

# PNEUMOKOKOVÁ OTITÍDA A JEJ PREVENCIA

## Pneumococcal otitis media and its prevention

Matúš MAČAJ, Pavel DOLEŽAL

Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku SZU a UNsM, Bratislava, prednosta doc. MUDr. P. Doležal, CSc., mim. prof.

### Abstrakt

Pneumokokový zápal stredného ucha v detskej populácii je jednou z najčastejších príčin návštevy pediatra a je jedným z hlavných dôvodov preskripcie antibiotickej liečby. U detí s akútnym zápalom stredného ucha je dostupných málo údajov o pneumokokových sérotypoch a ich antimikrobiálnej rezistencii. Na Slovensku, krajine s postupným zavedením a paralelným používaním troch komerčne dostupných pneumokokových konjugovaných vakcín, dáta chýbajú. Konjugované vakcíny sú sérotypovo špecifické a ich efektívne využitie v národnom imunizačnom programe závisí od surveillance jednotlivých sérotypov v danej dobe a na danom mieste. Pri invazívnych pneumokokových ochoreniach, ako je meningitída, sepsa alebo pneumónia asociovaná s bakteriémiou, je veľmi ťažké zachytiť etiologický agens a prevalencia týchto ochorení je nízka. Dáta o invazívnych pneumokokových ochoreniach a ich cirkulujúcich sérotypoch uvádza Národné referenčné centrum pre pneumokoky v Banskej Bystrici vo výročných správach. Naproti tomu pri pneumokokovom zápale stredného ucha je možnosť sledovať cirkulujúce sérotypy, a tým nepriamo efekt vakcinácie pneumokokovou konjugovanou vakcínou stabilne na dostatočnom súbore pacientov v danom čase a regióne. Zahraničné štúdie sa pre invazívnosť paracentézy pri otitíde zameriavajú skôr na nosohltanové nosičstvo, ktoré však neposkytuje dostatočne relevantné výstupy pre invazívne pneumokokové kmene, otitída je ideálnym ukazovateľom efektu očkovania na invazívne aj neinvazívne pneumokokové ochorenia. V predloženej práci autori predkladajú dôkazy o pozitívnom vplyve pneumokokovej konjugovanej vakcíny na výskyt pneumokokových otitíd od jej zaradenia do národného imunizačného programu od roku 2008 na Slovensku a porovnanie so svetom. Autori prinášajú zhrnutie štúdie zo Slovenska v rokoch 2008 – 2019 obsahujúcej údaje o pneumokokovej rezistencii cirkulujúcich sérotypov, podiel jednotlivých sérotypov pri pneumokokových otitídach a teoretické pokrytie používaných pneumokokových vakcín na Slovensku (obr. 7, lit. 24). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk). **KLÚČOVÉ SLOVÁ:** otitis media acuta, Streptococcus pneumoniae, antibiotická rezistencia, sérotyp 19A, pneumokoková konjugovaná vakcína.

Lek Obz 2025, 74 (7): 256-261

### Abstract

Pneumococcal otitis media in the pediatric population is one of the most common reasons for visits to pediatricians and is a major cause of antibiotic prescription. In children with acute otitis media, there is limited data available on pneumococcal serotypes and their antimicrobial resistance. In Slovakia – a country with the gradual introduction and parallel use of three commercially available pneumococcal conjugate vaccines – such data are lacking. Conjugate vaccines are serotype-specific, and their effective use in a national immunization program depends on the surveillance of individual serotypes at a given time and location. In the case of invasive pneumococcal diseases, such as meningitis, sepsis, or pneumonia associated with bacteremia, identifying the etiological agent is very difficult, and the prevalence of these diseases is low. Data on invasive pneumococcal diseases and the circulating serotypes are reported by the National Reference Center for Pneumococci in Banská Bystrica in their annual reports. In contrast, pneumococcal otitis media allows for monitoring of circulating serotypes and thus indirectly the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination, as it provides a stable and sufficiently large patient sample in a given time and region. Due to the invasiveness of paracentesis in otitis, foreign studies tend to focus more on nasopharyngeal carriage, which does not provide sufficiently relevant insights into invasive pneumococcal strains. Otitis media, however, is an ideal indicator of vaccine impact on both invasive and non-invasive pneumococcal diseases. In the presented review authors provide evidence of the positive impact of the pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal otitis media since its implementation in the national immunization program in Slovakia in 2008, and a comparison with global data. The authors summarize a study from Slovakia covering the years 2008 – 2019, which includes data on pneumococcal resistance among circulating serotypes, the proportion of individual serotypes in pneumococcal otitis media, and the theoretical coverage of the pneumococcal vaccines used in Slovakia (Fig. 7, Ref. 24). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KEY WORDS:** acute otitis media, Streptococcus pneumoniae, antibiotic resistance, serotype 19A, pneumococcal conjugate vaccine.

Lek Obz 2025, 74 (7): 256-261

### Úvod

Akútny zápal stredného ucha (AOM) v detskom veku patrí medzi najčastejšie ochorenia. Až 80 % detí prekoná jednu alebo viac epizód AOM do tretieho roka života (1). AOM je multipatogénne ochorenie, samostatne sa vírusový agens vyskytuje v 20 % prípadov, kým bakteriálna superinfekcia sa uvádza až v 65 % prípadov (2). Najčastejším bakteriálnym agensom pri otití-

de je *S. pneumoniae*. Existujú jasné rozdiely v prevalencii nosičstva (3) a invazívnosti (4) medzi viac ako 94 rôznymi pneumokokovými sérotypmi, ktoré sú v súčasnosti identifikované. Pred zavedením pneumokokových konjugovaných vakcín (PCV) bolo 20 sérotypov zdrojom 70 – 80 % všetkých invazívnych pneumokokových ochorení (IPO) u detí (3). Zníženie nosohltanového nosičstva, a tým aj prenosu sérotypov prostredníctvom oč-

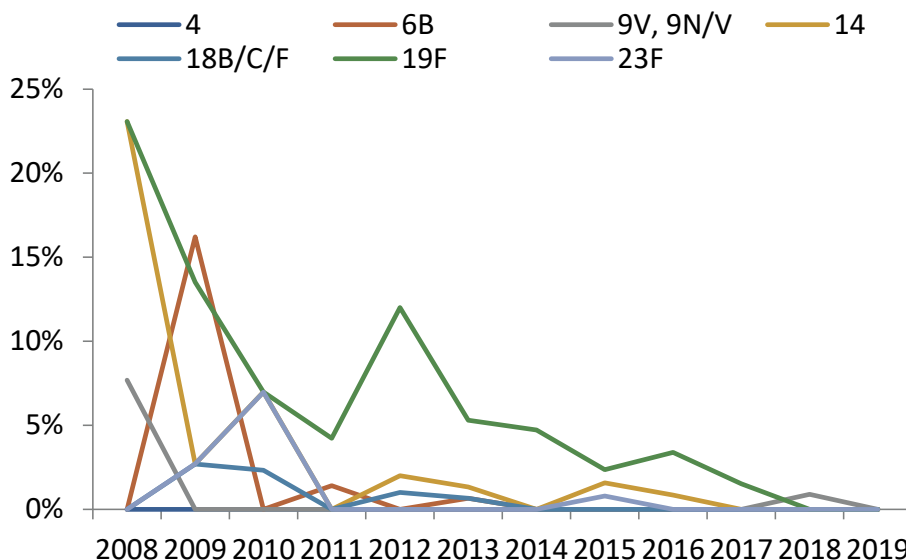
kovania detí PCV viedlo k dôležitej kolektívnej imunite pred invazívnymi a neinvazívnymi ochoreniami spôsobenými pneumokokmi obsiahnutými vo vakcína vo všetkých vekových skupinách (5). Otitída je jednou z hlavných príčin preskripcie antibiotík u detí na celom svete (6), a tým aj značná ekonomická záťaž pre zdroje verejného zdravotníctva napriek ére konjugovaných pneumokokových vakcín (7). Stále platí celosvetovo uznávané odporúčanie, podľa ktorého je liekom voľby AOM chránený amoxicilín potenciováný kyselinou klavulánovou v dávke 90 mg/kg/deň po dobu 7 – 10 dní, ktorý je účinný aj na pneumokoky intermediálne rezistentné voči penicilínu. Za najvýznamnejší faktor pri šírení multirezistentných kmeňov sa pokladá selektívny tlak používaných antibiotík ordinovaných v ambulantnej praxi (8). Očkovanie proti pneumokokom u detí pneumokokovou konjugovanou vakcínou je na Slovensku súčasťou rutinného detského vakcinačného programu od roku 2009. PCV7 (7-valentná, obsahuje 7 najinvazívnejších sérotypov) bola licencovaná v roku 2006 a do národného imunizačného programu bola zaradená v roku 2009 s očkovacou schémou „2 + 1“ a odvtedy je hradená verejným zdravotným poisťovním. Na rozdiel od iných krajín v Európe bola PCV13 (13-valentná) na Slovensku uvedená na trh od júla 2010 a PCV10 (10-valentná) až o niečo neskôr, od januára 2011. V rokoch 2012 – 2019 bola PCV10 jedinou PCV pre deti plne hradenou všetkými poisťovňami. PCV13 si však mohli vybrať rodičia, za doplatok približne 12 eur za dávku oproti PCV10. Od januára 2019 zdravotné poisťovne platia za deti na Slovensku PCV13 aj PCV10 bez spoluúčasti rodiča. Okrem toho sa PCV13 a pneumokoková polysacharidová vakcína (PPV23) odporúčajú a preplácajú rizikovým subjektom vo veku 18 – 65 rokov, ako aj ľuďom vo veku  $\geq$  65 rokov (PPV23 od roku 1996; PCV13 od roku 2015). Kým na Slovensku neexistuje vakcinačný register, údaje Úradu verejného zdravotníctva SR uvádzajú, že preočkovanosť PCV je 96,5 % (ÚVZ SR). Dagan a kol. (9) upozornili na to, že prevencia prvej epizódy pneumokokového AOM zabra-

ňuje poškodeniu sliznice stredného ucha. Poškodenie sliznice stredného ucha môže byť predpokladom pre neskoršie epizódy AOM spôsobené menej bežnými a menej patogénnymi sérotypmi mimo spektra vakcíny. Dokonca aj AOM spojená s inými agensmi, ako *Streptococcus pyogenes* alebo *Moraxella catarrhalis*, môže byť týmto neimunologickým, nepriamym účinkom preventabilná (10). Pozorovaný pokles pneumokokových otitíd napriek tomu, že má klesajúcu tendenciu, v ére PCV nemožno interpretovať bez dôkladnej a vedeckej analýzy konkrétnych cirkulujúcich pneumokokových sérotypov. Tá odhaľuje replacement fenomén pri použití sérotypovo-špecifickej PCV.

### Pneumokokové otitídy na Slovensku

Do roku 2023 neboli publikované dáta na AOM a súčasné pneumokokové a sérotypové výstupy sú dostupné len pri IPO s malým počtom probandov. Monitorovanie cirkulujúcich sérotypov na Slovensku mapuje štúdia autorov Mačaj, Perďochová, Jakubíková: *Streptococcus pneumoniae* as cause of acute otitis media (AOM) in Slovak children in the pneumococcal conjugate vaccine era (2008 – 2019) publikovaná v časopise *Vaccine* v januári 2023 (11). Snahou autorov bolo vytvoriť ucelené dáta v strednej Európe. Slabinou štúdií o AOM v zahraničí je získavanie kultivačného materiálu zo stredného ucha pri AOM (paracentéza je bežný diagnosticko-terapeutický postup pri liečbe AOM na Slovensku a Českej republike). Treba dodať, že liečba detských pacientov s komplikovanou bakteriálnou AOM je veľmi špecifická pre strednú Európu (predovšetkým v Českej republike a na Slovensku liečbu poskytujú vo výraznom percente otorinolaryngológovia) v porovnaní s inými krajinami. Štúdia v sledovanom období (2008 – 2019) na Slovensku, krajine s postupným zavádzaním a paralelným používaním rôznych PCV vakcín, opisuje „skutočnú skúsenosť“ s očkovaním proti *S. pneumoniae* a jeho vplyvom na AOM u detí. V období medzi rokmi 2008 a 2012 sa pozoroval rýchly a relevantný pokles podielu sérotypov PCV7 (obr. 1), čo

**Obrázok 1.** distribúcia PCV 7 sérotypov 2009 – 2019 u detí do 6 rokov.  
**Figure 1.** Distribution of PCV7 serotypes from 2009 to 2019 in children under 6 years of age.



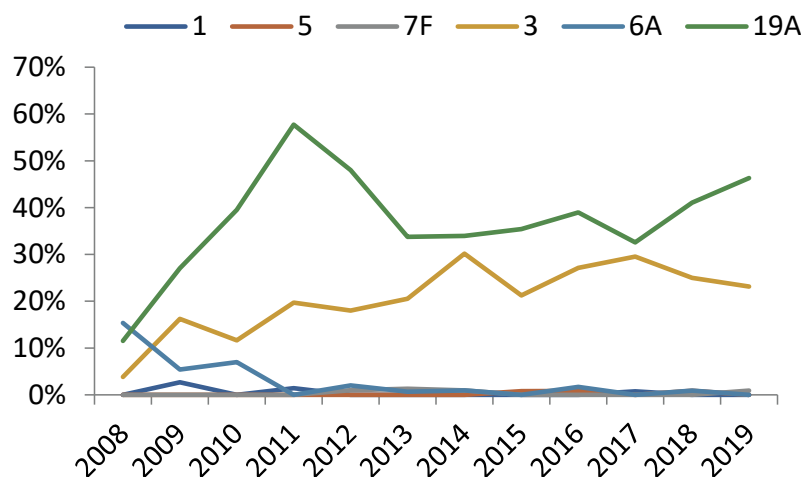
naznačuje vysoký vplyv očkovania. Počas celého obdobia štúdie sérotypy „PCV10“ nikdy nepredstavovali relevantný podiel pneumokokových AOM izolátov. Pri paralelnom používaní PCV13 a PCV10, kde podiel PCV10 dominoval medzi rokmi 2012 a 2017, sérotypy „PCV13“ (19A a 3) trvalo tvorili väčšinu potenciálne očkovaním preventabilných sérotypov pneumokokovej AOM (obr. 2) a tvorili 2/3 izolátov až do roku 2019. Tento výskyt je v súlade s nálezmi z iných krajín, kde dominoval PCV10 na trhu (12, 13, 14).

Skutočné použitie PCV na Slovensku súviselo s dostupnosťou vakcín (obr. 3) a s individuálnou voľbou platcov (rodič, zákonný zástupca). Výsledkom bolo prevažne paralelné používanie a vplyv rôznych vakcín na záťaž pneumokokových AOM. Môžeme však povedať, že PCV10 – líder na trhu v rokoch 2012 – 2017 – mala porovnateľný efekt s PCV7, ktorá sa od roku 2011 nepoužíva, keďže ďalšie 3 serotypy (1, 5 a 7F) nikdy ne-

zohrali klinicky relevantnú úlohu u slovenských detí s AOM. V tomto bode predstavujú sérotypy 3 a 19A jediné vakcínami preventabilné sérotypy AOM, ktoré boli izolované v tejto štúdii do roku 2019. Špecifickú úlohu PCV10 na sérotyp 19A a jeho potenciálne ochranné účinky imunologických cross reakcií medzi sérotypmi 19F a 19A (19A nie je antigénom v PCV10) síce nemožno kvantifikovať v observačnej štúdii 2008 – 2019, ale veľké množstvo dôkazov z nosičstva pneumokokov, AOM a invazívnych pneumokokových ochorení (IPO) v iných krajinách, ako Fínsko (15), Chile (12), Belgicko (13) a iné (14), naznačuje, že dlhodobá cross protektívita PCV10 proti sérotypu 19A je obmedzená, alebo neexistuje. Aj preto sérotyp 19A bol hlavným replacemtovým kmeňom počas observačnej štúdie a teoretické pokrytie PCV13 bolo v sledovanom období nad 70 % (obr. 4) zahrňajúc sérotyp 19A a 3. Paralelné používanie PCV10 spolu s PCV13 viedlo k podobným dy-

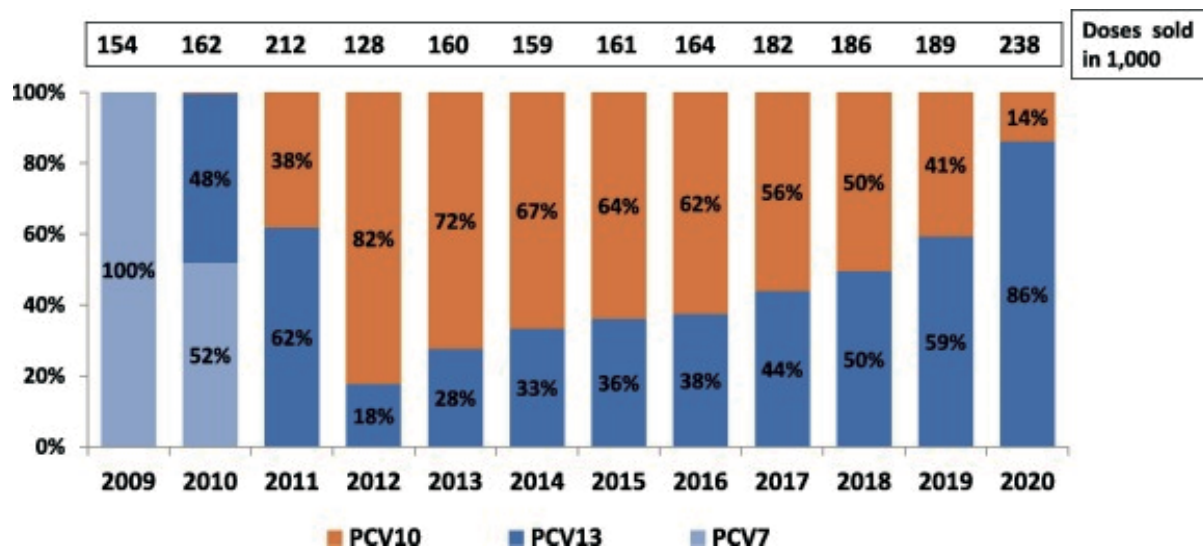
Obrázok 2. distribúcia PCV13 sérotypov 2008 – 2019 u detí do 6 rokov.

Figure 2. Distribution of PCV13 serotypes from 2008 to 2019 in children under 6 years of age.



Obrázok 3. Predané dávky PCV na Slovensku (horná línia; zaokrúhlené a v tisícoch dávok) podľa typu vakcíny a príslušného podielu na trhu (percentá v rámci farebných oblastí stĺpcov) v rokoch 2009 – 2020. Zdroj: Národné centrum zdravotníckych informácií, od roku 2017 IMS KaratNet Slovakia, s.r.o.

Figure 3. PCV doses sold in Slovakia (upper line; rounded and in thousands of doses) by vaccine type and corresponding market share (percentages within the colored areas of the bars) from 2009 to 2020. Source: National Health Information Center, from 2017 onwards IMS KaratNet Slovakia s.r.o.



namikám redukcie sérotypov, ako bolo pozorované v južnom Izraeli (16), kde je PCV13 jedinou dostupnou vakcínou pre deti. Tieto závery potvrdzuje stanovenie incidencie pneumokokových otitíd v Bratislavskom samosprávnom kraji (BSK) (obr. 5), rozdiel tvoril len sérotyp 19A a sérotyp 3, ktorý sa v PCV10 nenachádza. Skúmanie kolektívnej ochrany proti invazívnym pneumokokovým ochoreniam IPO zo Spojených štátov naznačuje, že prah zaočkovanosti populácie, ktorý zníži cirkuláciu invazívnych sérotypov, je v rozmedzí 60 až 70 % (17), ale môže byť aj nižší (18). Okrem toho je účinok paralelných očkovacích schém na zníženie no-

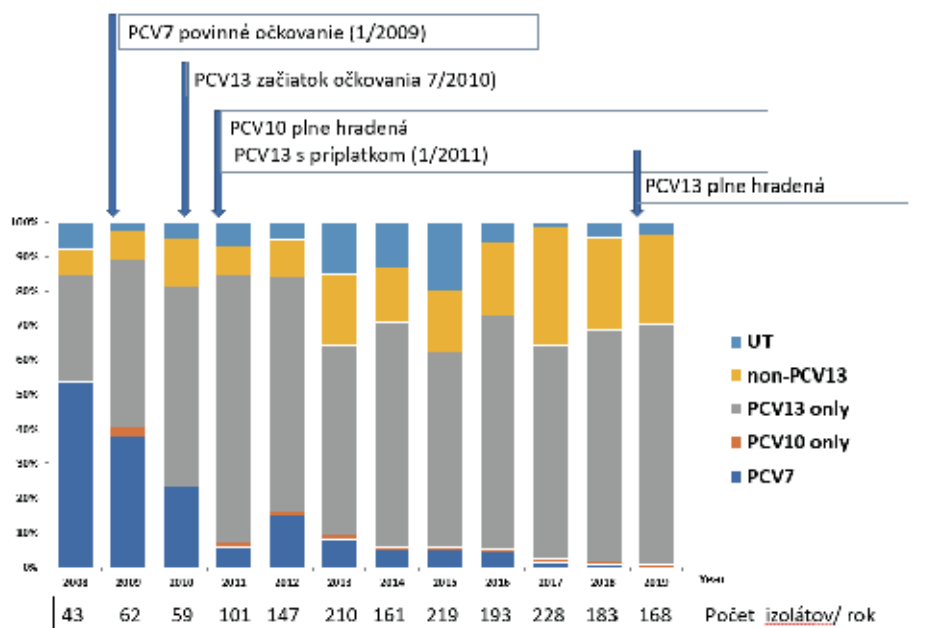
sičstva neznámy. Zvyšujúca sa antibiotická rezistencia sérotypu 19A, najmä medzi rokmi 2017 a 2019, je veľkým problémom verejného zdravotníctva. Až 75 % kmeňov sérotypu 19A počas študijného obdobia bolo rezistentných voči viacerým antibiotikám, čím zostáva len niekoľko možností liečby pre deti s pneumokokovou AOM.

### ATB rezistencia

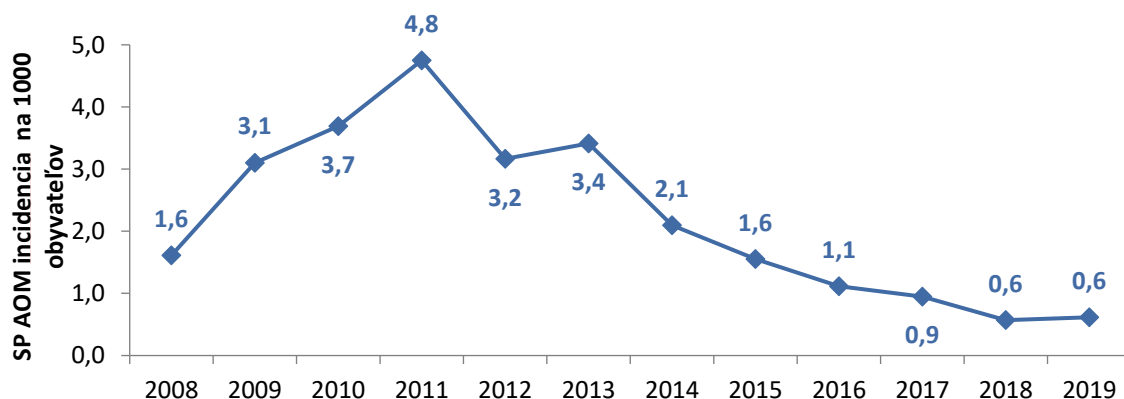
Vo svete replacement sérotypov po zavedení PCV7 viedol k zvýšeniu rezistencie voči antibiotikám pri nonPCV7 sérotypoch, najmä demaskovaním MDR

**Obrázok 4. Podiel pneumokokových sérotypov izolovaných v rokoch 2008 – 2019 z tekutiny zo stredného ucha u detí < 6 rokov s AOM na Slovensku podľa pokrytia vakcínami.** Zmeny v odporúčaní očkovania sú zobrazené v hornej časti grafu, šípky označujú čas zavedenia. Počet izolátov pre každý rok je zobrazený pod grafom. UT = netyfovateľné; non-PCV13 = sérotypy, ktoré nie sú zahrnuté v PCV13 (t. j. všetky okrem sérotypov 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9, 14, 18C, 19A, 19F, 23F); PCV13 only = sérotypy, ktoré nie sú v PCV7 a 10 (t. j. sérotypy 3, 6A, 19A); PCV10 only = sérotypy, ktoré sú v PCV10, ale nie v PCV7 (t. j. sérotypy 1, 5, 7F); PCV7 sú sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

**Figure 4. Proportion of pneumococcal serotypes isolated from middle ear fluid in children under 6 years of age with AOM in Slovakia from 2008 to 2019, according to vaccine coverage.** Changes in vaccination recommendations are shown at the top of the chart, with arrows indicating the time of introduction. The number of isolates for each year is displayed below the chart. UT = non-typeable; non-PCV13 = serotypes not included in PCV13 (i.e., all except serotypes 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9, 14, 18C, 19A, 19F, 23F); PCV13 only = serotypes included in PCV13 but not in PCV7 or PCV10 (i.e., serotypes 3, 6A, 19A); PCV10 only = serotypes included in PCV10 but not in PCV7 (i.e., serotypes 1, 5, 7F); PCV7 = serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.



**Obrázok 5. Incidencia / 10<sup>5</sup> AOM s izoláciou *S. pneumoniae* v bratislavskom regióne v rokoch 2008 – 2019 u detí < 6 rokov.**  
**Figure 5. Incidence per 10<sup>5</sup> of AOM with isolation of *S. pneumoniae* in the Bratislava region from 2008 to 2019 in children under 6 years of age.**



(multi-drug resistant) sérotypu 19A v posledných rokoch (19). V našom regióne (stredná Európa) je replacement tiež najvýraznejší pri MDR 19A, ktorý sa stal dominantným sérotypom v AOM od roku 2010 (9). V minulosti (2000 - 2009) sa v niektorých štúdiách poukazuje, že vzory predpisovania antibiotík môžu mať silnejší vplyv na epidemiológiu sérotypov invazívnych ochorení než použitie vakcíny (20) a azitromycín bol považovaný za silný induktor rezistencie voči antibiotikám pri pneumokokoch (21). Podľa našich výstupov zo štúdie (obr. 6) sa dá interpretovať vzostup multirezistencie 19A práve nevhodným použitím PCV10 vakcíny v rokoch 2011 - 2018 s dominantným „market-share“ na trhu. Rezistencia voči makrolidom na Slovensku je stále vysoká: 1996 (64,1 %), 2006 (47,5 %), 2009 (40,9 %), hoci v rokoch 2008 - 2009 bolo predpisovanie makrolidov pri liečbe AOM na úrovni 16,28 % a 15,53 % (22), perzistencia makrolidovej rezistencie SP je v sledovanom období 2008 - 2019 40,4 % (9). Rezistencia sérotypu 19A voči PNC v roku 2019 dosiahla 70 % a MDR 19A bola 75 % (9).

Keďže ide o observačnú štúdiu a nie efficacy study vakcín, ktorá bola predtým preukázaná, sústredili sme sa na vplyv na Slovensku používaných PCV vakcín na relatívnu distribúciu sérotypov. Napriek tomu naše nálezy korelujú s populačnými údajmi z južného Izraela (23) (Južný Izrael je počtom obyvateľov podobný BSK a má najväčšiu publikovanú databázu pneumokokových sérotypov pri AOM) s rozdielom, že sme nepozorovali rýchlu elimináciu sérotypov PCV13, a to predovšetkým 19A. Toto však možno vysvetliť paralelným používaním PCV vakcín, kde PCV10 nepokrýva sérotypy 3 a 19A. Aj zníženie incidencie sérotypov mimo PCV13 pozorované v Bratislavskom samosprávnom kraji možno vysvetliť vplyvom PCV na nepneumokokové AOM (24, 25). Paralelné používanie vakcín a absencia registra vakcín v krajine znemožnili akékoľvek závery o účinkoch konkrétneho vakcinačného produktu. Na druhej strane takéto paralelné používanie vakcín, podľa nášho najlepšieho vedomia, nebolo nikde inde vyhodnotené pre pneumokokové sérotypy spôsobujúce AOM. Situácia na Slovensku pravde-

podobne odzrkadľuje reálnu situáciu v mnohých krajinách s nízkymi a strednými príjmami (LMIC), kde sú obmedzené zdroje verejného zdravotníctva na nákup vakcín. Paralelné používanie vakcín môže byť v mnohých štátoch veľmi bežné. Krajiny západnej Európy opakovane menia PCV, ako aj „schedule“ a „booster“ dávky zo socioekonomických príčin. Sérotypová rozmanitosť a replacementový fenomén v rôznych častiach sveta predstavuje veľkú výzvu pre vývoj nových PCV vakcín závislých od aktuálnej surveillance sérotypov. Silným argumentom tejto štúdie je veľký počet testovaných kmeňov (n = 1131) počas dlhého časového obdobia (12 rokov) s konzistentným používaním rovnakých postupov v štúdiu. Podľa nášho najlepšieho vedomia ide o prvý dátaset, ktorý ukazuje populačný vplyv paralelného používania PCV vakcín na pneumokokové sérotypy spôsobujúce AOM. Medzi PCV vakcíny v schvaľovacom procese a tie, ktoré budú v blízkej budúcnosti uvedené do komerčného používania, patria PCV 15 a PCV 20 (obr. 7).

Záveru štúdie zo Slovenska v rokoch 2008 - 2019 obsahujúce údaje o alarmujúcej pneumokokovej rezistencii cirkulujúcich sérotypov uvádzajú podiel jednotlivých sérotypov pri AOM a dávajú možnosť klinického využitia pre odbornú verejnosť pre výber a implementáciu nových sérotypovo špecifických PCV v našom regióne strednej Európy.\*

\*Autori prehlasujú, že štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi príslušnej komisie zodpovednej za klinické štúdie a Helsinskou deklaráciou z roku 1975, revidovanou v roku 2000.

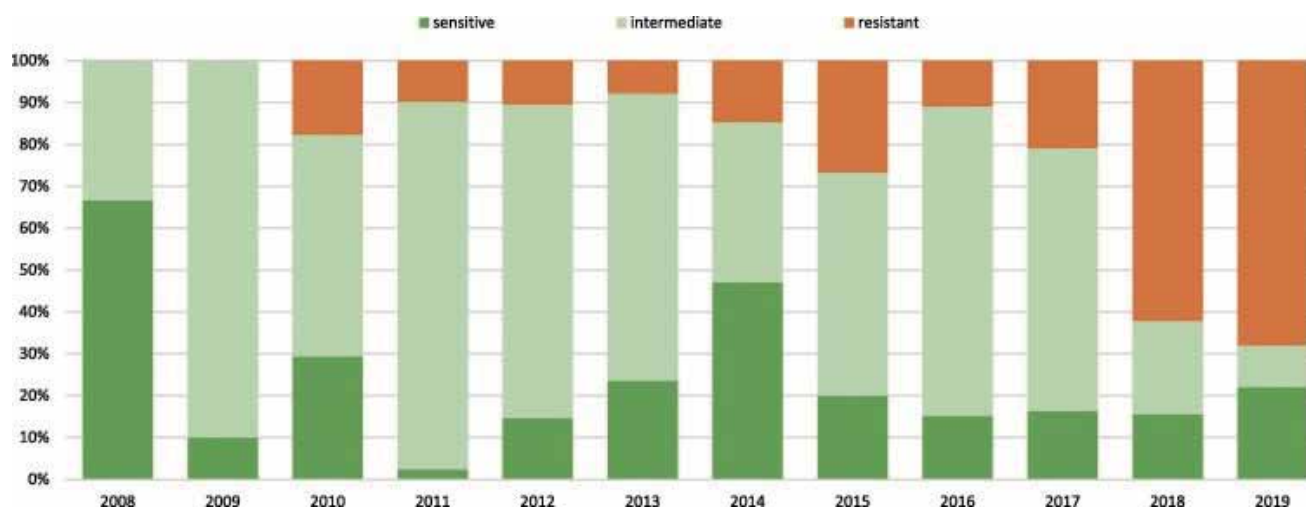
Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

## Literatúra

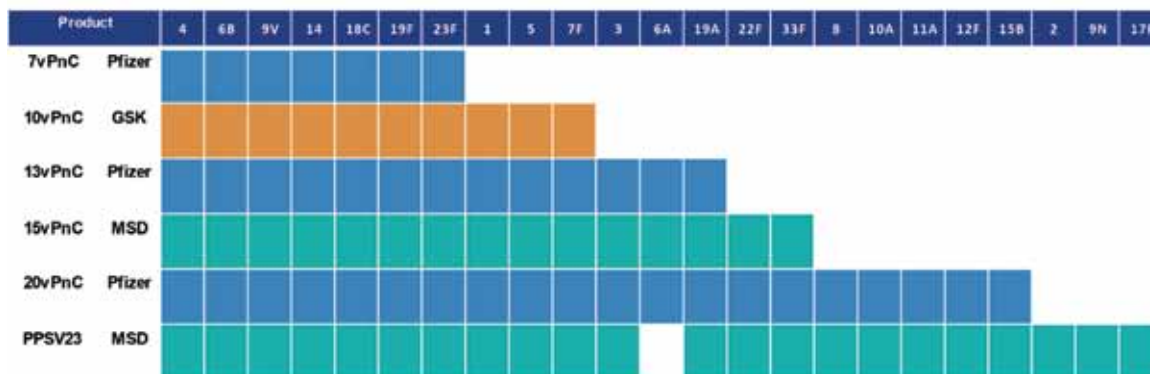
1. Van DYKE MK, PIRÇON JY, COHEN R, MADHI SA, et al. Etiology of Acute Otitis Media in Children Less Than 5 Years of Age: A Pooled Analysis of 10 Similarly Designed Observational Studies *Pediatr Infect Dis J* 2017, 36 (3): 274 - 228.
2. SEGAL N, LEBOWITZ E, DAGAN R, LEIBERMAN A. Acute otitis media - diagnosis and treatment in the era of antibiotic resis-

**Obrázok 6. Citlivosť na penicilín SP sérotypu 19A u detí < 6 rokov s AOM (všetky izoláty zo Slovenska).**

**Figure 6. Penicillin susceptibility of *S. pneumoniae* serotype 19A in children under 6 years of age with AOM (all isolates from Slovakia).**



Obrázok 7. PCV vakcíny a zastúpenie sérotypov v jednotlivých ST závislých PCV. Zdroj: Pfizer  
 Figure 7. PCV vaccines and serotype composition in individual serotype-specific PCVs. Source: Pfizer.



tant organisms: updated clinical practice guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005, 69: 1311 – 1319.

- WEINBERGER DM, TRZCIŃSKI K, LU YJ, BOGAERT D. et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence *PLoS Pathog* 2009, 5: e1000476.
- JOHNSON HL, DELORIA-KNOLL M, LEVINE OS. et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010, 7: e1000348.
- Van DEURSEN AM, van MENS SP, SANDERS EAM, et al. Invasive pneumococcal disease and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *The Netherlands Emerg Infect Dis* 2012, 18: 1729 – 1737.
- OLSEN JK, LYKKEGAARD J, HANSEN MP, et al. Prescription of antibiotics to children with acute otitis media in Danish general practice. *BMC Fam Pract* 2020, 21: 177. Doi 10.1186/s12875-020-01248-0
- van UUM RT, VENEKAMP RP, PASMANS CT, et al. Cost of childhood acute otitis media in primary care in the Netherlands: Economic analysis alongside a cluster randomised controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2021, 21: 193. Doi 10.1186/s12913-021-06157-1
- BARKAI G, GREENBERG D, GIVON-LAVI N, et al. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 2005, 11: 829–837.
- DAGAN R, PELTON S, BAKALETZ L, COHEN R. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease *Lancet Infect Dis* 2016, 16 (4): 480 – 492.
- BEN-SHIMOL S. The impact of the widespread introduction of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal and non-pneumococcal otitis media. *CID* 2016.
- MACAJ M, PERDOCHOVA L, JAKUBIKOVA J. *Streptococcus pneumoniae* as cause of acute otitis media (AOM) in Slovak children in the pneumococcal conjugate vaccine era (2008–2019). *Vaccine* 2023, 41 (2): 452 – 459.
- POTIN M, FICA A, WILHEM J, et al. Opinión del Comité Consultivo de Inmunizaciones Sociedad Chilena de Infectología. Vacuna neumocócica conjugada en niños y la emergencia de serotipo 19A. *Rev Chilena Infectol* 2016, 33 (3): 304 – 306.
- ISTURIZ R, SINGS HL, HILTON B, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: Worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines* 2017, 16 (10): 1007 – 1027.
- DESMET S, LAGROU K, WYNDHAM-THOMAS C. et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study *Lancet Infect Dis* 2021, 21 (1): 127 – 136.
- VESIKARIT, FORSTEN A, SEPPÄ I, et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* Protein D - Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media – A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2016, 5 (3): 237 – 248.
- BEN SHIMOL S, GREENBERG D, GIVONAVI N, et al. Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active

prospective nationwide surveillance. *Vaccine* 2014, 32 (27): 3452 – 3459.

- KLUGMAN KP. Herd protection induced by pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet Glob Health* 2014, 2 (7): e365 – e366.
- CHAN J, GIDDING HF, BLYTH CC, et al. Levels of pneumococcal conjugate vaccine coverage and indirect protection against invasive pneumococcal disease and pneumonia hospitalisations in Australia: An observational study. *PLoS Med* 2021, 18 (8): e1003733.
- LIÑARES J, ARDANUY C, PALLARES R, FENOLL A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010, 16 (5): 402–410.
- BLACK S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology. Potential for Misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29: 301–303.
- DAGAN R, GIVON-LAVI N, LEIBOVITZ E, et al. Introduction and proliferation of multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009, 199: 776–785.
- HUPKOVÁ H, TRUPL J, STANKOVIC I, et al. Microbiological and therapeutical aspects of pneumococcal diseases in the Slovak Republic. *Bratisl Lek Listy* 2010, 111 (7): 404–409.
- BEN-SHIMOL S, GIVON-LAVI N, LEIBOVITZ E, et al. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Non pneumococcal Otitis Media. *CID* 2016, 63 (5): 611 – 618.
- Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease *Lancet Infect Dis* 2016, 16 (4): 480 – 492.

Do redakcie došlo 16. 4. 2025.

**Adresa pre korešpondenciu:**

**MUDr. Matúš Mačaj**  
 ORL klinika SZU  
 Nsv. Michala, a.s.  
 Satinského 1  
 811 08 Bratislava  
 E-mail: m.macaj@centrum.sk, matus.macaj@nsmas.sk