

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Infekce vyvolané *Streptococcus pneumoniae* a jejich prevence
Michaela Bortlová

Bakalářská práce
2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michaela Bortlová**
Osobní číslo: **C12204**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Infekce vyvolané *Streptococcus pneumoniae* a jejich prevence**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Charakteristika *Streptococcus pneumoniae*.
2. Onemocnění, které pneumokoky vyvolávají včetně patogeneze.
3. Terapie pneumokokových infekcí.
4. Prevence pneumokokových infekcí - současný stav.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Marcela Pejchalová, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

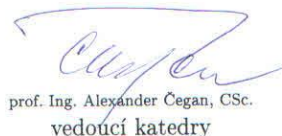
Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2015**

Termín odevzdání bakalářské práce: **7. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 14. června 2017

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva o povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1. autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 30. 6. 2017

.....

Michaela Bortlová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Marcele Pejchalové, Ph.D. za odborné vedení, čas a trpělivost. Dále bych chtěla poděkovat RNDr. Petře Mosio, Ph.D za pomoc a rady.

Velké poděkování náleží mé rodině a přátelům za podporu, trpělivost a povzbuzování po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zaměřuje na infekce vyvolané bakterií *Streptococcus pneumoniae* a jejich prevencí. Součástí je také charakteristika tohoto bakteriálního druhu, epidemiologie, typická onemocnění, jejich diagnostika a léčba. Práce obsahuje i aktuální statistická data.

KLÍČOVÁ SLOVA

Streptococcus pneumoniae, pneumokoková onemocnění, epidemiologie, prevence, vakcinace

TITTLE

Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and their prevention

ANNOTATION

This Bachelor's thesis is focused on types of infection caused by *Streptococcus pneumoniae* and measures taken for their prevention. Additionally, it includes characterization of the bacterial species, epidemiology, typical diseases and their diagnosis, as well as, methods of treatment. Thesis also contains current statistical data.

KEYWORDS

Streptococcus pneumoniae, pneumococcal diseases, epidemiology, prevention, vaccination

OBSAH

Seznam zkratek	9
Seznam obrázků	10
Seznam tabulek	11
Seznam grafů	11
Úvod	12
1 Charakteristika <i>Streptococcus pneumoniae</i>	13
1.1 Historie	13
1.2 Taxonomie	13
1.3 Morfologie buněk	14
1.4 Morfologie kolonií	15
1.5 Antigenní struktura a faktory virulence	15
1.5.1 Antigenní struktura	15
1.5.2 Faktory virulence	16
2 Epidemiologie	19
2.1 Zdroj, způsob a přenos nákazy	19
2.2 Rizikové faktory a predispozice	19
2.3 Statistická data pro Českou republiku	20
2.3.1 Invazivní pneumokoková onemocnění v ČR	20
2.3.2 Zastoupení sérotypů <i>S. pneumoniae</i> v ČR	22
2.4 Sérotypová distribuce pro střední a východní Evropu včetně ČR	23
3 Pneumokoková onemocnění	24
3.1 Neinvazivní onemocnění	24
3.1.1 Pneumonie	24
3.1.2 Sinusitis	25
3.1.3 Akutní otitis media	26
3.2 Invazivní onemocnění	26
3.2.1 Meningitis	26
3.2.2 Sepse	27
4 Diagnostika	28
4.1 Kultivační metody	28
4.1.1 Katalázový test	29
4.1.2 Optochinový test	29
4.1.3 Test rozpustnosti ve žluči	30
4.2 Sérotypizační metody	31

4.2.1	Quellung reakce	31
4.2.2	Latexová aglutinace	32
4.3	PCR metody.....	33
4.4	Detekce na základě antigenu.....	33
5	Terapie	34
5.1	Kauzální terapie	34
5.2	Symptomatická terapie	34
5.2.1	Symptomatická terapie pneumonie	34
5.2.2	Symptomatická terapie sinusitidy	34
5.2.3	Symptomatická terapie akutní otitis media	35
5.2.4	Symptomatická terapie meningitidy	35
5.2.5	Symptomatická terapie sepse.....	35
6	Prevence	36
6.1	Vakcinace	36
6.1.1	Historie vakcinace	36
6.1.2	Polysacharidové vakcíny	37
6.1.3	Konjugované vakcíny.....	38
6.1.4	Kontraindikace vakcinace.....	39
6.1.5	Možné nežádoucí účinky.....	40
	Závěr.....	41
	Seznam literatury	42

SEZNAM ZKRATEK

<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
CRP	C reaktivní protein
PspA	Povrchový protein A
PspC	Povrchový protein C
IgA	Imunoglobulin třídy A
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NRL	Národní referenční laboratoř
EPIDAT	Informační systém infekční nemoci
CEM	Centrum mikrobiologie a epidemiologie
SZÚ	Státní zdravotní ústav
ECDC TESS	European Centre for Disease Prevention and Control – The European Surveillance System
PCR	Polymerázová řetězová reakce
WHO	Světová zdravotnická organizace
mPCR	Multiplexová polymerázová řetězová reakce
CAP	Komunitní pneumonie
PPSV23	23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
PCV7	7-valentní pneumokoková vakcína
PCV10	10-valentní pneumokoková vakcína
PCV13	13-valentní pneumokoková vakcína
CRM ₁₉₇	Difterický anatoxin

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Gramovo barvení <i>S. pneumoniae</i> – nátěr sputa od pacienta s pneumonií (Zvětšení 1000x).....	14
Obrázek 2 Kolonie <i>S. pneumoniae</i> na krevním agaru	15
Obrázek 3 Schématické znázornění faktorů virulence <i>S. pneumoniae</i>	18
Obrázek 4 Rentgenový snímek hrudníku pacienta s levostrannou lobární pneumonií vyvolanou <i>S. pneumoniae</i>	25
Obrázek 5 Schématické znázornění postupu identifikace <i>S. pneumoniae</i>	28
Obrázek 6 Pozitivní a negativní výsledek katalázového testu.....	29
Obrázek 7 Pozitivní a negativní výsledek testu citlivosti na optochin.....	30
Obrázek 8 Pozitivní a negativní výsledek rozpustnosti ve žluči.....	31
Obrázek 9 Pozitivní a negativní výsledek Quellung reakce	32
Obrázek 10 Pozitivní a negativní výsledek latexové aglutinace.....	33

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Taxonomie <i>Streptococcus pneumoniae</i>	14
Tabulka 2 Incidence IPO v ČR na 100 000 obyvatel v letech 1997 – 2016.....	21
Tabulka 3 Invazivní pneumokoková onemocnění v ČR, 2016 – surveillance data.....	22
Tabulka 4 Incidence IPO na 100 000 obyvatel v různých věkových skupinách	23

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Zastoupení sérotypů IPO dle výskytu v ČR – surveillance data.....	22
--	----

ÚVOD

Streptococcus pneumoniae neboli pneumokok je jedním z nejvýznamnějších lidských patogenů dětí i dospělých. Běžně kolonizuje v horních dýchacích cestách a může vyvolat širokou škálu onemocnění.

Pneumokoková onemocnění jsou v současné době celosvětovým zdravotnickým problémem. Klinické spektrum onemocnění je vcelku rozsáhlé, a to od akutní otitis media přes pneumonii až k invazivním onemocněním, kam patří meningitida a sepse. Tato onemocnění obvykle postihují osoby velmi nízkého nebo naopak vysokého věku a osoby s imunologickým postižením.

Účinnou prevencí proti závažnějším pneumokokovým onemocněním je vakcinace. Vakcinací můžeme předejít onemocněním, která jsou způsobena sérotypy obsaženými ve vakcíně, ale také snížit riziko nazofaryngeální kolonizace.

V současné době je na trhu několik typů pneumokokových vakcín, přičemž rozeznáváme dva základní druhy. Jedná se o vakcínu polysacharidovou a konjugovanou, které se dle počtu obsažených pneumokokových sérotypů dělí do dalších skupin.

Součástí ochranných opatření je i celorepublikový program zabývající se surveillance invazivních pneumokokových onemocnění, který byl založen v roce 2008.

1 CHARAKTERISTIKA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

1.1 Historie

V roce 1881 popsali dva mikrobiologové, kterými byli George M. Sternberg ve Spojených státech amerických a Louis Pasteur ve Francii, nové kokovité bakterie lancetovitého tvaru. Přesto, že je oba získali z lidských slin, učinili objev nezávisle na sobě. Sliny aplikovali do králíků – Pasteur použil sliny dětí, které zemřely na vzteklinu, zatímco Sternberg použil své vlastní. Oba vědci poté získali bakterie z králičí krve. [1]

Ty samé bakterie byly v literatuře zmíněny již dříve, ale pouze Sternberg s Pasteurem demonstrovali potenciální patogenitu těchto mikroorganismů na zvířatech. Vzhledem k tomu, že prováděli objev odděleně, používaly pro jednu a tu samou bakterii jiný název. Pasteur ji nazýval *Microbe septicemique du salive* a Sternberg *Micrococcus pasteuri*. V roce 1886 zavedl Fraenkel označení *Pneumococcus* kvůli tendencím vyvolat plicní onemocnění. V roce 1920 byla tato kokovitá bakterie uspořádaná v párech přejmenována na *Diplococcus pneumoniae*. Toto označení bylo poprvé použito Weichselbaumem v roce 1886 ve zprávě u onemocnění, které bylo později nazváno jako krupózní pneumonie. [1]

V roce 1974 dostal pneumokok své současné jméno *Streptococcus pneumoniae*, a to primárně na základě jeho charakteristického růstu v tekutém médiu, kde tvoří řetízky. [1]

Kauzální role tohoto patogenu byla objasněna již na počátku 80. let 19. století, kdy byl tento organismus označen za původce lobární pneumonie. Později v té samé dekádě byl demonstrován jako příčina meningitidy a zánětu středního ucha. [1]

1.2 Taxonomie

Taxonomie je věda zabývající se klasifikací, identifikací a nomenklaturou. Pro účely klasifikace jsou organismy obvykle organizovány do poddruhů, druhů, rodů, rodin a vyšších řádů. Jelikož se bakterie reprodukuje jiným způsobem než eukaryotické organismy, je i jejich klasifikace odlišná a jsou pro ni využita další kritéria. Bakterie jsou klasifikovány a identifikovány tak, aby bylo možné odlišit jednotlivé organismy a aby byly současně seskupeny dle konkrétních kritérií pro potřeby mikrobiologů či jiných vědců. Taxonomie *S. pneumoniae* je uvedena v tabulce 1. [2]

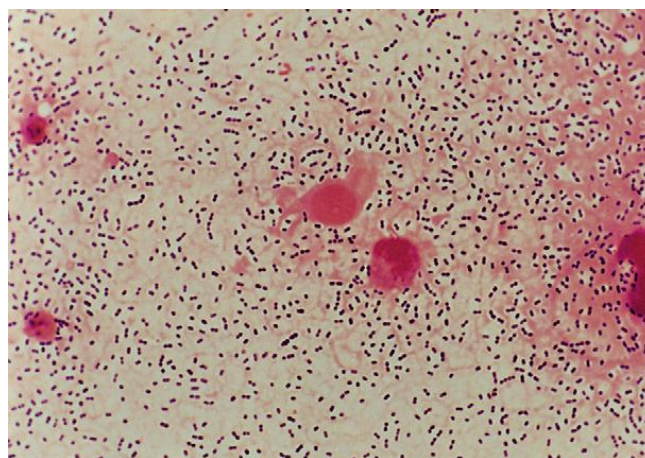
Tabulka 1 Taxonomie *Streptococcus pneumoniae*

Převzato z: [3]

Doména (<i>Superregnum</i>)	<i>Bacteria</i>
Kmen (<i>Phylum</i>)	<i>Firmicutes</i>
Třída (<i>Classis</i>)	<i>Bacilli</i>
Řád (<i>Ordo</i>)	<i>Bacillales</i>
Čeleď (<i>Familia</i>)	<i>Lactobacillales</i>
Rod (<i>Genus</i>)	<i>Streptococcus</i>
Druh (<i>Species</i>)	<i>S. pneumoniae</i>

1.3 Morfologie buněk

Pneumokoky jsou grampozitivní opouzdřené oválné koky. Ve vzorcích obsahujících mladé kultury se vyskytují ve dvojicích (odtud diplokoky) a mají zašpičatělý (lancetovitý) tvar. Ve sputu nebo hnisu obarveném dle Grama pozorujeme koky uspořádané jednotlivě či v krátkých řetězcích (obrázek 1). Starší organismy se stávají gramnegativními a spontánně lyzují. [4, 5]

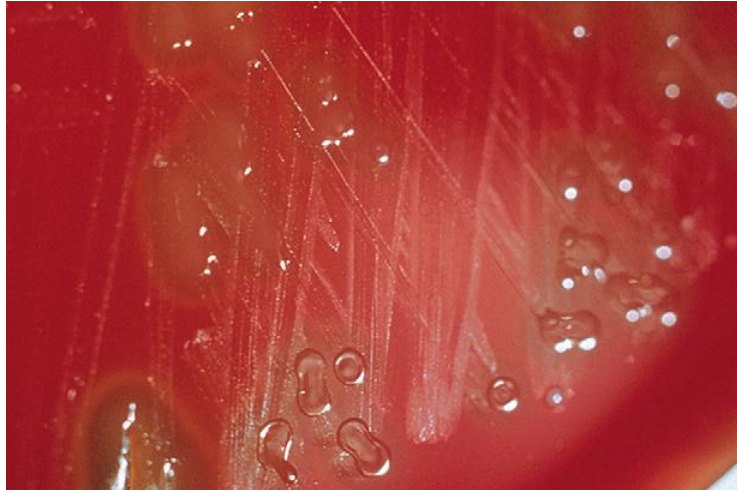


Obrázek 1 Gramovo barvení *S. pneumoniae* – nátěr sputa od pacienta s pneumonií (Zvětšení 1000x)

Převzato z: [6]

1.4 Morfologie kolonií

Pneumokoky tvoří malé kulaté kolonie. Nejprve jsou vypouklé, později mají propadlý střed a vyvýšené okraje. Z důvodu produkce kapsulárního polysacharidu mohou být lesklé. Na krevním agaru pozorujeme α -hemolýzu. [5]



Obrázek 2 Kolonie *S. pneumoniae* na krevním agaru

Převzato z: [6]

1.5 Antigenní struktura a faktory virulence

1.5.1 Antigenní struktura

Nejvýznamnějším antigenem pneumokoků je pouzderný polysacharid. [4] Je používán pro sérologickou klasifikaci *S. pneumoniae* a na jeho základě je v současné době rozpoznáváno 94 různých sérotypů. [7] Další antigeny se nachází v buněčné stěně a jejich složkách. [6] Buněčná stěna je složena z peptidoglykanu, kyseliny teichoové a proteinů. Kyselina teichoová je v buněčné stěně přítomna ve dvou typech – jako C polysacharid nebo jako Forssmanův neboli F antigen. [6]

C polysacharid je přítomný na povrchu buněčné stěny. Jedná se o exponovanou část kyseliny teichoové, která je spojena s vrstvou peptidoglykenu a prochází pouzdrem. Je to druhově specifický antigen, který je schopný precipitovat s C reaktivním proteinem (CRP). [6]

F antigen je druhým typem kyseliny teichoové. Je kovalentně vázán s lipidy v cytoplazmatické membráně. Zprostředkovává vazbu pneumokoků na povrch hostitelské buňky. [6]

Peptidoglykan zajišťuje pevnost buněčné stěny a aktivuje alternativní cestu komplementu. [6]

1.5.2 Faktory virulence

Pneumokok je významným lidským patogenem, který běžně kolonizuje v nosohltanu a může způsobit závažná onemocnění. Produkuje velké množství virulentních faktorů, které jsou klíčové jak pro patogenezi onemocnění, tak i pro vývoj pneumokokových vakcín. [8]

1.5.2.1 Pouzdro

Polysacharidové pouzdro je nejvýznamnějším faktorem virulence. Acidita a hydrofilní povaha pouzdra brání fagocytóze makrofágy. [6] Kmeny tvořící pouzdro jsou vysoce virulentní, oproti tomu kmeny bez pouzdra jsou zcela avirulentní. [4] Přítomnost pouzdra zamezuje interakci Fc fragmentů navázaných imunoglobulinů a C3b částí komplementu s efektorovými buňkami, čímž brání fagocytóze. Zároveň může pouzdro omezit autolýzu a průnik antibiotik. [8]

1.5.2.2 Povrchový protein A

Povrchový protein A (PspA) interferuje s komplementem hostitelského organismu a váže se na laktoferin. Laktoferin má důležitou roli v systému vrozené imunity. [8] PspA redukuje komplementem zprostředkovanou clearance a fagocytózu pneumokoků. [9]

1.5.2.3 Povrchový protein C

Povrchový protein C (PspC) je multifunkčním virulentním faktorem. Jeho vliv na virulenci se liší v rámci jednotlivých kmenů *S. pneumoniae*. Působí jako adhezin, váže se na imunoglobulinové receptory a na regulační protein komplementu, čímž jej inhibuje. [8]

1.5.2.4 Autolyzin

Autolyzin je amidáza, která společně s enzymem glykosidázou působí během buněčného dělení a na konci logaritmické fáze růstu vyvolá autolýzu způsobenou rozštěpením buněčné stěny. [4, 6]

1.5.2.5 IgA proteáza

IgA proteáza je enzym, který narušuje clearance bakterií zprostředkovanou IgA a tím zvyšuje schopnost bakterií kolonizovat sliznici horních cest dýchacích. [6]

1.5.2.6 Pneumolysin

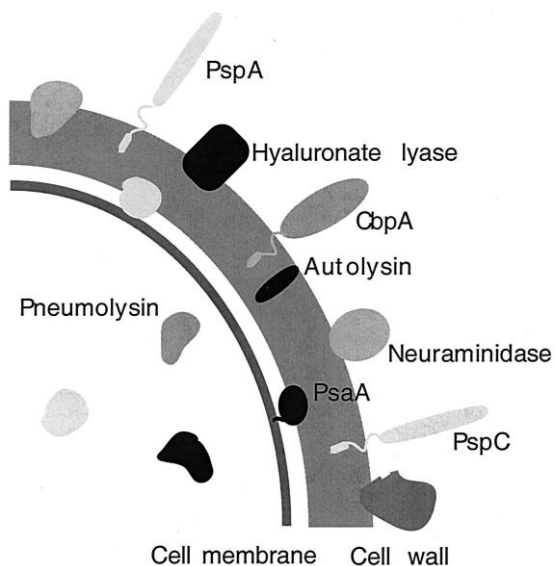
Pneumolysin je enzym spadající do skupiny hemolysinů. Je produkován především v pozdní fázi růstu kolonií. Váže se na cholesterol v buněčné membráně a oligomerací způsobuje tvorbu pórů. Zároveň může aktivovat komplement nezávisle na přítomnosti imunoglobulinů a tím zesilovat zánětlivou aktivitu, interakci a migraci buněk v místě infekce. [8]

1.5.2.7 Hyaluronidáza

Hyaluronidáza je enzym produkováný téměř všemi pneumokokovými izoláty. Jejím účelem je degradace molekuly kyseliny hyaluronové v pojivové tkáni a extracelulární matrix. Rozštěpení kyseliny hyaluronové způsobí rozrušení vazivové tkáně a tím je umožněn průnik a šíření bakterií. [8]

1.5.2.8 Neuraminidáza

Neuraminidáza odštěpuje kyselinu N-acetylneuraminovou z glykolipidů, lipoproteinů a oligosacharidů na povrch buněk, čímž buď přímo poškozuje hostitelské buňky, nebo odhaluje jejich vazebná místa pro patogen. Odštěpení této kyseliny poté napomáhá šíření bakterií. V plicní tkáni navíc hyaluronidáza složitě interaguje s prozánětlivými cytokiny a chemokiny imunitního systému, čímž potencuje vznik zánětlivého infiltrátu. [8]



Obrázek 3 Schématické znázornění faktorů virulence *S. pneumoniae*

Převzato z: [9]

1.5.2.1 Fimbrie

Fimbrie jsou považovány za faktor virulence zejména proto, že zprostředkovávají adhezi pneumokoků k epiteliálním buňkám. Také stimulují produkci prozánětlivých cytokinů imunitními buňkami hostitele a tím potencují zánětlivou odpověď a infiltraci tkáně. Fimbrie se vyskytují pouze u některých sérotypů *S. pneumoniae*, jiné sérotypy však nesou i více typů fimbrií. [8]

2 EPIDEMIOLOGIE

S. pneumoniae je obligátním lidským parazitem a můžeme jej nalézt i v nosohltanu mnoha zdravých jedinců. Je mimořádně citlivý na vnější podmínky prostředí. Pneumokokové infekce mohou být jak exogenní, tak endogenní. U exogenních infekcí pochází patogen z vnějšího prostředí, u endogenních infekcí je patogen rozšířen v rámci hostitelského organismu. [10]

S. pneumoniae je rozšířen po celém světě a je hlavní příčinou bakteriální komunitní pneumonie. Sérotypy 6, 14, 18, 19 a 23 jsou obvykle spojeny s infekcemi u dětí, zatímco sérotypy 1, 3, 4, 7, 8 a 12 převažují u dospělých jedinců. Sérotypy 6, 14, 18 a 23 způsobují 60-80 % infekcí dolních cest dýchacích. [6]

Pneumokokové infekce jsou příčinou více úmrtí, než která způsobí jakákoliv jiná choroba, proti které je možná vakcinace. [6]

Stejně jako u jiných infekčních onemocnění je i u infekcí vyvolaných *S. pneumoniae* nutné monitorování epidemiologické situace neboli surveillance. Surveillance je důležitá pro obeznámení s lokální epidemiologickou situací, sérotypovou distribucí a rezistencí vůči antibiotikům. [1]

2.1 Zdroj, způsob a přenos nákazy

Pneumokoky jsou běžnou mikroflórou hrdla a nosohltanu. Kolonizace nosohltanu se vyskytuje u 5-75 % běžné populace. Kolonizace je častější u dětí a nastává kolem 6. měsíce věku. Jak již bylo zmíněno, pneumokoky jsou obligátním parazitem, což znamená, že infekci vyvolají pouze za určitých podmínek a predispozic. [6]

Infekce *S. pneumoniae* se vyskytuje pouze u lidí, nikoliv u zvířat, a proto je zdrojem infekce pouze člověk. Konkrétním zdrojem jsou sekrety z dýchacích cest a nosohltanu. Horizontální přenos infekce vyžaduje těsný kontakt osob a dojde k němu při vdechnutí kapének sekretu z nosohltanu či dýchacích cest nemocného člověka či zdravého přenašeče. [6]

2.2 Rizikové faktory a predispozice

Mezi rizikové faktory a predispozice patří:

- Předchozí virové a jiné infekce dýchacích cest, které způsobují poškození epiteliálních buněk
- Abnormální nahromadění hlenu (například při alergiích), který chrání pneumokoky před fagocytózou
- Bronchiální obstrukce a poškození dýchacích cest
- Konzumace alkoholu nebo drogová intoxikace, při které dojde k potlačení fagocytární aktivity, snížení reflexu kašle a je možná aspirace cizího tělesa
- Abnormality krevního oběhu jako je například plicní kongesce či srdeční selhání
- Podvýživa, srpkovitá anémie, onemocnění ledvin či sleziny [5]
- Nízký nebo naopak vysoký věk jedince – více náchylné jsou děti mezi 6 měsíci a 4 lety věku a dospělí starší 60 let [6]

2.3 Statistická data pro Českou republiku

V lednu 2008 byl v České republice zahájen celorepublikový program pro surveillance IPO (invazivní pneumokoková onemocnění) podložený Metodickým návodem, kterým je Systém epidemiologické bdělosti pro invazivní pneumokoková onemocnění a Vyhláškou MZ ČR č. 275/2010. [12] Tento program spojuje data EPIDATu a Národní referenční laboratoře (NRL) a výsledky tohoto programu jsou každý rok publikovány ve Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie (Zprávy CEM) vydávaných Státním zdravotním ústavem (SZÚ). [13, 14] Výsledky jsou také každý rok v květnu zasílány do ECDC TESS (European Centre for Disease Prevention and Control – The European Surveillance System). [15]

2.3.1 Invazivní pneumokoková onemocnění v ČR

V roce 2016 bylo v České republice zařazeno do surveillance databáze celkem 323 případů IPO, z čehož vyplývá celková nemocnost 3,1/100 000 obyvatel. Tato hodnota je nejnižší za posledních devět let - od roku 2008. Pokles byl zřejmý ve všech věkových skupinách, přičemž k nejvýraznějšímu úbytku došlo u dětí mladších 1 roku. Stejná hodnota nemocnosti jako v roce 2016 byla i v letech 2000 a 2004 a kromě roku 2002 a 2007, kdy nemocnost poklesla, byla v tomto časovém období nemocnost mírně vyšší. Nejvyšší hodnoty dosáhla v roce 2003, kdy byla 4,3/100 000 obyvatel. Podíl onemocnění pneumokokovou

meningitidou klesl od roku 2006 na nejnižší hodnotu, a to na 0,5/100 000 obyvatel (tabulka 2). [15]

Tabulka 2 Incidence IPO v ČR na 100 000 obyvatel v letech 1997–2016

Převzato z: [15]

Incidence invazivních pneumokokových onemocnění s vyčleněnou pneumokokovou meningitidou. Obsahuje data z EPIDAT, Národní referenční laboratoře a Surveillance systému.

Rok	EPIDAT		Data NRL		Surveillance	
	PM	IPO	PM	IPO	PM	IPO
1997	0,6	-	-	-	-	-
1998	0,4	-	-	-	-	-
1999	0,4	-	-	-	-	-
2000	0,6	-	1,6	3,1	-	-
2001	0,6	-	1,2	3,9	-	-
2002	0,6	-	0,8	2,3	-	-
2003	0,6	-	1,2	4,3	-	-
2004	0,5	-	0,6	3,1	-	-
2005	0,5	-	0,9	3,6	-	-
2006	0,6	-	1,0	3,4	-	-
2007					0,9	2,9
2008					0,9	3,3
2009					0,9	3,4
2010					0,8	3,3
2011					0,9	3,7
2012					0,7	3,2
2013					0,9	4,0
2014					0,6	3,2
2015					0,7	3,9
2016					0,5	3,1

Nejvíce náchylnou skupinou k IPO jsou lidé starší 65 let, což potvrzují i absolutní hodnoty počtu onemocnění z roku 2016. Z celkového počtu 323 IPO bylo v této věkové skupině 163 případů. Druhou nejčastěji napadenou skupinou jsou lidé ve věkovém rozmezí 40-64 let s počtem 114 případů IPO a třetí nejvyšší hodnotu nesla věková skupina 20-39 let s 21 případy. U dětí bylo nejvíce IPO zaznamenáno ve věku 1-4 roky, a to 12 případů. Je také zřejmé, že z naočkovaných pacientů všech věkových skupin onemocněla IPO pouze malá část (tabulka 3). [15]

V roce 2016 naopak vzrostla oproti předchozím čtyřem letem celková smrtnost na hodnotu 20,4 %, oproti průměrné hodnotě 16,5 % za roky 2012-2015. [14, 15, 16, 17, 18, 19]

Tabulka 3 Invazivní pneumokoková onemocnění v ČR, 2016 – surveillance data

Převzato z: [15]

Tabulka obsahuje incidenci invazivních pneumokokových onemocnění včetně roční absolutní hodnoty, věku nemocných, počtu očkováných osob v dané věkové skupině, absolutní hodnoty úmrtí a smrtnosti.

	Počet onemocnění	Počet očkováných IPO	Nemocnost/ 100 000	Počet úmrtí	Smrtnost %
0-11m	1	0	0,9	0	0
1-4 r	12	5	2,7	0	0
5-9 r	7	3	1,2	0	0
10-14 r	2	0	0,4	0	0
15-19 r	3	0	0,7	0	0
20-39 r	21	0	0,7	6	(28,6)
40-64 r	114	3	3,1	20	17,5
65+ r	163	6	8,4	40	24,5
Celkem	323	17	3,1	66	20,4

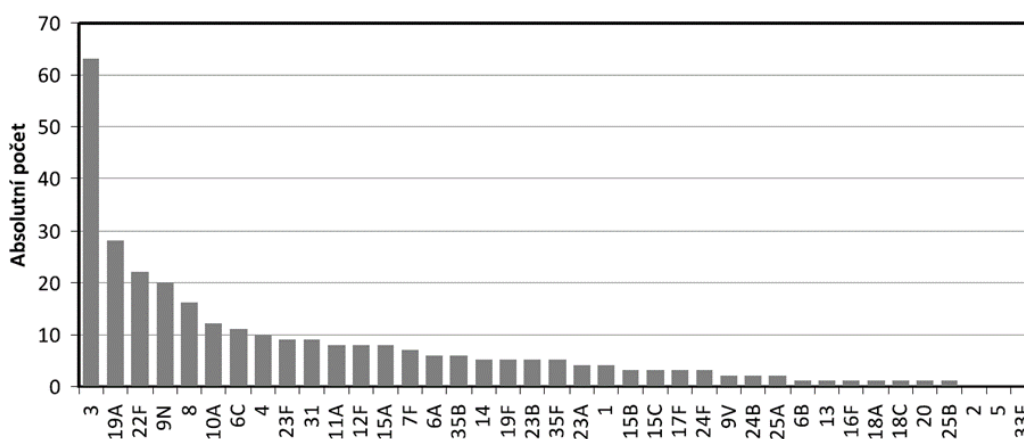
2.3.2 Zastoupení sérotypů *S. pneumoniae* v ČR

V roce 2016 byly nejčastěji zastoupeny sérotypy 3 a 19A, zatímco sérotypy 2, 5 a 33F nebyly zastoupeny vůbec (graf 1). Sérotyp 3 byl současně nejčastějším u dětí mladších 5 let. [15]

Graf 1 Zastoupení sérotypů IPO dle výskytu v ČR – surveillance data

Převzato z: [15]

Graf zobrazuje nejčastěji zastoupené sérotypy *S. pneumoniae* způsobující invazivní pneumokoková onemocnění v roce 2016.



2.4 Sérotypová distribuce pro střední a východní Evropu včetně ČR

V oblasti střední a východní Evropy existuje národní surveillance systém pro pneumokoková onemocnění v České republice, Slovenské republice, Chorvatsku, Polsku, Maďarsku a Rumunsku. Statistická data z těchto programů byla prezentována v roce 2014 na Pneumo Surveillance Summitu v Istanbulu. [11]

Nejvyšší incidence IPO je pozorována u dětí mladších 2 let a seniorů. Incidence IPO pro vybrané země v různých věkových skupinách je uvedena v tabulce 2. [11]

Tabulka 4 Incidence IPO na 100 000 obyvatel v různých věkových skupinách

Převzato z: [11]

Incidence invazivních pneumokokových onemocnění v České republice, Slovenské republice a Polsku v různých věkových skupinách.

Country	Year	Age group (years)						
		<1	1–4	3–5	6–17	≥20	50–64	≥65
Czech Republic	2012 ⁶⁵	1.8	2.7	–	2.2 (5–9 years), 1.3 (10–14 years), 0.7 (15–19 years)	1.3 (20–39 years)	3.3 (40–64 years)	8.1
	2013 ⁶⁶	9.2	3.8	–	2.5 (5–9 years), 0.9 (10–14 years), 1.2 (15–19 years)	1.3 (20–39 years)	4.3 (40–64 years)	10.2
Poland ⁵⁸	2011	4.64	2.80	2.42	0.77 (5–9 years), 0.42 (10–14 years), 0.22 (15–19 years)	0.29 (20–39 years)	1.34	1.89
	2012	3.17	3.11	3.12	0.91 (5–9 years), 0.27 (10–14 years), 0.09 (15–19 years)	0.23 (20–39 years)	1.18	2.45
	2013	5.01	2.43	1.5	1.02 (5–9 years), 0.59 (10–14 years), 0.18 (15–19 years)	0.45 (20–39 years)	1.57	3.33
Slovakia ⁶⁸	2011	6.65	0.44	–	–	–	–	1.98
	2012	7.25	3.5	–	–	–	–	1.73
	2013	10.64	2.12	–	–	–	–	3.37

Většinu případů předchází asymptomatická nazofaryngeální kolonizace, která je velmi častá zejména u malých dětí. V současné době je identifikováno více než 90 sérotypů *S. pneumoniae*. Sérotypová distribuce se liší v rámci geografických oblastí i různých věkových skupin a může být ovlivněna očkovacími programy, užíváním antibiotik, socioekonomickými podmínkami a věkem populace. [11]

V roce 2011 byly v Evropě nejčastěji izolované sérotypy 7F, 19A, 3, 1, 22F, 6C a 4. U dětí mladších 1 roku byly nejčastěji se vyskytujícími sérotypy 19A a 7F a u dětí ve věku 1–4 roky 19A a 1. Antibiotická rezistence má stále se zvyšující trend a ovlivňuje úspěšnost léčby pneumokokových onemocnění. Globálně se nejvyšší míra rezistence vyskytuje u sérotypů 6A, 6B, 9V, 14, 15A, 19A, 19F a 23F. [11]

3 PNEUMOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Pneumokoková onemocnění lze rozdělit do dvou základních skupin, a to na neinvazivní a IPO. Dle mezinárodní definice musí být pro stanovení diagnózy IPO izolovány pneumokoky z běžně sterilního místa těla kultivací nebo musí být detekovány jejich povrchové antigeny. [20]

3.1 Neinvazivní onemocnění

Neinvazivní onemocnění bývají oproti IPO méně závažná. Vyskytují se mimo hlavní orgány nebo krev. Dochází k nim při rozšíření pneumokoků z nosohltanu do horních a dolních dýchacích cest. [21] Patří mezi ně otitidy, sinusitidy, a pneumonie. [22]

3.1.1 Pneumonie

K rozvoji tohoto onemocnění dochází, namnoží-li se pneumokoky v alveolárních prostorech. Aspirované bakterie v edémové tekutině bohaté na živiny rychle rostou, dochází k přetížení kapilár, ze kterých unikají erythrocyty, ty se poté hromadí v alveolech a jsou následovány neutrofily a alveolárními makrofágy. Řešením je vývoj specifických protilátek proti kapsulárním polysacharidům, které usnadní fagocytózu mikroorganismu a jeho usmrcení. [7]

Klinické příznaky nastupují rychle a zahrnují zimnici, třesavku a přetrvávající horečku v rozmezí 39-41 °C. Pacienti obvykle mívají 1-3 dny před vypuknutím onemocnění příznaky podobné virové infekci dýchacích cest. Většina pacientů trpí kašlem s produkcí sputa s příměsí krve a bolestmi na hrudi. Jelikož je onemocnění spojené s aspirací patogenu, je obvykle lokalizováno ve spodních lalocích plic. Odtud pochází název lobární pneumonie. U dětí a seniorů se častěji vykytuje bronchopneumonie. [7]

Po zavedení vhodné antimikrobiální léčby dochází k rychlému zotavení pacienta. Ke kompletnímu vymizení zánětlivého infiltrátu na rentgenovém snímku dochází po 2-3 týdnech. [7]

Celková mortalita je okolo 5 %, avšak pravděpodobnost úmrtí je ovlivněna sérotypem pneumokoka, věkem a zdravotním stavem pacienta. Míra mortality je výrazně vyšší u pacientů s onemocněním způsobeným pneumokokovým sérotypem 3, u seniorů a pacientů s bakteriemií. Těžší průběh onemocnění může být taktéž u osob se splenickou dysfunkcí či po

splenektomií, jelikož je snížena clearance bakterií z krve a současně je defektní tvorba primárních protilátek. U těchto pacientů může mít onemocnění fulminantní průběh s vysokou mortalitou. [7]

U pneumokokových pneumonií běžně nedochází k tvorbě abscesů. Výjimkou jsou pneumonie způsobené některými konkrétními sérotypy (například sérotyp 3). Pleurální výpotek je pozorován přibližně u 25 % pacientů, zatímco empyém (purulentní efúze) je pouze vzácnou komplikací. [7]



Obrázek 4 Rentgenový snímek hrudníku pacienta s levostrannou lobární pneumonií vyvolanou *S. pneumoniae*

Převzato z: [23]

3.1.2 Sinusitis

S. pneumoniae je běžným původcem sinusitis neboli zánětu vedlejších dutin nosních. Tomuto onemocnění obvykle předchází virová infekce horních cest dýchacích, po které leukocyty infiltrují sinusy a dochází k jejich obstrukci. Sinusitida může postihnout osoby všech věkových kategorií. [7]

Projevy sinusitidy se mohou lišit v závislosti na věku pacienta a stupni vývoje sinusů. U dětí mladších 5 let je infekce obvykle omezena na etmoidální a maxilární dutiny. Mezi příznaky patří bolest hlavy zhoršující se v předklonu, bolest zubů horní čelisti, hnisavý výtok z nosu, ztížená nosní průchodnost, porucha čichu, huhňavost, kašel, celková únava, zvýšená

teplota a malátnost. Prognóza onemocnění je příznivá, ve většině případů dochází k úplnému zotavení bez trvalých následků. [24, 25, 26]

3.1.3 Akutní otitis media

Akutní otitis media (mezotitidě) neboli zánětu středního ucha předchází stejně jako u sinusitis virové infekce horních cest dýchacích. Opět dochází k leukocytární infiltraci a obstrukci středoušního kanálu. Toto onemocnění je obvyklé zejména u dětí v předškolním věku. [7]

Projevem onemocnění je horečka a stupňující se bolest ucha. Současně bývají přítomny příznaky virové infekce. U novorozenců převažují celkové příznaky, mezi které patří neklid a nechutenství až zvracení a meningismus. [27]

Pokud není mezotitida řádně doléčena, může dojít ke komplikacím či přechodu v chronickou formu onemocnění. [27]

3.2 Invazivní onemocnění

3.2.1 Meningitis

Meningitis neboli meningitida je zánět meningů kryjících mozek a míchu. [20] Vzniká sekundárně po rozšíření pneumokoků do centrálního nervového systému. Předchází jí bakteriémie, infekce paranasálních dutin či středního ucha, ale mohou to být také úrazy hlavy, při kterých dojde k propojení subarachnoidálního prostoru a nazofaryngu. [7]

Po vstupu bakterií do mozkomíšního moku dochází k jejich rychlému množení. Vlivem virulentních faktorů dochází k uvolňování cytokinů hostitelskými buňkami, ke stimulaci zánětlivé reakce, vaskulární permeability a infiltrace leukocytů. [20]

Příznaky meningitidy u mladších dětí jsou většinou nespecifické. Bývá přítomna horečka, podrážděnost, nechutenství až zvracení. S postupujícím onemocněním se objevují fokální neurologické příznaky, záchvaty a ztráta vědomí. U starších dětí bývají přítomny klasické meningeální znaky jako ztuhlost šíje, horečka a bolest hlavy. [20]

Základní diagnostickou metodou je lumbální punkce a následné mikrobiologické vyšetření mozkomíšního moku. Lumbální punkce však může být kontraindikována například v případech vysokého nitrolebního tlaku. U těchto pacientů se nasazuje léčba neprodleně po potřebných odběrech krve, ze které je onemocnění diagnostikováno. [20]

V současné době je *S. pneumoniae* hlavním původcem meningitidy u dětí i dospělých. Mortalita a závažná neurologická poškození jsou 4-20x častější u pneumokokové meningitidy než je tomu u meningitidy způsobené jiným mikroorganismem. [7] Porucha kognitivních a motorických funkcí se po ukončení léčby vyskytuje u 25 % pacientů, kteří onemocnění přežijí a přibližně 32 % pacientů ztratí sluch. [20]

3.2.2 Seps

Seps je systémové onemocnění způsobené přítomností bakteriálních patogenů v krevním řečišti, v tomto případě *S. pneumoniae*. Tento stav se nazývá bakteriémie. [28]

Bakteriémie je v případě invazivních pneumokokových onemocnění relativně běžnou komplikací. Vyskytuje se samostatně nebo v kombinaci s fokální infekcí. [20] K rozvoji bakteriémie dochází u 25-30 % pacientů s pneumokokovou pneumonií a u více než 80 % pacientů s meningitidou. Oproti tomu u sinusitidy a akutní otitis media k rozšíření pneumokoků do krevního řečiště téměř nedochází. [7]

Seps je definována jako soubor nespecifických zánětlivých odpovědí. Je-li přítomna hypoperfúze či je zpozorována dysfunkce jednoho i více orgánů, je označována seps za těžkou a může vyústit až v septický šok. Při septickém šoku dochází k výrazné hypotenzi a je třeba indikace vazopresorů. [28]

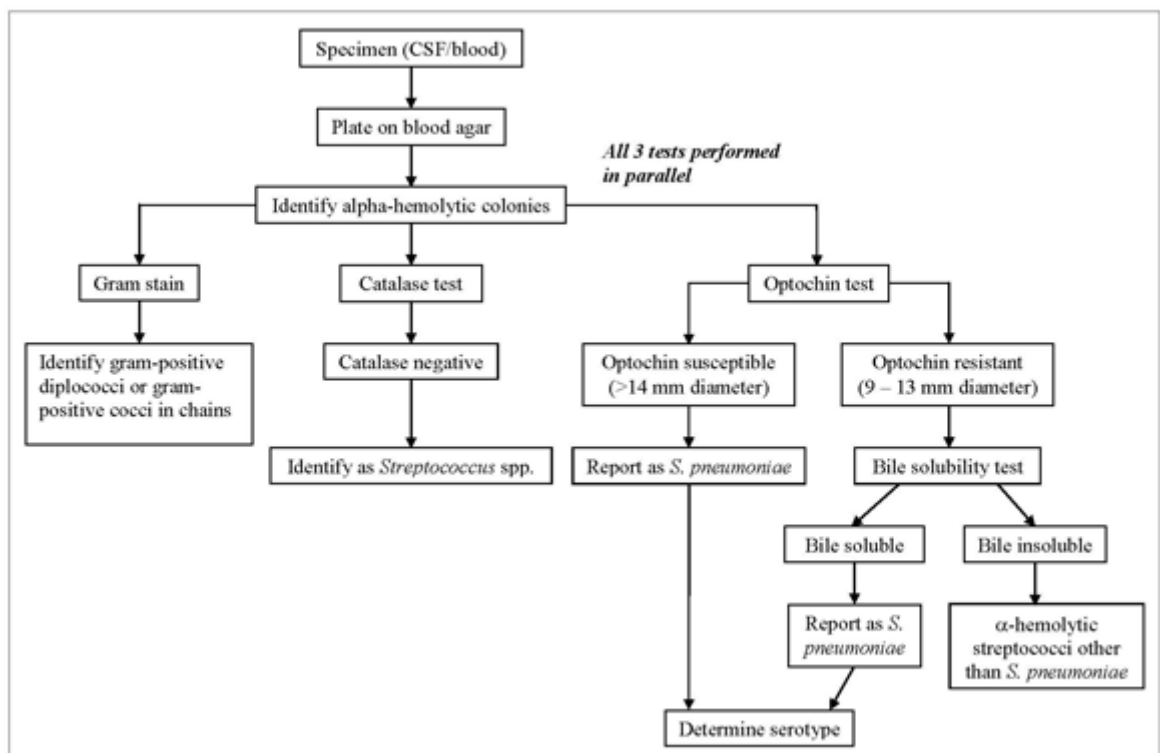
Příznaky seps jsou velmi nespecifické. Mohou zahrnovat horečku, třes, zhoršený duševní stav z důvodu hypoperfúze či horečky, zrychlené dýchání vedoucí k respirační alkalóze a horkou nebo naopak chladnou pokožku v závislosti na míře orgánové perfúze a dilataci povrchových cév. [29] Obecně je mortalita u těžkých sepsí 25-30 % a u septických šoků 40-70 %. [28]

4 DIAGNOSTIKA

Základem pro průkaz *S. pneumoniae* a tím i diagnostiku pneumokokového onemocnění je odběr vhodného materiálu. Tímto materiálem může být krev, likvor, kloubní punktát, sputum i moč. Identifikační metody lze rozdělit na dvě základní skupiny – kultivační a bezkultivační metody. [22]

4.1 Kultivační metody

Kultivace je nejběžnější laboratorní metodou pro identifikaci pneumokoků. Její výhodou je snadná realizace, nízká cena, vysoká specificita a možnost určit citlivost vůči antibiotikům. Bývají při ní pozorovány jak morfologické, tak i fenotypové vlastnosti, kam patří α -hemolýza na krevním agaru, citlivost na optochin, rozpustnost ve žluči či negativní katalázový test. [30] Postup identifikace je znázorněn na schématu. (Obrázek 6) [31]

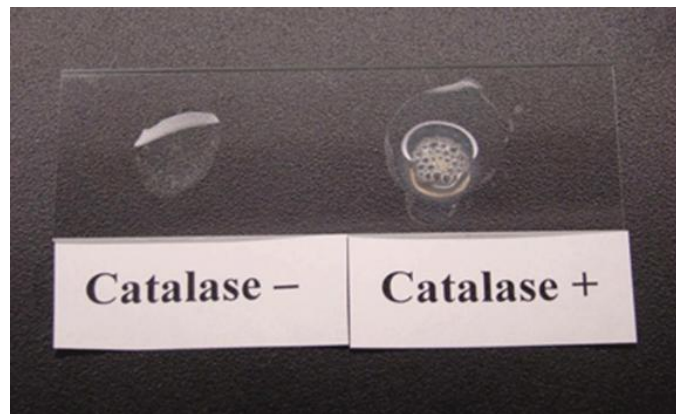


Obrázek 5 Schématické znázornění postupu identifikace *S. pneumoniae*

Převzato z: [31]

4.1.1 Katalázový test

Katalázový test slouží k odlišení rodu *Staphylococcus* od rodu *Streptococcus*. Kataláza je enzym štěpící peroxid vodíku na vodu a kyslík, přičemž test probíhá tak, že je malé množství kultury přeneseno na sklíčko s kapkou peroxidu vodíku a u kataláza-pozitivních bakterií dojde k úniku bublinek kyslíku. Absence bublinek značí kataláza-negativní kulturu – jedná se o streptokoky, které katalázu neprodukují. [31]



Obrázek 6 Pozitivní a negativní výsledek katalázového testu

Převzato z: [31]

4.1.2 Optochinový test

Test citlivosti na optochin slouží k odlišení α -hemolytických streptokoků od streptokoků orálních, které jsou vůči optochinu rezistentní. Jedná se o diskovou difúzní metodu, kdy se u senzitivních organismů okolo disku s optochinem vytvoří zóna inhibice. Problémem tohoto testu je, že v současné době se již vyskytují pneumokoky optochin-rezistentní. [31]



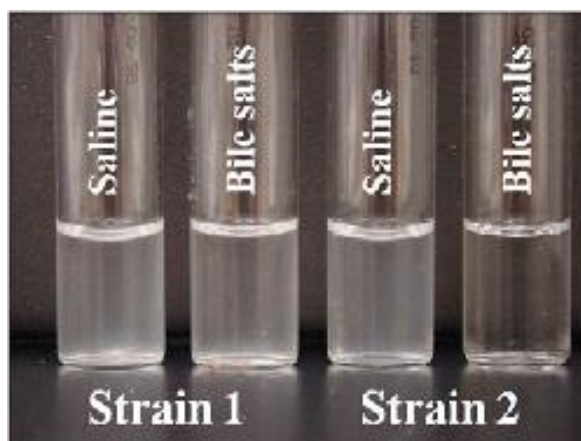
Obrázek 7 Pozitivní a negativní výsledek testu citlivosti na optochin

Převzato z: [31]

Optochinový test s použitím disku. *S. pneumoniae* na pravé straně je citlivý na optochin, a proto v okolí disku neroste.

4.1.3 Test rozpustnosti ve žluči

Tento test slouží k odlišení ve žluči rozpustných pneumokoků od ostatních hemolytických streptokoků, které jsou ve žluči nerozpustné. Používá se 2% roztok deoxycholátu sodného ve vodě, který rozruší buněčnou stěnu pneumokoků a tím dojde k projasnění suspenze vzniklé rozptýlením kultury v použitém roztoku. [31]



Obrázek 8 Pozitivní a negativní výsledek rozpustnosti ve žluči

Převzato z: [31]

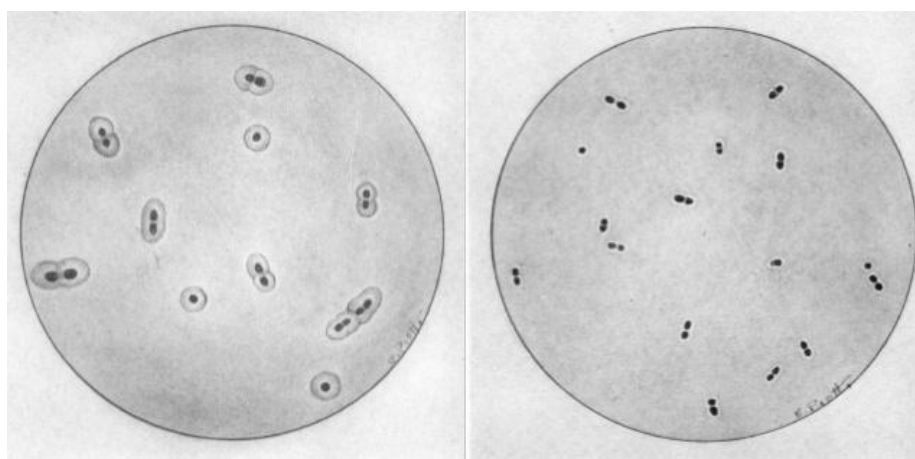
Na pravé straně (Strain 2) došlo v přítomnosti žlučových solí k projasnění suspenze, což značí pozitivní reakci. Jedná se o *S. pneumoniae*. Oproti tomu na levé straně (Strain 1) je suspenze v prostředí žlučových solí kalná – jedná se o negativní reakci.

4.2 Sérotypizační metody

Ačkoliv není sérotypizace *S. pneumoniae* nezbytná pro stanovení správné diagnózy, má velké uplatnění při úspěšné surveillance a prevenci pneumokokových onemocnění. Stanovení distribuce sérotypů spojených s onemocněním v konkrétní oblasti poskytuje informace o úspěšnosti použití vakcín a jejich vlivu na stávající epidemiologickou situaci. Určení sérotypu začíná kultivací, při které je mikroorganismus identifikován. Následně je provedena latexová aglutinace či Quellung reakce. Další možností je využití specifické metody PCR (polymerázová řetězová reakce), která je rychlejší a méně finančně náročná. [31]

4.2.1 Quellung reakce

Quellung reakce je rychlou metodou, ke které je třeba pouze kvalitní mikroskop a sada antisér. Jakmile je izolát identifikován jako *S. pneumoniae*, je postupně testován reakcemi s antiséry, dokud není pozorována pozitivní reakce. Antiséra se dělí na skupinová, která reagují se všemi sérotypy určité skupiny, dále na antiséra typová, která reagují pouze s jediným sérotypem a antiséra faktorová, pomocí kterých jsou sérotypy v rámci skupin dále diferencovány dle faktorů. Dojde-li k pozitivní reakci, pozorujeme pod mikroskopem bobtnání pouzder (Obrázek 10). [31, 32]



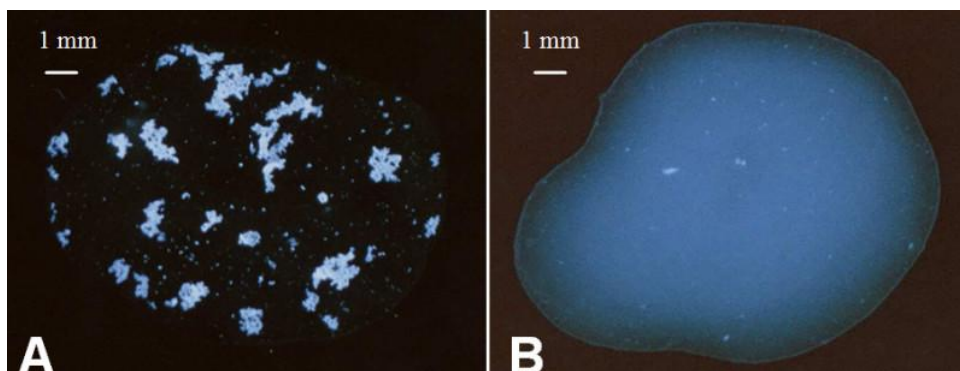
Obrázek 9 Pozitivní a negativní výsledek Quellung reakce

Převzato z: [33]

Na levém obrázku je patrné bobtnání pouzder – jedná se o pozitivní reakci. Na pravém je reakce negativní, pouzdra nejsou patrná.

4.2.2 Latexová aglutinace

Jelikož je Quellung reakce poměrně náročná na provedení a vyžaduje určitou míru zkušeností, byla vyvinuta nová aglutinační metoda s komerčně dostupnými kity, kterou je latexová aglutinace. V současné době je doporučována Světovou zdravotnickou organizací (WHO) jako ideální alternativa Quellung reakce, k čemuž přispěl průkaz srovnatelné přesnosti těchto reakcí. Při latexové aglutinaci jsou používány latexové částice pokryté králičími protilátkami, které reagují se specifickými antigeny pneumokoků. Pozitivní reakce se vyznačuje vznikem okem patrného aglutinátu a projasněním suspenze. [31, 34]



Obrázek 10 Pozitivní a negativní výsledek latexové aglutinace

Převzato z: [34]

Na levé straně (A) můžeme pozorovat projasnění suspenze a vznik aglutinátu – jedná se o pozitivní reakci. Na pravé straně (B) je suspenze kalná bez patrných sraženin – jedná se o negativní reakci.

4.3 PCR metody

Polymerázová řetězová reakce (PCR) patří mezi molekulární metody. Je časově i finančně nenáročná, a proto je upřednostňována před Quellung reakcí. Je uspořádaná do multiplexové reakce (mPCR) a založená na amplifikaci druhově specifických genů, které jsou pro pneumokoky jedinečné. Na počátku byl pro identifikaci *S. pneumoniae* používán gen pneumolyzinu, který později prokázal nízkou specificitu i citlivost a byl nahrazen autolyzinovým genem. Pro vyhodnocení je používána agarózová elektroforéza, kde jsou porovnávány velikosti amplifikovaných produktů vzorku, dále je součástí i pozitivní kontrola (referenční kmeny) a negativní kontrola (voda). [30, 35]

4.4 Detekce na základě antigenu

Nejčastěji používanou metodou nepřímé detekce *S. pneumoniae* je průkaz pneumokokového antigenu v moči. Testy založené na kapsulárních polysacharidových antigenech byli prvními komerčně dostupnými testy. Měly však v porovnání se standardním barvením dle Grama a kultivací nižší senzitivitu a specificitu. V současné době je používán rychlý imunochromatografický test Binax detekující C-polysacharid buněčné stěny pneumokoků. V případě CAP je jeho citlivost uváděna v rozmezí 77-88 % a specificita 67-100 %. Nevýhodou těchto testů založených na detekci pneumokokového antigenu je možnost zkřížené reakce s jinými příbuznými streptokoky. Přesto, že byly tyto testy navrženy pro detekci antigenu z moči, je dokázáno, že je možné antigen prokázat i z pleurální tekutiny či bronchoalveolární laváže. [30]

5 TERAPIE

Terapii lze rozdělit na kauzální, která se zaměřuje na příčinu onemocnění a na symptomatickou, která se zabývá projevy onemocnění. Obecně se k léčbě pneumokokových onemocnění používá antibiotikum penicilin, vůči kterému pneumokoky v České republice stále vykazují dobrou citlivost. [22]

5.1 Kauzální terapie

V současné době je lékem první volby penicilin podávaný perorálně, u těžších infekcí jsou to penicilin G intravenózně, cefalosporiny 2. a 3. generace či vankomycin. Je-li pacient alergický na penicilin, je u lehčích infekcí nahrazen makrolidy. [22]

5.2 Symptomatická terapie

Symptomatická terapie je cílena na potlačení doprovodných příznaků. Neřeší příčinu nemoci, a proto neléčí, ale pouze pozastavuje nebo stabilizuje průběh onemocnění.

5.2.1 Symptomatická terapie pneumonie

U pneumonie zahrnuje symptomatická léčba podání antitusik k léčbě kašle a expektorancií a mukolytik pro snazší vykašlávání. Dále jsou podávána analgetika k tlumení bolesti a antipyretika proti horečce. [36]

5.2.2 Symptomatická terapie sinusitidy

Symptomatická terapie zahrnuje podání intranazálních kortikosteroidů, výplach nosu solným roztokem, lokální nebo perorální dekonjestanty, mukolytika a lokální nebo perorální antihistaminika. [25]

Kortikosteoidy jsou podávány za účelem snížení otoku a potlačení zánětu v místě vývodu dutin. Výplach solným roztokem odstraňuje nečistoty z dutiny nosní a dočasně snižuje otok nosní tkáň, jelikož je to hypertonický fyziologický roztok. Dekongestanty slouží taktéž k potlačení otoku a mukolytika rozpouští hlen. [25]

U těžšího průběhu sinusitidy či selhání farmakoterapie je nutná punkce a odsátí hnisu.

5.2.3 Symptomatická terapie akutní otitis media

Při akutní otitis media jsou podávána nesteroidní antiflogistika k současnému tlumení bolesti a snížení teploty. Jsou také doporučovány ušní kapky s analgetickým účinkem. [27]

V pokročilém stádiu onemocnění se provádí paracentéza, což je drenáž obsahu středního ucha, aby došlo k uvolnění přetlaku. [37]

5.2.4 Symptomatická terapie meningitidy

Symptomatická léčba meningitidy zahrnuje především klid na lůžku a z medikamentů antipyretika, analgetika a antiemetika. V případě těžkého průběhu onemocnění je indikován manitol či vzácněji kortikosteroidy jako součást protiedémové léčby. [38]

5.2.5 Symptomatická terapie sepse

Kampaň za přežití sepse (z anglického The Surviving Sepsis Campaign) je oficiální mezinárodní konzorcium zabývající se urgentní medicínou a léčbou infekčních onemocnění. [39] V roce 2012 vydala poslední aktualizovanou příručku s pokyny pro léčbu těžké sepse a septického šoku, která obsahuje nejen podrobný postup pro správné zajištění symptomatické i kauzální terapie, ale i určení diagnózy. Příručka je rozdělena do dvou základních částí – na resuscitační část, která popisuje úkony, které by měly být provedeny do 6 hodin od přijetí pacienta a udržovací část s následnou péčí na jednotce intenzivní péče. [40]

Během prvních hodin je nejdůležitější udržení základních životních funkcí. Zahrnuje podporu plicní ventilace a oxygenoterapii, při hypotenzi jsou podávány tekutiny a přetrvává-li dále, jsou podávány vazopresory a při nízkém srdečním výdeji inotropika. [40, 41]

Ve druhé fázi léčby (v udržovací části) jsou podávány nízké dávky steroidů, které zvyšují cévní tonus a mají imunomodulační efekt, u kriticky nemocných pacientů aktivovaný protein C, který má protizánětlivý, antitrombotický, antiapoptotický a profibrinolytický efekt a je podávána enterální výživa a poskytována protektivní ventilace. [41]

6 PREVENCE

I přes moderní poznatky současné medicíny je stále jedinou možností obrany vůči pneumokokům prevence, kterou je vakcinace. Při plošném použití vede ke snížení výskytu pneumokokových onemocnění, ale také nazofaryngeální kolonizace. [42]

6.1 Vakcinace

6.1.1 Historie vakcinace

Již před prokázáním imunogenicity bakteriálního kapsulárního polysacharidu byla v roce 1911 zahájena studie vakcíny proti pneumokokovým onemocněním. Sir Almroth E. Wright s kolegy navrhli, že inokulací usmrcených pneumokoků by mohla být získána ochrana proti onemocnění. Wright následoval princip své vlastní úspěšné studie, ve které byly subjekty očkovány proti břišnímu tyfu. Ale výsledky, které získal, vědeckou komunitu o úspěšnosti vakcíny nepřesvědčily. Problém spočíval jednak v použitých sérotypech, které byly v té době známy, ale i v nedostatečné dávce inokula, která byla z důvodu nepohodlí při injekční aplikaci příliš malá. [1]

V roce 1926 popsali ve Finsku Felton a Bailly separaci kapsulárních polysacharidů a ukázali, že výsledný materiál, který nazvali jako „solubilní specifická substance“, byl subcelulární frakcí odpovědnou za přenos imunity. Na tuto práci navázal Francis a Tillett, kteří provedli během 30. a 40. let řadu studií účinnosti vakcín zaměřených na prevenci pneumokokových onemocnění. [1]

V roce 1937 byl Feltonův kapsulární materiál úspěšně použit v programu masové vakcinace k potlačení pneumonie, která vypukla ve státní nemocnici. Jednalo se o první případ, kdy byla použita aktivní vakcína s příslušnou subcelulární bakteriální frakcí. [1]

Kromě Finska probíhaly stejně pokusy i jinde. I Felton, MacLeod a Heidelberger na skupině dobrovolníků dokázali, že po aplikaci vakcíny byli zdraví dospělí lidé chráněni proti pneumokokům stimulací imunitního systému a tvorbou protilátek. [1]

Kaufman dokázal, že pneumokokové vakcíny obsahující dva a později tři typově specifické kapsulární polysacharidy (bivalentní a trivalentní vakcíny) byly účinné u starší věkové skupiny. Tato studie vedla k licencování hexavalentních polysacharidových vakcín, které byly používány po 2. světové válce. Tyto vakcíny však nebyly používány lékaři, neboť

mnozí z nich věřili, že nově dostupné léky představují účinnější řešení pneumokokových infekcí. V důsledku toho byly vakcíny staženy z trhu. [1]

Zájem o pneumokokové vakcíny byl oživen v polovině 60. let minulého století zejména díky snaze Roberta Austriana. V roce 1967 byly započaty práce na multivalentní vakcíně obsahující polysacharidové složky 14 nejčastějších pneumokokových sérotypů, které v té době způsobovaly 80 % pneumokokových onemocnění. V roce 1977 byla tato vakcína uvedena na trh. [1]

V roce 1983 byla zavedena 23-valentní vakcína, která je používána dodnes. Studie hodnotící tuto vakcínu ukázaly, že významným faktorem účinnosti je věk a imunitní stav pacienta a také interval od očkování. [1]

6.1.2 Polysacharidové vakcíny

23-valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23) byla licencována ve Spojených státech amerických v roce 1983. Obsahuje 23 polysacharidových kapsulárních antigenů *S. pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F a 33F. [43]

Jedna dávka PPSV23 obsahuje 25 µg každého polysacharidu ve fyziologickém roztoku s 0,25 % fenolu, který slouží jako konzervant. [43]

6.1.2.1 Indikace polysacharidové vakcíny

Od roku 1997 doporučuje ACIP (z anglického Advisory Committee on Immunization Practices) PPSV23 dětem ve věku 2 let a mladším, kterých se týká zvýšené riziko onemocnění IPO. Patří mezi ně imunokompetentní děti, děti s funkční nebo anatomickou asplenií, či imunokompromitované děti. U těchto dětí může být infekce vyvolána širší škálou sérotypů, než je tomu u zdravých dětí. Z tohoto důvodu je od roku 2000 doporučováno podání PPSV23 v této skupině dětí až po předchozím podání PCV7. Konjugované vakcíny mají oproti PPSV23 několik výhod. Patří mezi ně imunologický priming a indukce imunologické paměti, snížení množství pneumokoků vakcinačního typu v nazofaryngu, účinnost v prevenci neinvazivních onemocnění a pravděpodobně i větší účinnost proti sérotypům, které způsobují IPO. [43]

Dětem ve věku 6-18 let, které nepodstoupily vakcinaci PCV13 (13-valentní polysacharidová konjugovaná vakcína) a mají zvýšené riziko IPO, je doporučena aplikace

PPSV23 až po předchozím podání PCV13 s minimálním odstupem 8 týdnů. Druhá dávka je doporučována u dětí s imunokompromitovanými stavy po uplynutí pěti let od první dávky. [43]

V roce 2008 ACIP doporučila použití PPSV23 pro prevenci pneumokokových onemocnění u dospělých osob s rizikovými faktory a u osob starších 65 let. [43, 44]

Mezi dospělé osoby s vyšším rizikem patří pacienti s vrozenou či získanou imunodeficiencí nebo abnormální imunitní odpovědí, lidé s HIV, chronickým plicním onemocněním zahrnujícím astma, s funkční nebo anatomicou asplenií a kuřáci. Dále byla aplikace doporučena u osob žijících v oblastech s vyšším výskytem IPD. [44]

Kuřákům, astmatikům a osobám ve věku 65 let je vhodné podat jednorázovou dávku. Osoby, které byly očkovány před dosažením věku 65 let, by měly dostat opakovanou dávku po překročení hranice 65 let věku, uplynulo-li od předchozí dávky alespoň 5 let. [44]

6.1.2.2 Polysacharidové vakcíny dostupné v ČR

Z polysacharidových vakcín je v České republice dostupná 23-valentní vakcína Pneumo 23. Používá se pro prevenci IPO u dětí starších 2 let, u seniorů, ale také u dospělých, chronicky nemocných pacientů. [45]

6.1.3 Konjugované vakcíny

Nejnovější 13-valentní konjugovaná vakcína (PCV13) obsahuje 2,2 µg každého ze 13 polysacharidových sérotypů: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, a 19A, Jsou konjugovány s nosným proteinem CRM₁₉₇, kterým je difterický anatoxin a adsorbovány na fosforečnan hlinitý. [45]

Starší, ale stále používaná 10-valentní konjugovaná vakcína (PCV10) obsahuje 3 µg každého ze sérotypů 4, 18C a 19F a po 1 µg ze sérotypů 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 a 23F. Jsou konjugovány na nosný protein D, na tetanický či difterický toxoid a adsorbovány na fosforečnan hlinitý. [45]

6.1.3.1 Indikace konjugované vakcíny

V roce 2000 byla ve Spojených státech licencována 7-valentní konjugovaná pneumokoková vakcína (PCV7) pro použití u kojenců a malých dětí. V klinických studiích bylo prokázáno, že je PCV7 účinnou a bezpečnou volbou pro prevenci IPO a na základě

těchto zjištění byla tato vakcína doporučena ACIP pro použití u všech dětí ve věku 2-23 měsíců a děti ve věku 24-59 měsíců se zvýšeným rizikem IPO. [46]

V roce 2007 doporučila ACIP rutinní použití u všech dětí ve věku 2-59 měsíců a následně v tom samém roce WHO vyzvala k začlenění PCV7 do národních imunizačních programů dětí. [46]

V roce 2009 byla PCV7 nahrazena 10-valentní PCV10 a v roce 2010 byla zavedena 13-valentní konjugovaná vakcína PCV13, která byla v roce 2011 doporučena pro prevenci IPO dospělých osob starších 50 let. Od roku 2013 je doporučena ACIP pro imunokompromitované děti ve věku 6-18 let a osoby starší 65 let. [43, 45]

6.1.3.2 Konjugované vakcíny dostupné v ČR

V současné době jsou v České republice dostupné dva typy pneumokokových konjugovaných vakcín. Jsou to 10-valentní Synflorix a 13-valentní Prevenar 13. [45]

Prevenar 13 je používán k prevenci pneumokokových onemocnění u dětí starších 6 týdnů, přičemž do 17 let je i účinnou prevencí akutní otitis media. Lze jej také využít k prevenci IPO u chronicky nemocných dospělých osob, u kterých je předpokládána nízká nebo žádná účinnost polysacharidové vakcíny. Od roku 2011 se využívá k prevenci IPO i u osob starších 50 let. [45, 47]

Synflorix má na rozdíl od Prevenaru 13 omezenou indikaci – je určen k prevenci pouze dětem do 5 let. [45]

6.1.4 Kontraindikace vakcinace

Vakcinace je kontraindikována v případě horečnatého onemocnění a může být provedena nejdříve 2 týdny po úplném vyléčení. Vakcína taktéž nesmí být podána při známé přecitlivělosti na některou ze složek, či po vzniku nežádoucí reakce na předchozí dávku, dokud není objasněna příčina. Jelikož zatím není dostatek klinických zkušeností, nesmí být současně podány konjugované a polysacharidové vakcíny. [45]

U pacientů s trombocytopenií či jinou poruchou koagulace nesmí být podána konjugovaná vakcína, protože není klinicky ověřen subkutánní způsob podání. [45]

6.1.5 Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky vakcinace lze rozdělit na lokální a celkové reakce organismu. Mezi velmi časté lokální reakce patří bolestivost v místě vpichu, zarudnutí, zatvrdnutí a otok. Méně častými jsou zánětlivé reakce v místě vpichu či bolest bránicí v pohybu. Vzácnými je celulitida v místě vpichu, dermatitida a svědění. [45]

Velmi časté celkové reakce zahrnují horečku, průjem, zvracení a ospalost, časté vysokou horečku, bolest kloubů, méně časté kopřivku a apnoe u těžce nedonošených dětí, vzácné křeče, otoky tváře, anafylaktické reakce, bronchospasmus a velmi vzácné artritidu, sníženou pohyblivost končetin či lymfadenopatii lokalizovanou v místě vpichu. [45]

ZÁVĚR

Cílem této práce bylo zpracovat literární rešerši na téma Infekce *Streptococcus pneumoniae* a jejich prevence.

V práci je popsána charakteristika tohoto bakteriálního druhu, antigenní struktura a faktory virulence, diagnostika, onemocnění, která způsobuje a jejich léčba a prevence. Součástí práce jsou také aktuální epidemiologická data.

Streptococcus pneumoniae je významným lidským patogenem způsobujícím závažná onemocnění. Je také součástí běžné kolonizace nosohltanu. Onemocnění, která vyvolává, lze rozdělit na běžnější a méně závažná neinvazivní a na invazivní, život ohrožující onemocnění.

V roce 2016 bylo zaznamenáno 323 případů invazivních pneumokokových onemocnění, z nichž 66 skončilo úmrtím pacienta. Všechna úmrtí byla u pacientů starších 19 let a celková smrtnost byla 20,4 %, přičemž tato hodnota byla nejvyšší za posledních pět let.

V současné době je jedinou možnou prevencí vůči pneumokokovým onemocněním vakcinace. V České republice jsou dostupné dva typy pneumokokových konjugovaných vakcín: 10-valentní Synflorix a 13-valentní Prevenar 13. Z polysacharidových vakcín je to 23-valentní Pneumo 23. Díky vakcinaci je výrazně snížena incidence invazivních pneumokokových infekcí, ale také nazofaryngeální kolonizace *Streptococcus pneumoniae*.

Problémem budoucnosti u použití vakcín je postupná změna sérotypů pneumokoků vyvolávajících invazivní onemocnění. Řešením tohoto problému bude s postupem času změna sérotypového složení vakcín dle aktuální epidemiologické situace.

SEZNAM LITERATURY

1. WATSON, D. A., D. M. MUSER, J. W. JACOBSON a J. VERHOEF, 1993. A Brief History of the Pneumococcus in Biomedical Research: A Panoply of Scientific Discovery. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 17(5), 913-924 [cit. 2017-09-12]. DOI: 10.1093/clinids/17.5.913. ISSN 1058-4838. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/clinids/17.5.913>
2. BARON, Samuel, 1996. *Medical microbiology*. 4th ed. Galveston, Tex.: University of Texas Medical Branch at Galveston. ISBN isbn0-9631172-1-1.
3. VOTAVA, Miroslav, 2005. *Lékařská mikrobiologie obecná*. 2. přeprac. vyd. Brno: Neptun. ISBN isbn80-86850-00-5.
4. VOTAVA, Miroslav, 2003. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Brno: Neptun. ISBN isbn80-902896-6-5.
5. BROOKS, Geo. F., [ET AL.], 2013. *Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology*. 26th ed. New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 9780071790314.
6. MAHON, Connie R., Donald C. LEHMAN a George MANUSELIS, ed., c2015. *Textbook of diagnostic microbiology*. 5th ed. Maryland Heights, Missouri: Elsevier. ISBN isbn978-0-323-08989-0.
7. MURRAY, Patrick R., Ken S. ROSENTHAL a Michael A. PFALLER, 2015. *Medical microbiology*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier. ISBN isbn978-0-323-29956-5.
8. MITCHELL, A.M. a T.J. MITCHELL, 2010. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clinical Microbiology and Infection* [online]. 16(5), 411-418 [cit. 2017-09-12]. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03183.x. ISSN 1198743x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14633115>
9. JEDRZEJAS, M. J., 2001. Pneumococcal Virulence Factors: Structure and Function. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [online]. 65(2), 187-207 [cit. 2017-09-21]. DOI: 10.1128/MMBR.65.2.187-207.2001. ISSN 1092-2172. Dostupné z: <http://mmbbr.asm.org/cgi/doi/10.1128/MMBR.65.2.187-207.2001>
10. HARVEY, Richard A., PAMELA C. CHAMPE a BRUCE D. FISHER, 2007. *Microbiology*. 2. ed., 2. printing. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 9780781782159.

11. CEYHAN, Mehmet, Ron DAGAN, Abdullah SAYINER, et al., 2016. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [online]. 12(8), 2124-2134 [cit. 2017-09-17]. DOI: 10.1080/21645515.2016.1159363. ISSN 2164-5515. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1159363>
12. Surveillance invazivních pneumokokových onemocnění (IPO), SZÚ. SZÚ [online]. Copyright © 2007 [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/surveillance-invazivnich-pneumokokovych-onemocneni-ipo>
13. Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie, SZÚ. SZÚ [online]. Copyright © 2007 [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/zpravy-epidemiologie-a-mikrobiologie>
14. KOZÁKOVÁ, Jana, Helena ŠEBESTOVÁ a Pavla KŘÍŽOVÁ, 2016. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2015. *Zprávy centra mikrobiologie a epidemiologie* [online]. SZÚ, Praha, 25(3), 100-107 [cit. 2017-09-20]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/IPO/IPO_v_CR_2015.pdf
15. KOZÁKOVÁ, Jana, Zuzana VACKOVÁ, Helena ŠEBESTOVÁ a Pavla KŘÍŽOVÁ, 2017. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2016. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. SZÚ, Praha, 26(1), 21-28 [cit. 2017-09-20]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/IPO/IPO_v_CR_2016.pdf
16. MOTLOVÁ, Jitka, Čestmír BENEŠ a Pavla KŘÍŽOVÁ, 2012. Invazivní pneumokoková onemocnění v České republice v roce 2011. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. SZÚ, Praha, 21(2) [cit. 2017-09-20]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/NRLs/strepto/publikace/IPO_CR_2011.pdf
17. KOZÁKOVÁ, Jana, Jitka MOTLOVÁ, Čestmír BENEŠ, Helena ŠEBESTOVÁ a Pavla KŘÍŽOVÁ, 2013. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2012. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. 22(3) [cit. 2017-09-20]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/NRLs/strepto/IPO_2012_ZCEM.pdf
18. KOZÁKOVÁ, Jana, Helena ŠEBESTOVÁ a Pavla KŘÍŽOVÁ, 2014. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2013. *Zprávy centra*

- epidemiologie a mikrobiologie* [online]. SZÚ, Praha, 23(3), 89-97 [cit. 2017-09-20].
Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/IPO/ZCEM_IPO_2013.pdf
19. KOZÁKOVÁ, Jana, Helena ŠEBESTOVÁ a Pavla KŘÍŽOVÁ, 2015. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2014. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. SZÚ, Praha, 24(3), 96-101 [cit. 2017-09-20].
Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/IPO/IPO_v_CR_2014.pdf
20. RANDLE, E., N. NINIS a D. INWALD, 2011. Invasive pneumococcal disease. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* [online]. 96(5), 183-190 [cit. 2017-09-21]. DOI: 10.1136/adc.2010.191718. ISSN 1743-0585. Dostupné z: <http://ep.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2010.191718>
21. Health News - Medical News Today [online]. Copyright © 2004 [cit. 21.09.2017].
Dostupné z: <https://www.medicalnewstoday.com/info/pneumococcal-disease>
22. PETROUŠOVÁ, Lenka a Luděk ROŽNOVSKÝ, 2013. Pneumokokové infekce u dospělých a jejich prevence. *Medicína pro praxi* [online]. 10(3), 104-107 [cit. 2017-09-20]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/03/04.pdf>
23. Typical Bacterial Pneumonia Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography. [online]. Copyright © 1994 [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/360090-overview>
24. WALD, E. R., 2011. Acute Otitis Media and Acute Bacterial Sinusitis. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 52(Supplement 4), S277-S283 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1093/cid/cir042. ISSN 1058-4838. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir042>
25. WALD, E. R., K. E. APPLGATE, C. BORDLEY, et al., 2013. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. *PEDIATRICS* [online]. 132(1), e262-e280 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1542/peds.2013-1071. ISSN 0031-4005. Dostupné z: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-1071>
26. ROSENFELD, Richard M., Jay F. PICCIRILLO, Sujana S. CHANDRASEKHAR, et al., 2015. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* [online]. 152(2_suppl), S1-S39 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1177/0194599815572097. ISSN 0194-5998. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599815572097>

27. DRŠATA, Jakub, Lukáš ŠKOLOUDÍK, Katarína ZBORAYOVÁ, Jan VOKURKA a Petr ČELAKOVSKÝ, 2010. Akutní zánět středouší v ordinaci praktického lékaře. *Medicína pro praxi* [online]. 7(1), 32-34 [cit. 2017-09-21]. Dostupné z: https://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-201001-0008_Akutni_zanet_stredousi_v_ordinaci_practickeho_lekare.php
28. LEVER, A. a I. MACKENZIE, 2007. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* [online]. 335(7625), 879-883 [cit. 2017-09-18]. DOI: 10.1136/bmj.39346.495880.AE. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.39346.495880.AE>
29. Bacterial Sepsis: Practice Essentials, Background, Etiology and Pathophysiology. [online]. Copyright © 1994 [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/234587-overview>
30. BLASCHKE, A. J., 2011. Interpreting Assays for the Detection of Streptococcus pneumoniae. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 52(Supplement 4), S331-S337 [cit. 2017-09-12]. DOI: 10.1093/cid/cir048. ISSN 1058-4838. Dostupné z: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir048>
31. Meningitis | Lab Manual | Id, Characterization-strep pneumoniae | CDC. Centers for Disease Control and Prevention [online]2016[cit. 21.09.2017]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt08-id-characterization-streppneumo.html>
32. HABIB, Maha, Barbara D. PORTER a Catherine SATZKE, 2014. Capsular Serotyping of emStreptococcus pneumoniae/em Using the Quellung Reaction. *Journal of Visualized Experiments* [online]. (84), - [cit. 2017-09-12]. DOI: 10.3791/51208. ISSN 1940-087x. Dostupné z: <http://www.jove.com/video/51208/capsular-serotyping-streptococcus-pneumoniae-using-quellung>
33. Streptococcus pneumoniae and Pneumonia. Share and Discover Knowledge on LinkedIn SlideShare [online]. Copyright © 2017 [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: <https://www.slideshare.net/LayaPillai/streptococcus-pneumoniae-and-pneumonia>
34. PORTER, Barbara D., Belinda D. ORTIKA a Catherine SATZKE, 2014. Capsular Serotyping of emStreptococcus pneumoniae/em by Latex Agglutination. *Journal of Visualized Experiments* [online]. (91), - [cit. 2017-09-12]. DOI: 10.3791/51747. ISSN 1940-087x. Dostupné z: <http://www.jove.com/video/51747/capsular-serotyping-of-streptococcus-pneumoniae-by-latex-agglutination>

35. VACKOVÁ, Zuzana, Martina KLÍMOVÁ a Jana KOZÁKOVÁ, 2013. Nová molekulární metoda a schéma typizace *Streptococcus pneumoniae* v České republice. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. SZÚ, Praha, 22(1), 16-18 [cit. 2017-09-20]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/22_2013/01_leden/16_17_nova_metoda.pdf
36. ŽURKOVÁ, Monika, 2012. Léčba infekcí dolních cest dýchacích v ambulantní praxi. *Interní medicína pro praxi* [online]. 14(4), 157-160 [cit. 2017-09-21]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2012/04/05.pdf>
37. MACHAČ, Josef, Pavel HORNÍK a Tomáš HABANEC, 2011. Akutní zánět středouší v dětském věku - diagnostika, léčba, komplikace. *Pediatric pro praxi* [online]. 12(2) [cit. 2017-09-21]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2011/02/12.pdf>
38. ROZSYPAL, Hanuš, Michal HOLUB a Monika KOSÁKOVÁ, 2013. *Infekční nemoci ve standardní a intenzivní péči*. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-2197-5.
39. ANGUS, Derek C. a Tom VAN DER POLL, 2013. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine* [online]. 369(9), 840-851 [cit. 2017-09-15]. DOI: 10.1056/NEJMra1208623. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>
40. DELLINGER, R. P., Mitchell M. LEVY, Andrew RHODES, et al., 2013. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Medicine* [online]. 39(2), 165-228 [cit. 2017-09-15]. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8. ISSN 0342-4642. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-012-2769-8>
41. ROKYTA, Richard a Martin MATĚJOVIČ, 2006. Léčba pacientů s nejtěžšími formami sepse z pohledu medicíny založené na důkazech. Co by měl kardiolog-intenzivista znát? *Intervenční a akutní kardiologie* [online]. 5, 216-223 [cit. 2017-09-21]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/kar/2006/05/05.pdf>
42. INFORMACE PRO LÉKAŘE - Prevenar 13. *Veřejnost - Prevenar 13* [online]. Copyright © 2017 [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: <https://www.prevenar.cz/strategie-vakcinace-praktik>
43. NUORTI, J. Pekka, 2010. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide

- vaccine(PPSV23). *Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. 59(34), 1102-1106 [cit. 2017-09-21]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5934.pdf>
44. NUORTI, J. Pekka, 2010. Prevention of pneumococcal disease among infants and children: use 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: recommendations of the advisory committee on immunization practise (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. 59(RR-11), 1-18 [cit. 2017-09-21]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5911.pdf>
45. Vakcíny a Očkování - OČKOVÁNÍ proti pneumokokovým nákazám. Vakcíny a Očkování [online]. Copyright ©Marek Petr [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: https://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/penumo.html
46. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention [online]. [cit. 21.09.2017] Dostupné z: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm>
47. Odborník - Prevenar 13. *Veřejnost - Prevenar 13* [online]. Copyright © 2017 [cit. 21.09.2017]. Dostupné z: https://www.prevenar.cz/odbornik?confirm_rules=1