

Bezpečnost konjugované 7valentní pneumokokové vakcíny

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D., MUDr. Jan Smetana, Ph.D.

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Mezi jedny z priorit vakcinace dětí patří očkování proti pneumokokům u dětí do 2 let věku. K dispozici je zatím jediná registrovaná konjugovaná 7valentní pneumokoková vakcína (PCV7). Její reaktogenita a bezpečnost byla hodnocena v řadě pre i postlicenčních studií. Nejčastější reakce jsou bolestivost v místě vpichu a horečka, které mohou být vyšší v případě simultánní vakcinace s ostatními dětskými vakcínami. V letošním roce by měla být PCV7 vakcinace zařazena do očkovacího kalendáře v České republice (ČR). Svůj význam má dlouhodobé sledování bezpečnosti vakcíny po jejím zavedení do rutinní vakcinace. V ČR bylo v roce 2008 hlášeno celkem 23 nežádoucích reakcí na 100 tisíc distribuovaných dávek, z nichž 8 bylo označeno za závažné. PCV7 je bezpečná, dobře tolerovaná vakcína s přiměřenou reaktogenitou u zdravých, ale i specifických rizikových skupin dětí.

Klíčová slova: pneumokoky, reaktogenita, bezpečnost, konjugovaná vakcína.

Safety of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine

The vaccination priorities include vaccination of children against pneumococcal disease in children under 2 years of age. There is still the only registered 7-valent conjugate pneumococcal vaccine (PCV7). Its reactogenicity and safety was assessed in a number of pre- and post-licensure studies. The most common reactions are soreness at the site of vaccination and fever, which may be higher in case of simultaneous vaccination with other childhood vaccines. In 2009, should be PCV7 vaccination included in the vaccination schedule in the Czech Republic (CR). There is an importance of the long-term monitoring of the safety of the vaccine after its introduction into the routine vaccination. There was reported a total number of 23 adverse reactions per 100 thousand doses, of which 8 was identified as serious in the Czech Republic in 2008. PCV7 is safe, well-tolerated vaccine with adequate reactogenicity in healthy, as well as specific groups of children at risk.

Key words: pneumococcus, reactogenicity, safety, conjugate vaccine.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(1): 26–30

Úvod

Onemocnění vyvolaná *Streptococcus pneumoniae* patří mezi nejčastější a nejzávažnější bakteriální infekce u novorozenců a malých dětí (1). Závažná invazivní pneumokoková onemocnění se vyskytují zejména u dětí mladších 2 let. K objevu pneumokoků došlo před více jak 100 lety a první studie s vakcínou byly zahájeny již v roce 1911. Vzhledem k neúčinnosti polysacharidových pneumokokových vakcín (PPV) v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění u dětí mladších 2 let pokračoval vývoj konjugovaných vakcín (PCV), které mohou být aplikovány již od 2 měsíců věku. V těchto vakcínách je antigen navázan (konjugován) na bílkovinný nosič, což vede k výraznému zvýšení imunogenního potenciálu vakcíny. Jako antigen je použit polysacharid pouzdra nejčastěji se vyskytujícími sérotypy *S. pneumoniae*. Podle počtu použitých sérotypů může být konjugovaná vakcína např. 7, 9, 10, 11 nebo 13valentní. V únoru roku 2000 byla poprvé zaregistrována v USA a v roce 2001 v Evropě 7valentní konjugovaná pneumokoková vakcína Prevenar (PCV7, Prevenar, firma Wyeth) určená k očkování ko-

jenců a malých dětí od 2 měsíců do 5 let věku. Na českém trhu se tato vakcína objevila v září 2005. V přípravkách na registraci jsou další dvě vícevalentní vakcíny, 13valentní (PCV13, firma Wyeth) a 10valentní (PCV10, firma GSK).

Tím byl zahájen proces postupného začleňování pneumokokové vakcinace novorozenců do národních imunizačních schémat jednotlivých zemí. Rozšiřování pneumokokové vakcinace patří mezi jednu z priorit Světové zdravotnické organizace v očkování. Již 16 zemí západní Evropy rutinně očkuje všechny nově narozené děti proti pneumokokům, v porovnání se zeměmi střední a východní Evropy, kde rutinně očkují zatím pouze 4 země (Slovensko, Maďarsko, Řecko a Turecko). V České republice bude rozšířen národní očkovací kalendář o pneumokokovou vakcinaci novorozenců v letošním roce. Účinnost PCV7 je ovlivněna zastoupením jednotlivých pneumokokových sérotypů v populaci, které se může lišit podle zemí. Vzhledem k distribuci jednotlivých sérotypů *S. pneumoniae*, vyvolávajících invazivní pneumokoková onemocnění u 0–4letých dětí v ČR v letech 2000–2006, pokrývá u nás PCV7 vakcína 64,6 % sérotypů (2).

Sledování a hodnocení bezpečnosti nově zaváděných vakcín je nedílnou součástí rozhodování pro individuální použití očkovací látky, ale i pro její zavedení do národního imunizačního schématu k plošné vakcinaci. Vzhledem k dostatečným údajům o bezpečnosti vakcíny z pre-registračních studií má svůj význam zejména dlouhodobé sledování bezpečnosti po zavedení vakcíny do rutinní praxe, které může odhalit při velkém počtu vyočkových dávek i některé vzácnější nežádoucí účinky po očkování.

Hodnocení reaktogenity a bezpečnosti

Bezpečnost konjugované pneumokokové vakcíny (PCV7) byla hodnocena v řadě pre i postlicenčních klinických studií. Nejvíce komplexních hodnocení PCV7 bylo prováděno převážně v prelicenčních studiích, které hodnotily bezprostřední reaktogenitu po jednotlivých dávkách PCV7 vakcíny. Bezpečnost vakcíny byla prokázána u dětí do 7 let věku, včetně novorozenců, nezralých a nedonošených dětí (3). Maximum hodnocení reaktogenity bylo provedeno u dětí do 2 let věku. U dětí ve věku 2–15 měsíců je PCV7

vakcína aplikována často simultánně s ostatními dětskými vakcínami (DTP, IPV, Hib, HepB, MMR, MMR-V) a je obtížné určit, zda celkové reakce po očkování jsou v příčinné souvislosti s PCV7 vakcínou nebo ostatními dětskými vakcínami. Nejčastější reakce po očkování PCV7 jsou lokální reakce v místě aplikace a z celkových reakcí pak horečka. Přesto frekvence většiny reakcí byla v řadě provedených studií nízká a průběh mírný. Ve studiích porovnávajících reaktogenitu PCV7 vakcíny s ostatními vakcínami dětského věku (např. DTP) nebo s kontrolními vakcínami (inaktivovaná polio vakcína, meningokoková konjugovaná vakcína) byly hlášeny vyšší, ale i nižší frekvence výskytu lokálních reakcí než po kontrolních či simultánních vakcínách. Autoři Tichmann-Schumann a kol. uvádějí vyšší lokální reaktogenitu (otok po první dávce, bolest a zarudnutí po 4. dávce) v místě vpichu PCV7 a výskyt horečky při aplikaci vakcíny spolu s hexavakcínou v porovnání s aplikací samotné hexavakcíny. Výskyt lokálních reakcí ve vybraných studiích znázorňuje tabulka 1.

V období 2–4 dnů po vakcinaci se objevuje mírná bolestivost v místě vpichu v 1,0–37,7 %, bolestivost omezující pohyb končetinou v 6,8–9,5 %, zarudnutí v 7,8–58,1 % (do 18 % zarudnutí větší než 2 cm) a otok-zduření v 1,6–69,4 % (větší než 2 cm do 21 % případů). Tento procentuální výskyt lokálních reakcí je stejný nebo nižší jako výskyt reakcí u ostatních dětských simultánně aplikovaných vakcín u stejného dítěte (4).

U starších dětí, ve věku 2–3 let, očkováných jednou dávkou PCV7 se objevují některé lokální příznaky častěji, např. bolestivost u 39,1 %

dětí, bolestivost omezující pohyb končetinou u 15,7 % dětí (5).

Horečka je nejčastější celkovou reakcí po očkování pneumokokovou konjugovanou vakcínou, která je u kojenců pozorována častěji než u kontrolních skupin. Četnost febrilních reakcí (> 38 °C) se v různých studiích poměrně výrazně liší. V provedených studiích s PCV7 se pohybovala v rozpětí od 15,1–31,4 %. Například ve studiích s kandidátní 11valentní vakcínou se febrilní reakce vyskytovaly ještě častěji, v 21–53 % případů. Po očkování PCV7 byl zaznamenán statisticky významně vyšší výskyt horečky než po očkování konjugovanou vakcínou proti meningokoku typu C nebo vakcínou proti virové hepatitidě typu B (VHB).

V případě simultánní aplikace s hexavalentní vakcínou (Infanrix Hexa) byl zaznamenán vyšší výskyt febrilních reakcí; u dětí očkováných souběžně jednou dávkou PCV7 a hexavakcínou byla horečka > 38 °C pozorována u 28,3–48,3 % dětí v porovnání s 15,6–23,4 % dětí se samostatnou hexavakcínou (6).

Z ostatních celkových reakcí po očkování se nejčastěji vyskytovaly příznaky, jako je zvýšená dráždivost, ospalost a neobvyklý pláč. Všechny tyto příznaky byly hodnoceny pouze jako mírné. Po vakcinaci se mohou vzácněji objevit i jiné příznaky, se kterými je nutné počítat a které mohou být vyvolány vakcinací, jako např. kopřivka, vyrážka, nadměrný pláč, hypotonie, zpomalené chování, cyanóza nebo přechodná granulocytopenie.

V souvislosti se zahájením používání PCV7 vakcíny se sledoval také výskyt křečí po vakcinaci. Křeče mohou tvořit až 9 % všech reakcí,

v 81 % se vyskytují současně s febrilní reakcí a 15 % případů křečí se vyskytlo u dětí očkováných pouze pneumokokovou vakcínou bez jiné simultánní vakcinace (7). V rámci dvouletého sledování bezpečnosti PCV7 vakcíny v USA po registraci bylo hlášeno 13,2 nežádoucích reakcí na 100 tisíc dávek. Závažné reakce tvořily 14,6 % všech postvakcinačních reakcí, což je plně srovnatelné s reakcemi po jiných pediatrických vakcínách (14,2 %).

V krátké době budou zaregistrovány a objeví se na trhu nové vícevalentní konjugované pneumokokové vakcíny – 10valentní vakcína firmy GSK (PCV10) a 13valentní vakcína firmy Wyeth (PCV13). Bezpečnost PCV13 byla hodnocena v preregistračních studiích a z výsledků 12 studií u celkem 7 240 dětí vyplývá srovnatelná bezpečnost s PCV7, kdy nejčastější reakcí byla horečka (převážně do 39 °C), která byla častější po 4. dávce vakcíny než po prvních třech dávkách. Po aplikaci PCV13 bylo zaznamenáno více lokálních zarudnutí než po PCV7 (8).

Bezpečnost vakcíny u rizikových skupin

PCV7 vakcína byla hodnocena u HIV pozitivních osob, dětí s hematologickým onemocněním, předčasně narozených novorozenců, dospělých po transplantaci ledvin nebo starých osob. Ve studii Nachmann a kol. (9) sledovali 30 HIV + kojenců. Zaznamenali jen několik závažnějších lokálních a febrilních reakcí, dvě děti očkované PCV7 a jedno dítě z placebo skupiny zemřely. Žádné úmrtí ovšem nebylo v příčinné souvislosti s aplikací PCV7 vakcíny. Žádná závažná postvakcinační reakce nebyla hlášena

Tabulka 1. Reaktogenita PCV7 podle jednotlivých dávek vakcíny: randomizované studie u zdravých dětí do 2 let věku (upraveno dle DeStefano F, et al., Bulletin of the WHO, May 2008, 86(5))

Reaktogenita	Dávky vakcíny	Studie					
		Shinefield et al. (1999)	Black et al. (2000)	Eskola et al. (2001)	Schmitt et al. (2003)	Tichmann-Schumann et al. (2005)	Knuf et al. (2006)
PCV7 (n)		272	693	831	118	175	125
Zarudnutí (%)	1.	17,0	10,0	14	14,2	39,3	21,8
	2.	18,0	11,6	16	16,0	42,4	29,2
	3.	16,0	13,8	20	20,8	37,1	23,9
	4.	9,1	10,9	15	31,9	51,4	32,1
Otok (%)	1.	10,0	9,8	6	6,6	22,5	24,4
	2.	11,0	12	5	9,5	29,1	28,6
	3.	9,0	10,4	5	0,8	26,5	21,3
	4.	6,4	12,1	6	9,9	37,0	36,9
Horečka (%)	1.	21,5	15,1	14,3	44,5	42,8	32,8
	2.	33,5	23,9	18,4	33,0	49,4	42,3
	3.	29,6	19,1	23,5	29,0	33,5	28,3
	4.	11,0	21	11,5	48,2	48,6	50,0

po aplikaci pneumokokové polysacharidové 23valentní vakcíny (PPV23) nebo PCV7 vakcíny ani u HIV pozitivních dospělých osob (10). V randomizované studii s 18 HIV pozitivními a 17 HIV negativními kojenci byl hlášen srovnatelný výskyt lokálních reakcí v místě vpichu 5valentní PCV vakcíny a febrilních reakcí v obou skupinách (11).

PCV7 vakcína byla bezpečná u dětí se srpkovitou anémií. Reaktogenita vakcíny u nemocných dětí se nelišila od reaktogenity u kontrolní, zdravé skupiny dětí. Výskyt lokálních reakcí po třech dávkách vakcíny byl stejný u nemocných dětí (52% výskyt) jako u zdravých dětí (57% výskyt). Horečka ($> 38^{\circ}\text{C}$) se objevila u 7% očkovaných nemocných dětí versus 19% očkovaných zdravých dětí (12).

Při sledování vakcinace PCV7 nebo PPV23 vakcínou u dospělých osob po transplantaci ledvin nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve výskytu zarudnutí v místě aplikace nebo lokální bolestivosti. Nejčastějším příznakem po očkování u dětí – příjemců transplantátů byla bolestivost v místě vpichu, přičemž nebyl žádný rozdíl mezi PCV7 nebo PPV23 vakcínou (13, 14).

Bezpečnost PCV7 vakcíny byla prokázána i u předčasně narozených dětí. Reaktogenita vakcíny v této rizikové kohortě dětí byla srovnatelná s dětmi narozenými v termínu, bez významného rozdílu ve frekvenci lokálních reakcí a horečky. Nejčastější celkovou reakcí byla horečka $> 39^{\circ}\text{C}$, která se vyskytla v obou skupinách dětí, bez statisticky významného rozdílu (3, 15).

Reaktogenita různě velikých dávek PCV7 vakcíny aplikované jako revakcinační dávka starším osobám, které byly v minulosti očkovány PPV23 vakcínou, byla srovnatelná s polysacharidovou vakcínou (16).

Konjugovaná pneumokoková vakcína není určena k očkování dospělých osob, proto se bezpečnost PCV7 nesleduje ani u gravidních žen. K očkování dospělých osob je k dispozici polysacharidová vakcína (PPV23). Ani její bezpečnost během očkování v graviditě nebyla hodnocena a chybí potřebná bezpečnostní data. Spolehlivé údaje o teratogenitě nejsou k dispozici ani u zvířat. Z klinických studií a praxe neexistují dostatečné údaje ke zhodnocení možného malformačního nebo toxického účinku této vakcíny na plod v průběhu prvního trimestru těhotenství. Dosud ale nebyla hlášena žádná poškození nebo negativní efekt na plod u žen, které byly očkovány náhodně v průběhu těhotenství, kdy se o graviditě nevědělo. Přesto se použití vakcíny v prvních třech měsících těhotenství nedoporučuje. Může být o něm uvažováno až

v posledních třech měsících, pokud je to nutné. Omezené údaje z malé skupiny očkovaných žen ukázaly nepatrně zvýšenou ochranu v prvních šesti měsících života novorozenců, jejichž matky byly před otěhotněním očkovány. Kojení nevylučuje možnost očkování. Gravidita je tedy relativní kontraindikací a kojení není kontraindikací očkování proti pneumokokům.

Bezpečnost a nežádoucí účinky Prevenaru v ČR

Nežádoucí účinky vakcín jsou podle zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. sledovány a každý lékař či jiný zdravotnický pracovník má povinnost je hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Někdy jsou nežádoucí účinky hlášeny očkujícím lékařem nebo i rodičem očkovaného dítěte přímo výrobcí vakcíny, kde pracovník zodpovědný za farmakovigilanci tyto údaje zpracovává. Nežádoucí účinky se rozdělují na nezávažné (neočekávané) a závažné (spojené s hospitalizací, ohrožením života nebo úmrtím).

V ČR bylo v roce 2008 hlášeno celkem 23 nežádoucích účinků u dětí očkovaných vakcínou Prevenar, z nichž 4 byly hlášeny lékařem přímo SÚKLu. V 7 případech byl uveden pravděpodobný příčinný vztah k očkování. Těchto 23 nežádoucích účinků připadá na téměř 100 000 distribuovaných dávek vakcíny v roce 2008. Osm nežádoucích účinků bylo označeno jako závažné a 15 jako nezávažné. V případě závažných účinků se jednalo o 1 × hemolytickou reakci, 1 × astmatický záchvat, 1 × septickou streptokokovou pneumonií, 1 × varicellu, 1 × febrilní křeče, 1 × pyelonefritidu a 2 × případ epilepsie. Pouze ve dvou případech se jednalo o pravděpodobný přímý vztah k vakcinaci (hemolytická reakce a 1 × epilepsie), v jednom případě pouze o časovou souvislost s očkováním (pyelonefritida) a v ostatních případech není příčinná souvislost s očkováním známa. Případ epilepsie vztažený k vakcinaci se objevil u 6měsíční holčičky očkové 1 dávkou Prevenaru simultánně s 3. dávkou Infanrixu hexa. Tři měsíce po vakcinaci se u ní objevily záškuby v obličeji a po vyšetření neurologem byl stav uzavřen jako možná postvakcinační epilepsie. Z nezávažných účinků po vakcinaci se nejčastěji objevila horečka (7 ×), makulo-papulózní vyrážka (2 ×), exantém (2 ×), lymfadenitida, pozitivní výtěr z nosu na pneumokoka, ztráta obsahu vakcíny při aplikaci a aplikace dávky mimo schválené schéma.

Diskuze

Na základě výsledků klinických studií a hlášení nežádoucích účinků po vakcinaci je zřejmé, že v souvislosti s aplikací PCV7 vakcíny lze očekávat

víc lokálních reakcí a febrilních stavů než po aplikaci např. meningokokové konjugované vakcíny nebo vakcíny proti virové hepatitidě typu B. Nicméně většina reakcí je mírných a nevyžaduje žádnou léčbu. PCV7 vakcína nevede ke zvýšenému riziku vzniku závažných lokálních nebo febrilních reakcí. Vakcína je bezpečná s přiměřenou reaktogenitou i u specifických skupin rizikových dětí, včetně předčasně narozených dětí, dětí-příjemců transplantátů.

První výsledky s novou vícevalentní pneumokokovou vakcínou PCV13 ukazují, že bezpečnost a snášenlivost i této vakcíny bude srovnatelná s vakcínou Prevenar a že bude moci být aplikována simultánně s ostatními běžně používanými pediatrickými vakcínami.

PCV vakcíny jsou bezpečné a obecně velmi dobře tolerované, a to i v případě, že jsou simultánně aplikovány s ostatními vakcínami dětského věku. Zatím není dostatek údajů k bezpečnosti simultánní aplikace s živými vakcínami proti rotavirovým průjmům, proto by neměly být současně podávány. Tím jak více a více zemí zahajuje rutinní celoplošnou vakcinaci proti pneumokokovým onemocněním, se bude objevovat stále více nových bezpečnostních dat z postlicenčních sledování a postupně se bude upřesňovat bezpečnostní profil pneumokokových konjugovaných vakcín, včetně rozporuplných asociací vakcinace s výskytem astmatu. Stále zůstává řada otevřených problémů a otázek týkajících se nazofaryngeálního nosičství, antimikrobiální rezistence, redukce vakcinačních schémat, nutnosti přeočkování, zkřížené reaktivity, změny v distribuci sérotypů, nepřímého efektu vakcinace pro dospělou populaci. Většina těchto otázek může být zodpovězena pouze v dlouhodobém horizontu spojeném s rozšiřujícím se používáním pneumokokových vakcín a zavedením vhodné surveillance. Základní a hlavní efekt pneumokokové vakcinace je v prevenci invazivních pneumokokových onemocnění, zánětů středouší a nazofaryngeálních kolonizací. V současnosti je zřejmé, že PCV7 signifikantně redukuje zdravotní dopad pneumokokových infekcí u očkovaných, nepřímo i u neočkovaných kontaktů, a že vakcína je obecně velmi dobře tolerovaná a bezpečná.

Literatura

1. Poehling KA, Szilagyi PG, Edwards K, et al. Streptococcus pneumoniae-related illnesses in young children: secular trends and regional variation. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 413–418.

2. Motlová J, Beneš Č, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v letech 2000–2006. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2008; 57(1): 14–21.
3. Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 182–186.
4. Oosterhuis-Kafeja F, Beutels P, Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1986–2006). *Vaccine* 2007; 25: 2194–2212.
5. de Aristegui FJ, Cos AB, Zurimendi CA, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of pneumococcal seven-valent conjugate vaccine (Prevenar) administered in previously unvaccinated Spanish children aged 24–36 months. *Vaccine* 2005; 23(16): 1917–1922.
6. Prymula R. *Vaccinum pneumococcale saccharidum conjugatum*. *Remedia* 2006; 16(1): 27–34.
7. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292(14): 1702–1710.
8. Emini E. Extending the benefits of pneumococcal vaccination. Lecture at Pneumococcal conjugate vaccines-Bridging to the future, Istanbul, Turkey, 16–18 November 2008.
9. Nachmann S, Kim S, King J, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 292 Team. Safety and Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics* 2003; 112: 66–73.
10. Feikin DR, Elie CN, Goetz MB, et al. Randomized trial of the quantitative and functional antibody response to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and/or 23-valent polysaccharide vaccine among HIV-infected adults. *Vaccine* 2001; 20: 545–553.
11. King JC Jr, Vink PE, Farley JJ, et al. Safety and immunogenicity of three doses of five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1997; 99: 575–580.
12. O'Brien KL, Shift AJ, Winkelstein JA, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM(197) among infants with sickle-cell disease. Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. *Pediatrics* 2000; 106: 965–972.
13. Kumar D, Rotstein C, Mityata G, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 187: 1639–1645.
14. Lin PL, Michaels MG, Green M, et al. Safety and immunogenicity of the American Academy of Pediatrics-Recommended Sequential Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccine Schedule in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pediatrics* 2005; 116: 160–167.
15. Esposito S, Pugni L, Bosis S, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine* 2005; 23: 1703–1708.
16. Jackson LA, Neuzil KM, Whitney CG, et al. Safety of varying dosages of 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine in senior previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2005; 23: 3697–3703.

doc. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

*Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Trebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
chlibek@pmfhk.cz*
