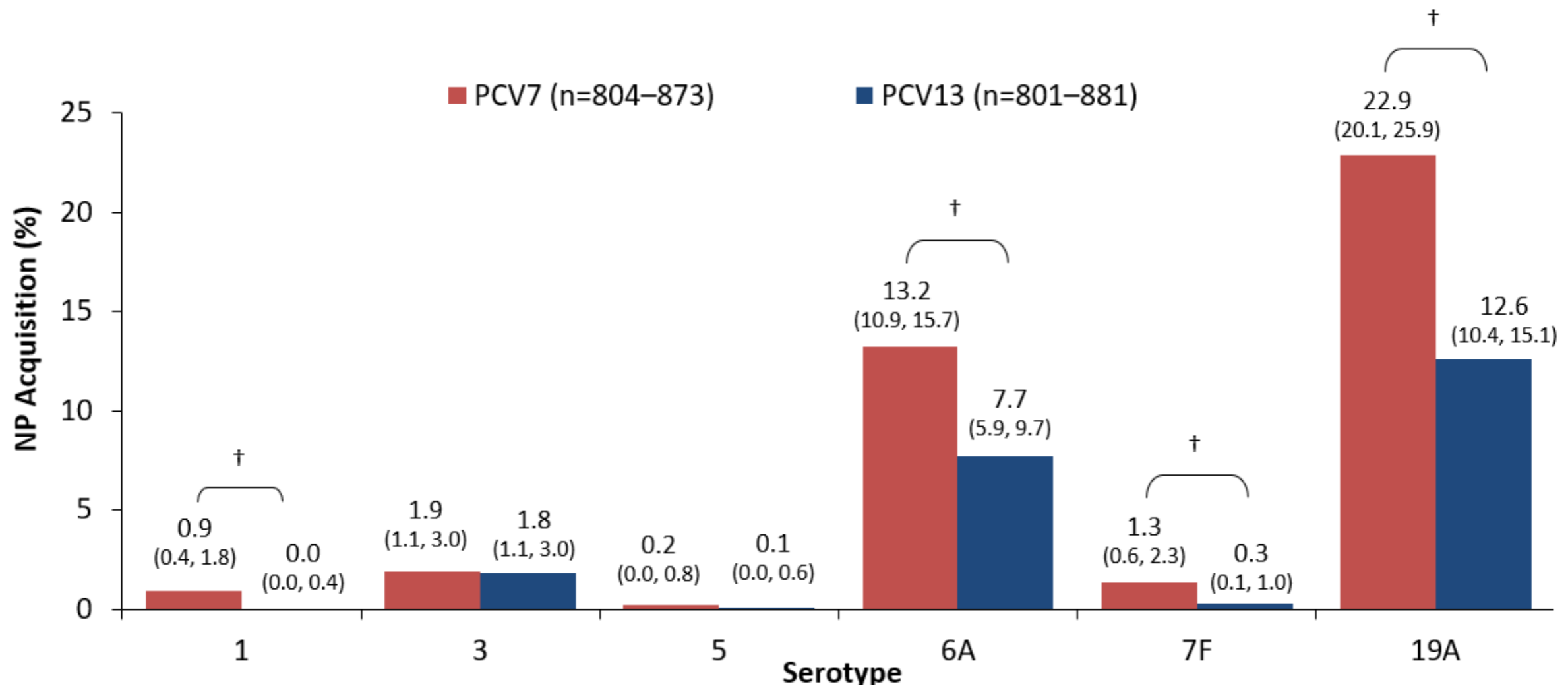
nízká

vysoká

Cohn et al. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports 2013;62:1-22
Figure adapted from Vetter et al. Expert Rev Vaccines 2016;15:641–58. Dagan et al.: Jour of Inf Dis 2010;201(10):1570-1579. Davis SM, et al. Vaccine. 2013; 32: 133 - 145. Cohen R, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:297-301.
Birgit Simell, Kari Auranen, Helena Käyhty, David Goldblatt, Ron Dagan, Katherine L O'Brien & for the Pneumococcal Carriage Group (PneumoCarr) (2012) The fundamental link between pneumococcal carriage and disease, Expert Review of Vaccines, 11:7, 841-855, DOI: 10.1586/erv.12.53
Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J. Infect. Dis.* 142(6), 923–933 (1980).

Izrael: Snížení NP nosičství u vakcinovaných dětí po zavedení PCV13

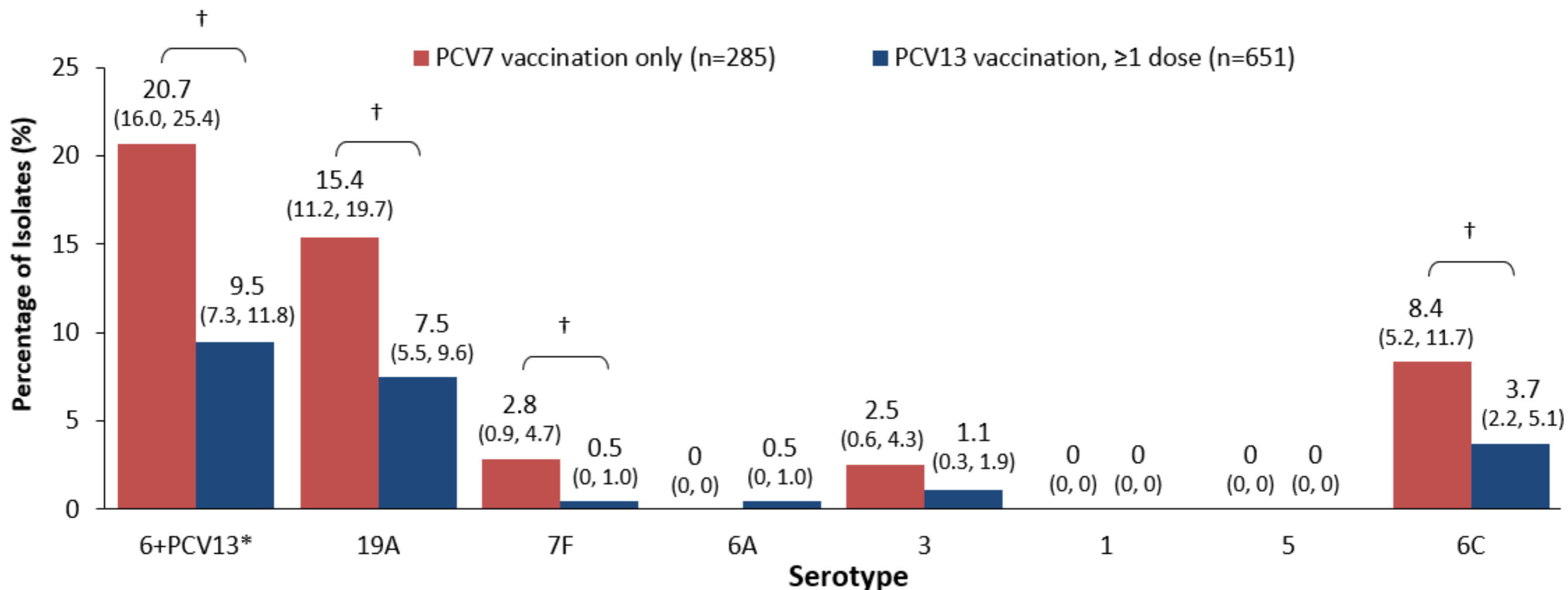
Snížení nově zjištěných NP akvizicí VT sérotypů pneumokoků u dětí ve věku 7–24 měsíců (7 měsíců = 1 měsíc po očkování – 2., 4. a 6. měsíc věku) očkovaných PCV7 nebo PCV13, Izrael, 2008–2009



- Signifikantní snížení akvizice sérotypů 1, 6A, 7F a 19A (6C, 19F)

Francie: Nosičství 6 sérotypů, které jsou navíc ve vakcíně PCV13, oproti vakcíně PCV7 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) u dětí do 2 let s AOM

Distribuce NP nosičství u dětí 6–24 měsíců věku, kteří byly očkováni aspoň 1 dávkou PCV13, 2010–2011

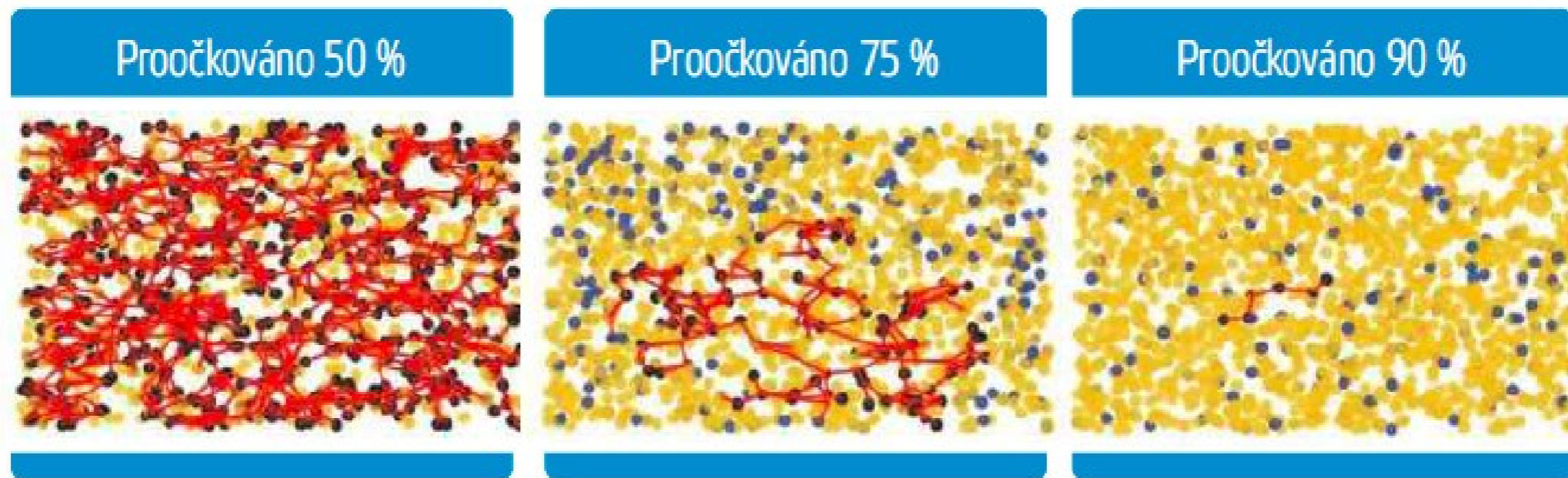


- 49,2% snížení nosičství 6 sérotypů, které jsou navíc ve vakcíně PCV13 oproti PCV7 u dětí, které byly očkováni aspoň 1 dávkou PCV13 oproti očkování pouze PCV7
- Signifikantní snížení nosičství sérotypů (6C), 7F a 19A

* $P < 0,005$

Cohen R, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:297-301.

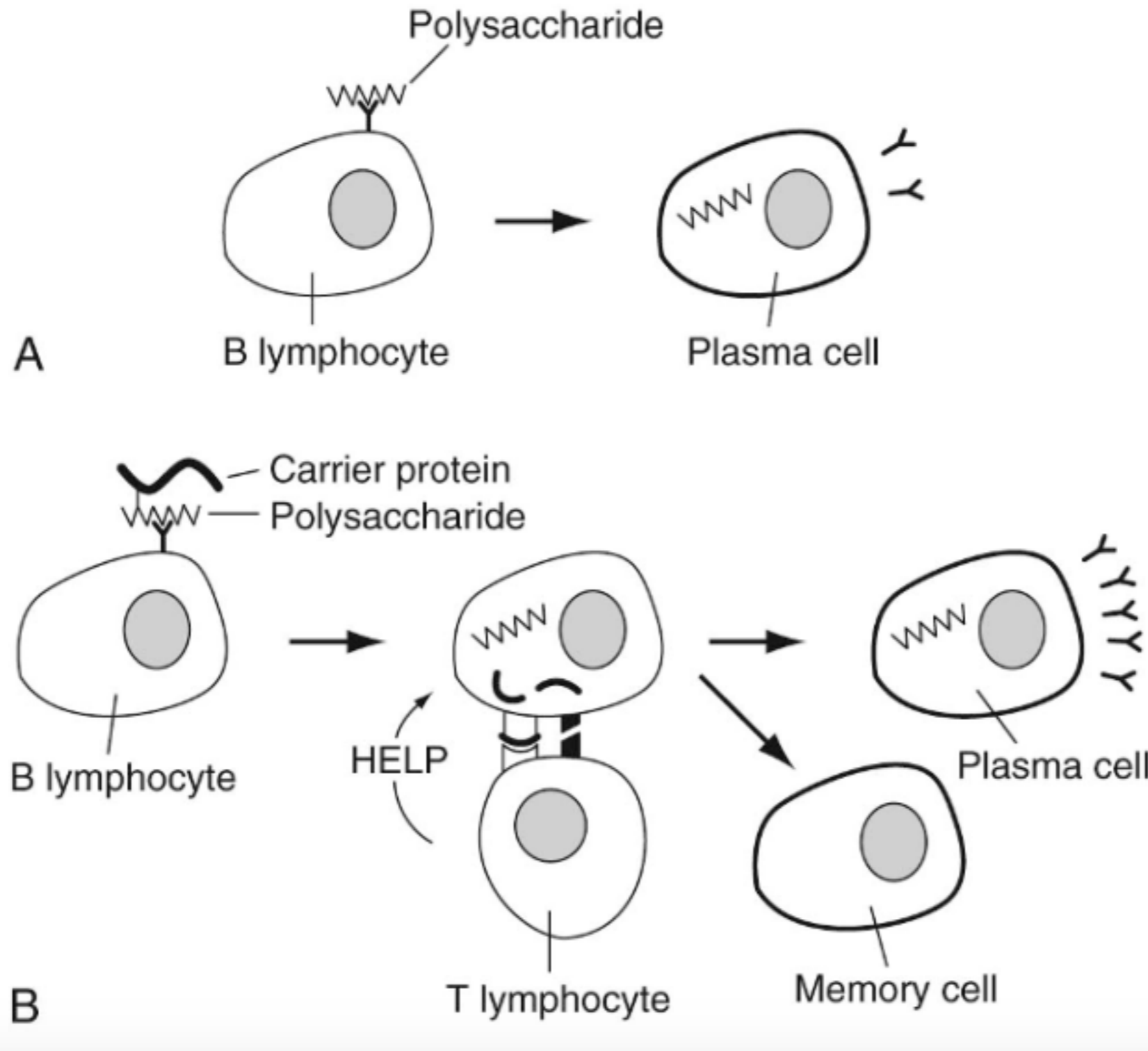
Kolektivní imunita



Kolektivní imunita funguje pouze tehdy, když je očkován dostatečný počet jedinců dané společnosti.

U jednotlivých onemocnění je to různě vysoké procento, které se nejčastěji pohybuje mezi 85 a 95 %.

Imunita po očkování - polysacharidové a konjugované vakcíny



Imunita po 1 dávce neživé vakcíny – tvorba protilátek

**První protilátky jsou detekovatelné za 10-14 dní
(při přirozené kolonizaci za 30 dní)**

**Nejvyšších hladin protilátek je dosaženo za 4 - 6
týdnů**

Flehmg B, Staedele H, Xueref C, Vidor E, Zuckerman J, and Zuckerman A (1997). Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. J. Infect 35, 37–40.

Host Responses from Innate to Adaptive Immunity after Vaccination: Molecular and Cellular Events, Sang-Moo Kang and Richard W. Compans, Mol Cells. 2009 January 31; 27(1): 5–14. doi:10.1007/s10059-009-0015-1.*

Imunita po očkování neživou vakcínou

- interference s ostatními vakcínami
- ? - přechodné snížení imunity?

Neživé vakcíny s neživými i živými lze až na ojedinělé výjimky kombinovat bez omezení, očkovat současně i v libovolném intervalu od sebe

Parenterální živé vakcíny (pokud nejsou očkovány v jeden den jako např. MMR) nutno podávat v odstupu min 4 týdny, imunitní reakce na další vakcínu při podání dříve může být snížena

Centers for Disease Control and Prevention: Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines—United States, 1995-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 50:1058 2001

Kroger A, Sumaya C, Pickering L, et al.: General recommendations on immunization—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 60:1 2011

Imunita po očkování neživou vakcínou – interference s ostatními vakcínami ? přechodné snížení imunity?

Antigen Combination	Recommended Minimum Interval Between Doses
Two or more inactivated*	None; may be administered simultaneously or at any interval between doses
Inactivated plus live	None; may be administered simultaneously or at any interval between doses
Two or more live parenteral†	28-day minimum interval if not administered simultaneously

Závěr

- kolonizující pneumokoky jsou **normální součástí lidské mikrobioty**
- jsou ale i prvním krokem k rozvoji infekce - **nově přicházející kmen přináší přechodně vyšší riziko onemocnění**
- očkování konjugovanými vakcínami zabrání IPO, otitidám a pneumoniím a **při dostatečně vysoké hladině protilátek i kolonizaci**
- **při proočkovanosti nad 85%** je díky snížení kolonizace nastolena nepřímá ochrana neočkovaných - **kolektivní imunita**
- **po očkování dochází časem k obměně kmenů, je nutná surveillance a jsou vyvíjeny další vakcíny**



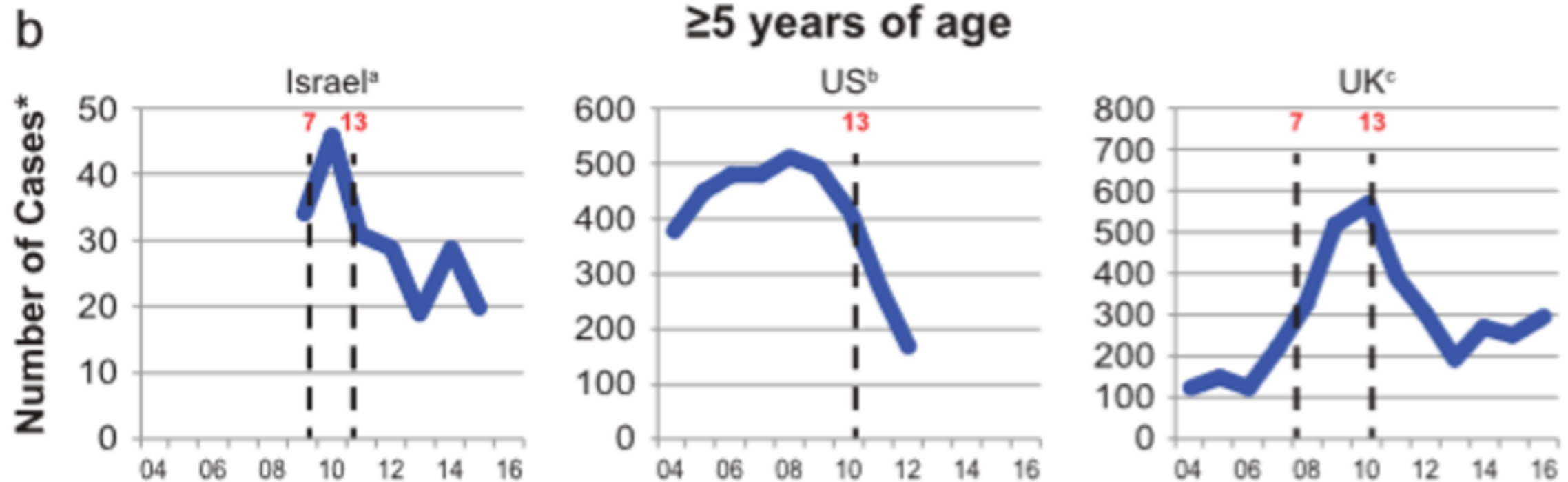
**Děkuji za
pozornost**

Zkrácená informace o přípravku Prevenar

13

Prevenar 13 injekční suspenze. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13-valentní, adsorbovaná). Složení: Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1*(2,2µg), 3*(2,2µg), 4*(2,2µg), 5*(2,2µg), 6A*(2,2µg) , 6B*(4,4µg), 7F*(2,2µg), 9V*(2,2µg), 14*(2,2µg), 18C*(2,2µg), 19A*(2,2µg), 19F*(2,2µg), 23F*(2,2µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (32µg) a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníku); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných Streptococcus pneumoniae u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let. Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených Streptococcus pneumoniae u dospělých ≥18 let a starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let: Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13. Kojenci ve věku 6 týdnů - 6 měsíců a předčasně narozené děti: Tři dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. První dávka se podává ve věku 2 měsíců, nejdříve může být podána ve věku 6 týdnů. Čtvrtou dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. U kojenců ve věku 6 týdnů - 6 měsíců může být alternativně podána série tvořená 3 dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců. Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥7 měsíců: Kojenci 7–11 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života. Děti ve věku 12-23 měsíců: Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce. Děti a dospívající ve věku 2 – 17 let: Jedna samostatná dávka 0,5 ml. Kojenci a děti dříve očkované přípravkem Prevenar: Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování. Malé děti (12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar by měly dostat jednu dávku 0,5 ml přípravku Prevenar 13, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Děti a dospívající ve věku 5-17 let: 1 dávka přípravku Prevenar 13, pokud byly očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar, nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar. Dospělí ≥18 let a starší pacienti: Jedna samostatná dávka. Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena. Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použití 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, Prevenar 13 by měl být podán jako první. Speciální populace: Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13. U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo deltový sval horní části paže dětí a dospělých. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce jako je nachlazení, by neměla být příčinou oddálení očkování. **Zvláštní upozornění:** Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně. Jedincům s trombocytopenií nebo s jinými poruchami koagulace, nesmí být podán intramuskulárně, ale může být podán subkutánně v případě, že potenciální přínos převáží nad rizikem podání. Prevenar 13 chrání pouze proti sérotypům Streptococcus pneumoniae, které vakcína obsahuje a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Jedinci se sníženou imunitní odpovědí mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. **Interakce:** Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let : Prevenar 13 může být podáván současně s některou z následujících vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusi, vakcínou proti Haemophilus influenzae typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům. Mezi 12 – 23 měsíci může být také podán současně s konjugovanou polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13. Děti a dospívající ve věku 6–17 let a dospělí ve věku 18-49 let: V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami. Dospělí ve věku 50 let a starší: Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní (TIV) i se sezónní kvadrivalentní (QIV) inaktivovanou chřipkovou vakcínou. Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek by proto neměl být podáván během těhotenství. Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí 6 týdnů až 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost, u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let nechutenství, podrážděnost, reakce v místě očkování, somnolence, neklidný spánek. V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečí (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyposesponzivních epizod (HHE). U dospělých osob byly velmi časté: snížení chuti k jídlu, bolesti hlavy, vyrážka, artralgie, myalgie, zimnice, únava, zarudnutí, reakce v místě očkování, omezená pohyblivost paže. U osob ve věku 18-49 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT průjem a zvracení, u osob 18-29 let nebo s HIV infekcí nebo po HSCT pyrexie. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C –8 °C). Chraňte před mrazem. Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s pístovou zátkou a ochranným krytem hrotu, s injekční jehlou nebo bez ní. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/09/590/002 **Datum poslední revize textu:** 12.06.2019 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek Prevenar 13 je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb v aktuálním znění. Před předepsáním se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

Sérotyp 19 A při vakcinaci PCV13



Doporučení očkování
nedonošených ČNeoS + ČSAKI
r.2018

Nedonošení >32.g.t. < 37 g.t. (nad 1500g)
8% živě narozených

Očkování v chronologickém věku 9 týdnů, schéma 3+1

Stejná pravidla jako u donošených

Velmi nedonošení <32. g.t. 1,2% živě narozených

Očkování zahájit nejdříve ve 4 – 6 měsících věku

- Infanrix Hib(di, te, pe, hemofilus b) nebo hexavalentní 3+1 (po 6. měsíci 2+1)
- Hepatitis B 3+1 (po 6. měsíci 2+1)
- Inaktivované Polio 3+1 (po 6. měsíci 2+1)
- Prevenar13 3+1, 14 dní po tetra nebo hexavakcině
- Meningokoky 3+1, 14 dní po tetra nebo hexavakcině
- Priorix 13-18 měsíců života
- BCG rizikové skupiny, po dosažení 2 000g
- HBsAg pozitivní matka podat Neohepatect a do 12 hod očkovat monovalentní HBV
- Rotaviry > 25 nebo > 27g.t. od 6 týdnů

Doporučení světová - nedonošení stejně jako donošení

REVIEW

Human Vaccines & Immunotherapeutics 11(1), 2556-2563, November 2015; © 2015 Taylor and Francis Group, LLC

Immunization of preterm infants

Amaud Gagneur^{1,2}, Didier Pinquier², and Caroline Quach³

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada; ²Rouen University Hospital, Neonatal Pediatric and Intensive Care Department, HJ, EM4309, Charles Nicolle Hospital, Rouen, France; ³Departments of Pediatrics and Epidemiology, Biostatistics & Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Keywords: immunization, neonate, preterm, vaccines

Abbreviations: DTaP, diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine; DTwP, diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine; Hib, Haemophilus influenzae type b; HBV, Hepatitis B; IPV, Inactivated polio vaccine; OPV, Oral polio vaccine; MenC, meningococcal group C conjugate vaccine; PCV, pneumococcal conjugate vaccine; MMR, measles-mumps-rubella; GMC, geometric mean concentration; GMT, geometric mean titer; GA, gestational age

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

CLINICAL REPORT

Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care

Thomas N. Saari, MD, and the Committee on Infectious Diseases

Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants

ABSTRACT. Preterm (PT) infants are at increased risk of experiencing complications of vaccine-preventable diseases but are less likely to receive immunizations on time. Medically stable PT and low birth weight (LBW) infants should receive full doses of diphtheria, tetanus, acellular pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, hepatitis B, poliovirus, and pneumococcal conjugate vaccines at a chronologic age consistent with the schedule recommended for full-term infants. Infants with birth weight less than 2000 g may require modification of the timing of hepatitis B immunoprophylaxis depending on maternal hepatitis B surface antigen status. All PT and LBW infants benefit from receiving influenza vaccine beginning at 6 months of age before the beginning of and during the influenza season. All vaccines routinely recommended during infancy are safe for use in PT and LBW infants. The occurrence of mild vaccine-attributable adverse events are similar in both full-term and PT vaccine recipients. Although the immunogenicity of some childhood vaccines may be decreased in the smallest PT infants, antibody concentrations achieved usually are protective.

ABBREVIATIONS. PT, preterm; LBW, low birth weight; VLBW, very low birth weight; ELBW, extremely low birth weight; HBV, hepatitis B virus; DTaP, diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis; IPV, inactivated poliovirus; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; FT, full-term; PCV7, heptavalent pneumococcal conjugate vaccine; AAP, American Academy of Pediatrics; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; DTwP, diphtheria and tetanus toxoids and whole-cell pertussis; OPV, oral poliovirus; MCV, meningococcal C conjugate vaccine; CLD, chronic lung disease; HBiC, Hepatitis B Immune Globulin.

INTRODUCTION

Preterm (PT [<37 weeks' gestation]) and low birth weight (LBW [<2500 g]) infants are at greater risk of increased morbidity from vaccine-preventable diseases.¹ PT infants are less likely to receive immunizations in a timely fashion because of high rates of medical complications related to PT birth and practitioner concerns for the PT infant's fragility and ability to develop protective immunity after receiving routinely recommended vaccines.²⁻⁵ Advances in the care of very low birth weight

(VLBW [<1500 g]), extremely low birth weight (ELBW [<1000 g]), and critically ill PT infants have increased survival rates substantially, thereby adding challenges in the selection and optimization of appropriate immunization regimens for infants with immature or impaired cellular and humoral immune systems. Several studies have examined the safety, immunogenicity, efficacy, and durability of immune responses to hepatitis B virus (HBV), diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP), inactivated poliovirus (IPV), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), influenza, and pneumococcal conjugate vaccines when given to PT and LBW infants.⁶⁻⁸ Several editions of the *Red Book* (1997,⁹ 2000,¹⁰ and 2003¹¹) addressed the specific immunization needs of PT and LBW infants and recommended that all PT infants receive, with the qualified exception of hepatitis B vaccine given at birth, full doses of all routinely recommended childhood vaccines at a chronologic age consistent with the schedule used for full-term (FT) infants. This clinical report provides updated information on the immunogenicity, durability, and safety of routinely recommended childhood vaccines given to PT and LBW infants. It also addresses changes in the timing of hepatitis B vaccine given to infants weighing less than 2000 g, introduces heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) for use in PT and LBW infants, and reinforces the importance of influenza prevention for these at-risk infants.

The conclusions contained in this report are based on the current knowledge of the immune response of PT infants to specific antigens contained in various vaccines. These data, however, are limited by the relatively small number of PT infants studied to date.

HEPATITIS B VACCINE

Hepatitis B vaccine is the only vaccine included in the US childhood and adolescent immunization schedule (www.aap.org, www.cdc.gov/nip, or www.immunize.org) that is recommended for administration at birth. Since inception of the universal hepatitis B infant immunization policy in 1992, the American Academy of Pediatrics (AAP) has expressed a preference that all infants receive hepatitis B vaccine at birth or before discharge home from the hospital.^{12,13} An AAP policy statement published in 1994 and reaffirmed in 1998¹⁴ recommended that the first dose of hepatitis B vaccine be deferred in infants weighing

The guidance in this report does not indicate an exclusive course of treatment or serve as a standard of medical care. Variations, taking into account individual circumstances, may be appropriate.
PEDIATRICS (ISSN 0031-4005). Copyright © 2003 by the American Academy of Pediatrics.

Downloaded from www.appublications.org/news by guest on April 2, 2015



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Immunology

Vaccination in early life: standing up to the challenges

Elodie Mohr and Claire-Anne Siegrist



The challenge for any vaccine design is to elicit protective humoral and/or cytotoxic immunity against life-threatening pathogens while remaining innocuous. Neonatal vaccinology faces additional challenges linked to intrinsic peculiarities of the innate and adaptive neonatal immune system. These include anti-inflammatory rather than pro-inflammatory responses to innate signals, preferential Th2 differentiation limiting the induction of Th1 and cytotoxic responses, trends to immunoregulatory responses and weak plasma cell and germinal centre B cell responses. Recent progresses in our understanding of the molecular bases of these physiological peculiarities and of the mode of action of novel adjuvants open new opportunities to design vaccine formulations and immunization strategies better adapted to the early life period.

Address
WHO Collaborative Center for Vaccine Immunology, Departments of Pathology-Immunology and Pediatrics, University of Geneva, Switzerland

Corresponding author: Siegrist, Claire-Anne
(Claire-Anne.Siegrist@unige.ch)

Current Opinion in Immunology 2016, 41:1-8

This review comes from a themed issue on Vaccines

Edited by Rino Rappuoli and Ennio De Gregorio

For a complete overview see the [Issue](#) and the [Editorial](#)

Available online 19th April 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2016.04.004>

0950-7915/© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Despite the development of vaccines against a growing spectrum of pathogens, neonates and infants pay a heavy toll to infectious diseases. This burden is largely attributable to the unavailability and/or inadequate use of vaccine formulations circumventing the intrinsic peculiarities of the early life immune system. Indeed, few vaccines (BCG, oral polio, hepatitis B) may already be administered at birth. These prime for effective T cell (BCG) or B cell (oral polio, hepatitis B) responses but fail to elicit significant primary antibody responses. Postponing immunization to the 2nd month of life enhances immune response capacity, such that infant immunization (against tetanus (T), diphtheria (D), pertussis (P), polio (IPV), hepatitis B (HBV), *Haemophilus influenzae* b (Hib), pneumococcus (PCV) and rotavirus) is routinely initiated at 6-8 weeks of age. Antibody

responses to this first infant dose are weak, requiring the administration of repeat doses at 1 or 2 months intervals and thus delaying the onset of protection. Thus, the 2016 US infant immunization schedule recommends 3 primary doses of DTPa-IPV-HBV/Hib and PCV at 2-4-6 months. Infant responses are short-lived, requiring a booster already in the 2nd year of life [1]. The same limitations apply to new vaccines: as an example, the protective efficacy of the novel RTS,S malaria vaccine (although adjuvanted with MPL and QS21) is higher in children than in infants [2*].

To stand up to their challenges and protect against major early life viral (influenza, Respiratory Syncytial Virus (RSV)), bacterial (pertussis, streptococcus, meningococcus) or parasitic (malaria) pathogens, neonatal vaccines should safely elicit strongly protective responses after a single dose — and such responses should be sustained — or easily boosted.

Thus, the kinetics, the magnitude and the duration of protection induced by neonatal vaccines should all be enhanced.

The neonatal immune system is adapted to the challenges of leaving abruptly the almost sterile uterine environment for the external world, where it faces constant antigenic stimulations. These adaptations require the implementation of immune tolerance to self-antigens and vital foreign elements like food and commensal bacteria, whereas pathogens require the rapid development of potent immune responses to ensure immediate and long-term survival. How these seemingly conflicting processes, involving a delicate balance between tolerogenic and pro-inflammatory responses, are orchestrated towards the establishment of healthy homeostasis [3] remains largely unclear. Hence, vaccination requires dedicated strategies to overcome neonatal immaturity [4*] and immunoregulatory mechanisms [5,6] while avoiding the excessive inflammation that could lead to tissue damage, allergies or autoimmune disorders.

The neonatal immune system is characterized by anti-inflammatory rather than pro-inflammatory responses to danger signals and antigens, resulting into the preferential differentiation of CD4⁺ helper T cell (Th) towards Th2 cells — antagonizing Th1 and cytotoxic responses against intracellular pathogens [7], by the propensity to differentiate into immunoregulatory cells over effector/memory cells [5,8], by limited plasma cell (PC) and germinal centre (GC) B cell responses [9] and

Vaccinations of premature infants are often delayed despite being at an increased risk of contracting vaccine-preventable diseases. This article reviews the current knowledge on the immune response to widely used vaccines, on the protection derived from routine immunization and on vaccine safety and tolerability in a population of preterm infants. Available data evaluating the immune response of preterm infants support early immunization without correction for gestational age. For a number of antigens, the antibody response to initial doses of vaccines may be lower than that of term infants, but protective concentrations are often achieved and memory successfully induced. Vaccines are immunogenic, safe and well tolerated in preterm infants. Preterm infants should be vaccinated using the same schedules as those usually recommended for full-term infants, with the exception of the hepatitis B vaccine, where additional doses should be administered in infants receiving the first dose during the first days of life if they weighed less than 2000 g because of a documented reduced immune response.

Preterm infants are at increased risk of infections in general and from vaccine preventable diseases in particular with increased incidence and severity.⁴⁻⁶ Consequently, there is a need for timely vaccination of preterm infants, using the same schedules as recommended for full-term infants, without correcting for prematurity and regardless of birth weight.^{5,7,8}

Vaccination is often delayed in preterm infants as demonstrated in a recent Italian study.⁹ Lack of knowledge about safety and effectiveness of vaccines in preterm infants among healthcare workers and parents may explain this delay. Fear or adverse events could also explain this delay, as an increase in cardiorespiratory events following immunization in the very preterm was reported.¹⁰⁻¹⁴ Accordingly, several recommendations were made to closely observe hospitalized extremely-low-birth-weight infants for significant adverse events for up to 72 hours.^{3,7,8,15} This review focuses on the immunogenicity, safety and tolerability of currently used vaccines and the evidence pertaining to their use in preterm infants.

Preterm Infants: Risk Factors for Vaccine Preventable Diseases

Over 50% of reported cases of pertussis occur in infants. Low birth weight infants are particularly at risk (RR 1.86; 95% CI 1.33 to 2.38) when compared to normal birth weight infants.⁵ In a recent Australian prospective study, a history of prematurity (OR 5.00, CI 1.27-19.71) was independently associated with severe pertussis infections.⁶ Invasive pneumococcal diseases account for up to 11% of neonatal sepsis. Preterm and low birth weight infants are at increased risk of pneumococcal disease compared to term infants. Comparing to normal birth weight and term infants, Shinefield et al. reported a risk ratio of 2.6 (p=0.03) and 9.1 for invasive pneumococcal diseases for low birth weight infants and preterm infants less than 32 weeks of gestation, respectively.¹⁶ Preterm infants are also at higher risk for complications and hospitalization following rotavirus infections, compared to infants born at term.¹⁷⁻¹⁹ Among children born preterm, those with a low (<2500 g) or very low birth weight (<1500 g) present the highest risk of rotavirus hospitalizations (OR: 2.6, 95% CI: 1.6-4.1 and OR: 1.6, 95% CI 1.3

Introduction

More than 10% of infants are born prematurely and the rate of preterm births is increasing steadily worldwide.¹ Very preterm infants (<33 weeks of gestational age) represent 20% of all premature infants.² Immunocompetence in newborns depends on prenatal maturation as each additional week of gestation sees an increased response to antigens. Postnatal maturation, which begins upon exposure to environmental antigens, occurs in preterm infants at a speed comparable to that of full-term infants. Moreover, preterm infants have immunologic immaturities that may impact vaccine response particularly in very premature infants.³

*Correspondence to: Amaud Gagneur, Email: amaud.gagneur@usherbrooke.ca
Submitted: 03/03/2015; Revised: 07/01/2015; Accepted: 07/14/2015
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.104358>

Kontraindikace očkování - světová doporučení

- anafylaxe po vakcíně
- těžká porucha mozku vzniklá do 7 dnů po očkování (pertuse)
- akutní nestabilní neurologické onemocnění (pertuse)
- živé vakcíny - těžký imunodeficit

CURRENT OPINION

Drug Safety 2016; 28 (5): 743-752
0145-5714/16/0005-0743/\$34.00/0
© 2016 Adis Data Information BV. All rights reserved.

When Should Vaccination Be Contraindicated in Children?

Laura Lane,¹ Arlene Reynolds² and Mary Ramsay¹

- 1 Immunisation Department, Communicable Disease Surveillance Centre, Centre for Infections, Health Protection Agency, London, UK
- 2 Department of Health, Immunisation and Communicable Disease Team, London, UK

Abstract

No child should be denied immunisation without serious consideration given to the consequences. In the past, many contraindications to vaccination were based on theoretical concerns. These concerns often assumed an immunological mechanism for adverse reactions, whereas many such events are often due to other causes. Other contraindications were based on evidence of excess risk, but this risk was not always balanced against the higher risk of disease. Therefore, contraindications often varied between countries and over time.

In recent years, the widespread availability of less reactogenic vaccines and the common use of combined preparations have prompted a review of contraindications in many countries. Accumulated experience worldwide has allowed the list of conditions that contraindicate vaccination to be reduced. The international consensus now is that there are very few situations in which a child should not be immunised and the only true contraindication applicable to all vaccines is a history of anaphylaxis to a vaccine component or following a previous dose of the vaccine. Health professionals should feel confident in accepting national recommendations and, if in doubt, should refer children for an expert opinion, rather than deny a child protection against a serious infection.

There are very few situations in which a child should not be immunised. Although contraindications to immunisation vary according to national policy, there is a consensus that the only true contraindication applicable to all vaccines is a history of anaphylaxis to a vaccine component or following a previous dose of the vaccine (table 1).¹³⁻⁴¹ There are other situations in which vaccination is not contraindicated but in which a clinical judgement is needed before vaccination can proceed. Such precautions require an assessment of the potential benefits and risks of vaccination to the individual and may result in a temporary deferral or in offering immunisation under controlled circumstances.

Contraindications and precautions are often confused. Historically, many false contraindications

have been passed from practitioner to practitioner, resulting in children being unnecessarily denied immunisation without serious consideration of the long-term implications, both for the child and for the community. Vaccine providers often have substantial knowledge gaps about contraindications and vaccines are frequently not given because of misconceptions about what truly contraindicates a vaccine.^{16,71} As more becomes known about the safety and efficacy of each vaccine and the individual patient's reactions and responses to them, many previous recommendations about when and to whom vaccines should not be given are being reconsidered by experts and advisory groups.

The purpose of this review is to discuss the rationale for past and current contraindications, the

Allergol Immunopathol (Madr). 2018;46(1):99-104



Allergologia et
immunopathologia
Sociedad Española de Inmunología Clínica,
Alergología y Asma Pediátrica
www.elsevier.es/ajl



POINT OF VIEW

True and false contraindications to vaccines



R. Oprea^{a,1}, G. Zanoni^{a,1}, C. Caffarelli^{b,*}, P. Bottau^c, S. Caimmi^d, G. Crisafulli^e,
F. Franceschini^f, L. Liotti^g, F. Saretta^h, M. Vernichⁱ, D.G. Peroni^j

^a Department of Medicine, Immunology Unit, University Hospital of Verona, Verona, Italy

^b Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Paediatrics, University of Parma, Parma, Italy

^c Pediatric Unit, Imola Hospital, Imola, Italy

^d Allergy Unit, Department of Pediatrics, University of Pavia, Pavia, Italy

^e University of Messina, Messina, Italy

^f Pediatric Unit, Department of Pediatrics, University Hospital, Ancona, Italy

^g Pediatric Unit, Civic Hospital, Senigallia, Italy

^h Pediatric Unit, Palmanova Hospital, Palmanova, Italy

ⁱ Pediatric Unit, Bolognese Hospital, Bollate, Italy

^j Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Paediatrics UD Pediatria, University of Pisa, via Roma 67, Pisa, Italy

Received 15 January 2017; accepted 18 February 2017
Available online 8 May 2017

KEYWORDS

Vaccine;
Adverse event;
Anaphylaxis;
Child;
Contraindication;
Precaution;
Management;
Risk;
Recommendations;
Health-care

Abstract Nowadays, the awareness of risks related to infectious diseases has decreased, whereas the perception of risks related to vaccination is growing. Therefore, it may be difficult for health care providers to convince people of the importance of vaccination and adherence to the immunisation schedule.

Selected situations that might raise uncertainties about vaccine recommendations are discussed in order to help health care providers to identify real and perceived contraindications to vaccines, and cases to be referred to specialised pre-vaccination consultation due to an increased risk of adverse events to vaccines.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEICAP.

Introduction

* Corresponding author.

E-mail address: carlo.caffarelli@unipi.it (C. Caffarelli).

¹ These authors equally contributed as first authors to the review.

<https://doi.org/10.1016/j.ajl.2017.02.003>

0301-0546/© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEICAP.

TABLE 244-6 Misconceptions Concerning Vaccine Contraindications

Modified from Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, et al, editors. *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics; 2012.

- Mild acute illness with low-grade fever or mild diarrheal illness in an otherwise well child
- Current antimicrobial therapy or the convalescent phase of illness
- Reaction to previous vaccine dose that involved only soreness, redness, or swelling in the immediate vicinity of the **vaccination** site or temperature of less than 40.5° C (105° F)
- Prematurity. The appropriate age for initiating most immunization in the prematurely born infant is the usual recommended chronologic age. Vaccine doses should not be reduced for preterm infants.
- Pregnancy of mother or other household contact. Vaccine viruses in MMR vaccine are not transmitted by vaccine recipients. Although varicella vaccine and influenza vaccine viruses have been transmitted by a healthy vaccine recipient to contacts, the frequency is rare, only mild or asymptomatic infection has been reported, and use of vaccine is not contraindicated by pregnancy of either the child's mother or other household contacts.
- Recent exposure to an infectious disease
- Breast-feeding. The only vaccine virus that has been isolated from breast milk is rubella vaccine virus. No evidence indicates that breast milk from women immunized against rubella is harmful to infants.
- A history of nonspecific allergies or relatives with allergies
- Allergies to penicillin or any other antibiotic, except anaphylactic reactions to neomycin or streptomycin. These reactions occur rarely, if ever. None of the vaccines licensed in the United States contains penicillin.
- Allergies to duck meat or duck feathers. No vaccine available in the United States is produced in substrates containing duck antigens.
- Family history of convulsions in persons considered for pertussis or measles **vaccination**
- Family history of sudden infant death syndrome in children considered for DTaP **vaccination**
- Family history of an adverse event, unrelated to immunosuppression after **vaccination**
- Malnutrition

DTaP, diphtheria-tetanus-acellular pertussis; MMR, measles-mumps-rubella.

The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era

V.T. Devine et al./Vaccine 35 (2017) 1293–1298

1295

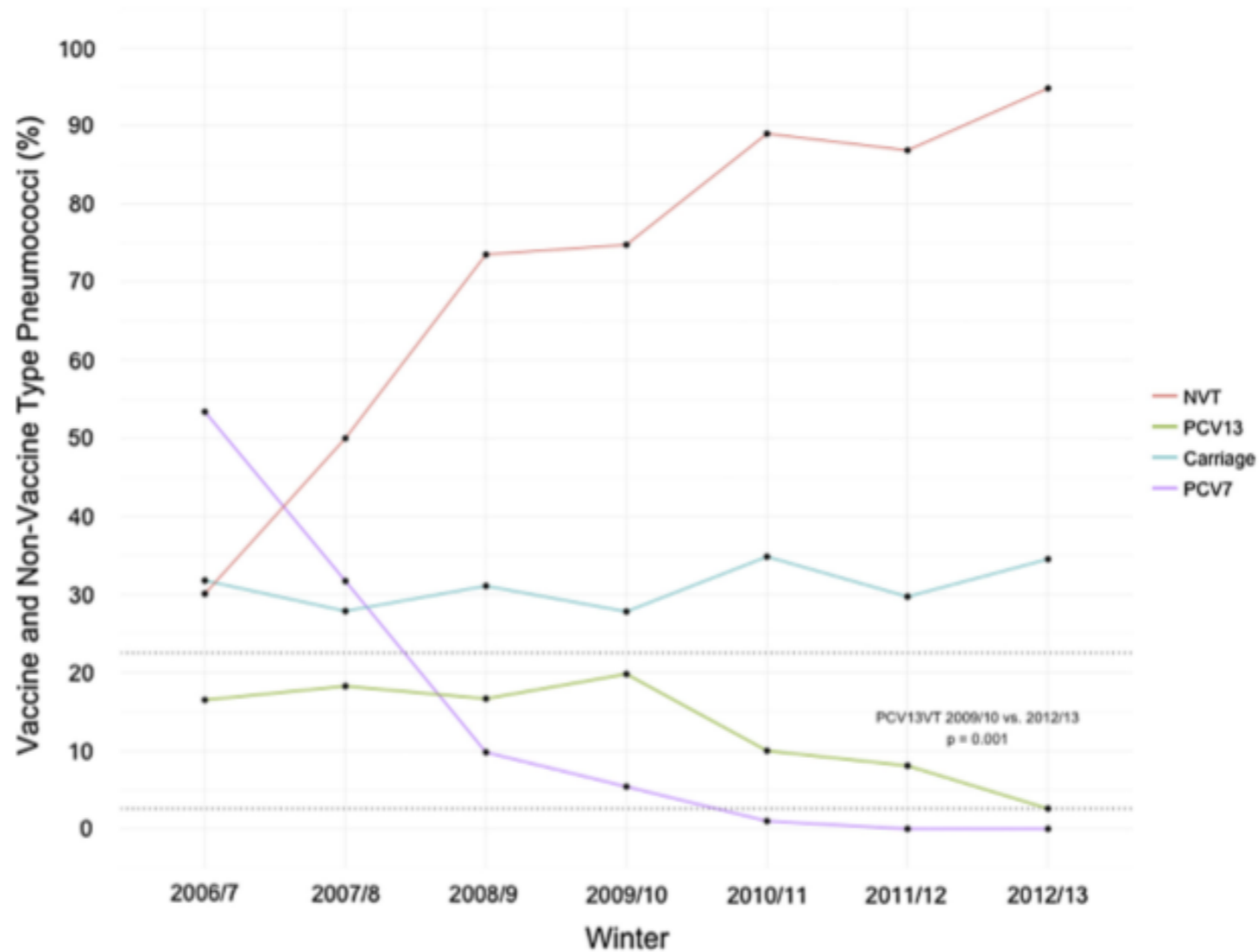


Fig. 1. Prevalence of vaccine and non-vaccine serotypes in *S. pneumoniae* carriage from 2006 to 2013. The decreasing purple line shows PCV7 VTs. PCV13-only VTs reduced significantly over the period of the study reported here (2010/11 to 2012/13), $p = 0.001$. Non-vaccine serotypes increased steadily from 30 to 94.8%. The blue line shows the overall carriage rate as the proportion of pneumococci isolated from the sampled population of that year.

Paul de Kruif: Lovci mikrobů

VIII. vydání 1939

Bylo to s počátku roku 1880 a tehdy právě neobyčejně zle řádil záškrť – záškrť, který, jak se zdá, v každých sto letech několikrát vystřídá stoupající a klesající křivku své vražedné vášně.....

Marné bylo hořekování ošetřovatelů nemocných dětí v nemocnicích, smutkem zlomených. Ozývalo se tam chrčivé kašláni, předzvěst udušení, v truchlivých řadách na úzkých postýlkách ležely bílé polštářky a na nich jako v rámečcích se rýsovaly drobné obličejky, modré, protože jakási neznámá ruka je škrtila pevným sevřením.....

Z deseti obyvatelů těchto lůžek jich bylo pět posíláno do márnice