

# VAKCINOLOGIE 3/2022

ČTVRTLETNÍK PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE, PEDIATRY, INFEKTOLOGY, VIROLOGY A MIKROBIOLOGY



## Z OBSAHU

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)

Nové trendy ve vývoji vakcín s důrazem na aplikační formy  
*New trends in vaccine development stressing administration forms*

Malárie, její původci, diagnostika, léčba a možnosti vakcinace  
*Malaria, its origins, diagnostics, treatments and the possibilities of vaccination*

### NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)

Jedlé vakcíny  
*Edible vaccine*

### ABSTRAKTY (ABSTRACTS)

XVII. Hradecké vakcinologické dny



### Vaccinology

Ročník (Volume) 16, 2022, číslo (Number) 3

#### Šéfredaktor (Editor-in-Chief)

prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.  
LF UK Hradec Králové

#### Redakční rada (Editorial Board)

prof. RNDr. Vanda Bošťíková, Ph.D.  
FVZ UO Hradec Králové

MUDr. Hana Cabrnová, MBA  
OSPD, Praha

MUDr. Daniel Dražan  
DD ordinace, Jindřichův Hradec

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.  
FVZ UO Hradec Králové

doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.  
Klinika infekčních, tropických a parazitárních nemocí  
2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc.  
Ústav epidemiologie LF UK, Plzeň

doc. MUDr. Jan Smetana, Ph.D.  
FVZ UO Hradec Králové

#### Mezinárodní redakční rada (International Editorial Board)

prof. Zsófia Mészner, M.D.  
Národní ústav dětského zdraví, Budapešť, Maďarsko

prof. Vytautas Usonis, M.D.  
Universita Vilnius, Vilnius, Litva

#### Odpovědný redaktor (Editor)

Mgr. Lukáš Malý  
e-mail: vakcinologie@eezy.cz

#### Vydavatel (Publisher)

EEZY Publishing, s.r.o.  
www.eezy.cz

#### Grafika a technické zpracování (DTP)

Jan Borovka

#### Korektury (Copy Editor)

Mgr. Lukáš Malý

#### Obchodní oddělení (Advertising)

e-mail: obchod@eezy.cz

#### DISTRIBUCE (Distributed by)

SEND Předplatné, spol. s r.o., Ve Žlíbku 1800/77,  
hala A3, 193 00 Praha 9  
tel. 225 985 225, Mobil: 777 330 370  
e-mail: mf@send.cz, www.send.cz

Smluvní vztah mezi vydavatelem a předplatitelem se  
řídí všeobecnými obchodními podmínkami pro  
předplatitele. Předplatné se automaticky prodlužuje.

#### Tisk (Printed by)

GRAFOTECHNA PLUS, s. r. o.

Všechny publikované články procházejí recenzí  
(A peer-reviewed journal).

Číslo bylo předáno do tisku 10. 1. 2022.

Časopis je indexován v Embase a Scopus.

Časopis je excerptován v Bibliographia Medica  
Čechoslovaca.

Časopis je zařazen Radou pro výzkum, vývoj a inovace  
vlády ČR na Seznam recenzovaných neimpaktovaných  
periodik vydávaných v České republice.

Vydavatel nenesou odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků.

Vydavatel a redakční rada nenesou odpovědnost  
za obsah inzerátů ani jiných materiálů komerční povahy.

Současně si redakce vyhrazuje právo na drobné  
stylistické úpravy článků. Reprodukce obsahu je  
povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

© EEZY Publishing, s.r.o., 2022

Evidenční číslo MK ČR: E 17165

ISSN 1802-3150

Vážení čtenáři, kolegové a kolegyně,

během času adventního by se chtělo oprostít od problémů každodenního života a v klidu spočinout v klidu v kruhu rodinném. Bohužel i v prosinci bylo nutné řešit řadu palčivých otázek. Ukazuje se, že covid-19 zanechal nejen obrovské škody ve společnosti, ale ovlivnil i náš imunitní systém. Nejedná se pouze o samotný SARS-CoV-2, ale dopady měla opatření také na ostatní infekční onemocnění. Izolační opatření ovlivnila například i výskyt chřipky a RS virových infekcí.

V současné době vnímáme poměrně masivní výskyt zejména RS virů. Příkladem je Německo, kde v minulých týdnech probíhala a stále probíhá velká epidemie, postihující z logiky věci zejména nejmladší ročníky v populaci. Došlo dokonce téměř k vyčerpání kapacity dětských lůžek, kdy 43 dětských nemocnic nemělo ani jedno volné lůžko, docházelo k sekundárním převozům a jistě byla ovlivněna kvalita péče. RS viry jsme viděli v České republice, ale i v jiných zemích Evropy už v loňském roce, kdy průběh onemocnění byl poměrně těžký, trvající až 14 dnů. Jistě je to dáno imunitním stavem populace, kdy vidíme několikileté vlny v závislosti na odstupu od předcházející epidemie. To nejsme zcela schopni ovlivnit.

Co ale ovlivnit schopni jsme, je otázka proočkovanosti proti chřipce. Jsme na prahu chřipkové sezóny, kdy na základě zkušeností od protinožců očekáváme horší sezónu ve srovnání s posledními lety. Paradoxně však zjišťujeme, že nákupy vakcín i její využití zatím klesly přibližně o dvacet procent. To jistě není dobrou vizitkou a jeden z hlavních problémů je riziko nákladů s nevyočkovánými dávkami, které leží na bedrech praktických lékařů, a ne na bedrech státu či pojišťovny. Proto v řadě případů velmi rezervovaný přístup praktických lékařů nevede k zvyšování proočkovanosti.

Snad se nám podařilo během vánočních svátků zregenerovat síly, neboť nás nečeká zcela jednoduchý rok.

S přáním všeho dobrého, a hlavně duševního i fyzického zdraví

**prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.**





<b>EDITORIAL</b> .....	107
------------------------	-----

### **PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEWS)**

Nové trendy ve vývoji vakcín s důrazem na aplikační formy New trends in vaccine development stressing administration forms <i>Roman Prymula, Lenka Teska Arnoštová</i> .....	110
Malárie, její původci, diagnostika, léčba a možnosti vakcinace Malaria, its origins, diagnostics, treatments and the possibilities of vaccination <i>Petr Šíma, Vanda Boštíková, Lucie Siráková</i> .....	120

### **NOVINKY VE VAKCINOLOGII (NEWS IN VACCINOLOGY)**

Jedlé vakcíny Edible vaccine <i>Hana Střítecká</i> .....	131
--	-----

### **ZPRÁVA (REPORT)**

XVII. Hradecké vakcinologické dny The 17 <sup>th</sup> Symposium of Vaccinology in Hradec Králové <i>Lucie Siráková</i> .....	134
---	-----

### **ABSTRAKTY (ABSTRACTS)**

XVII. Hradecké vakcinologické dny.....	137
--	-----

### **DOPORUČENÍ (GUIDELINE)**

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti onemocnění covid-19.....	155
---	-----

## Nové trendy ve vývoji vakcín s důrazem na aplikační formy

### New trends in vaccine development stressing administration forms

Roman Prymula,<sup>1,2</sup> Lenka Teska Arnoštová,<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

<sup>2</sup>Nemocnice Agel Říčany,

<sup>3</sup>Centrum zdravotnického práva, Právnická fakulta Univerzity Karlovy, Praha

#### Souhrn

Cesty aplikace vakcín doznávají v současnosti prudkého rozvoje. Klasická intramuskulární, případně subkutánní vakcinace už nejsou jediné. V poslední době se testují zejména formy aplikace perslizniční a transdermální, inhalační a perorální. Ty umožňují výrazně bezpečnější aplikační cestu, která nevyžaduje v řadě případů podání školenou osobou ani přísné dodržování chladového řetězce. V rozvojových zemích s tropickými teplotami je používání vakcín aplikovaných formou transdermální náplasti výrazně jednodušší a možné uskladňování při pokojové teplotě vede k obrovským úsporám při jejich administraci. Nové možnosti aplikace jsou do budoucna příslibem racionalizace očkování i pozitivním argumentem v poslední době vyhoceném souboji s antivaxerskými skupinami. Nové aplikační formy rovněž nepotřebují tak vysoké množství antigenu jako vakcíny, které jsou aplikovány intramuskulárně, a v případě potřeby umožňují výrazně urychlit výrobu.

**Klíčová slova:** očkování, cesty aplikace, aplikační systémy vakcín, intramuskulární aplikace, chladový řetězec, nedůvěra v očkování

#### Summary

Routes of vaccine administration are currently undergoing rapid development. Classic intramuscular or subcutaneous vaccinations are no longer the only ones. Recently, in particular permucosal and transdermal, inhalation and oral forms of administration have been tested. These enable a significantly safer administration route, which in many cases does not require administration by a trained person or strict adherence to the cold chain. In developing countries with tropical temperatures, the use of vaccines applied in the form of a transdermal patch is significantly easier, and the possible storage at room temperature leads to huge savings in their administration. The new routes are a promise for the rationalization of vaccination in the future, but also a positive argument in the recently intensified fight with anti-vax groups. The new administration forms also do not need such high antigen contents as vaccines that are administered intramuscularly and, if necessary, allow significantly speeding up production.

**Keywords:** vaccination, routes of administration, vaccine delivery systems, intramuscular administration, cold chain, vaccine hesitancy

Vakcinologie 2022;16(3):110–119

#### Úvod

Lidé mají prospěch z vakcín po více než dvě století. Cesta k účinným vakcínám však nebyla ani jednoduchá, ani přímá. Počínaje vytvořením první vakcíny proti neštovicím Edwardem Jennerem v 90. letech 18. století se objevují bezpečnostní obavy a hluboce zakořeněný strach veřejnosti z očkovacích látek, které se znovu pe-

riodicky vracejí a často dominovaly vakcinační politice.

V průběhu času se vyvinuly různé aplikační metody očkování, které se snažily optimalizovat cesty vpravení antigenu do organismu. Postupně se ukázalo, že některé z nich jsou výhodnější než jiné, které vyžadovaly technicky příliš náročný postup, a proto byly historicky opuštěny.

Mezi klasické metody aplikace můžeme rozhodně zařadit vakcinaci intramuskulární. Vakcinace do svalu je poměrně jednoduchá. Zpravidla se aplikuje injekčně do masivní svalové tkáně – obvykle do svalu horní části paže, stehen nebo hýždí. Ty obsahují velké množství krevních cév a imunitních buněk nazývaných buňky prezentující antigen (APC), které zprostředkovávají imunitní reakce na vakcíny.

Intramuskulární injekce také mívají velmi málo závažných vedlejších účinků, kromě mírné bolesti a zarudnutí v místě vpichu. I přesto je obvykle podávají pouze vyškolení zdravotníci, aby nedošlo k poškození nervů nebo cév. Vyškolený lékařský personál však není v mnoha zemích dostupný. Přístup k vakcínám do značné míry závisí na jejich složení, které je často choulostivé a vyžaduje skladování v chladících boxech nebo kryotancích, což představuje problémy při přepravě a distribuci (1).

Další aplikační možností je subkutánní podání. Vakcíny se takto aplikují přímo do tukové vrstvy pod kůží. Ta obsahuje méně krevních cév než svaly, což znamená, že vakcína se uvolňuje pomaleji a konstantní rychlostí. Díky tomu je tato cesta zvláště vhodná pro podávání léků, jako jsou růstové hormony nebo inzulin, u kterých je nutné kontinuální podávání v nízké dávce. U vakcín se tato cesta používá zejména u živých oslabených vakcín, jako jsou MMR (spalničky, příušnice,

zarděnky) a žlutá zimnice. Rovněž je možno tuto cestu využít u některých inaktivovaných vakcín, jako je meningokoková polysacharidová vakcína.

Subkutánní vakcíny se také snadněji aplikují – obecně do tukové tkáně v podbřišku nebo stehna.

Mezi klasické aplikační metody patří i vakcíny intradermální. V současné době je intradermální cesta široce používaná pouze pro testování alergií a pro aplikaci vakcíny proti tuberkulóze a některých vakcín proti vzteklině. Protože však je kůže tenká, intradermální injekce musí být obvykle aplikovány vyškolenými zdravotníky. V poslední době dochází k renesanci zájmu o tuto cestu, protože kůže obsahuje velké množství buněk prezentujících antigeny. Intradermální injekce by proto mohly být účinnější, což znamená, že k dosažení stejného účinku je potřeba méně vakcíny, a tedy by mohly vést potenciálně k zvýšení dostupnosti vakcín. Klasickým příkladem byla aplikace vakcíny proti virové hepatitidě B, kdy intradermálně bylo

možno aplikovat pouze 0,1 ml antigenu. Tento objem byl plně srovnatelný s pětinasobkem antigenu aplikovaným intramuskulárně, avšak z praktických důvodů bylo obtížné standardizovat tuto formu aplikace. V masovém populačním použití byla tato cesta opuštěna. V současné době se vyvíjejí mikročipové náplasti, které se skládají ze shluku desítek až mnoha tisíc jehliček podobným vlasům připojených k podkladové fólii. Ty pak mohou aplikovat vakcíny na kůži pouhým stisknutím prstu.

Možností, která byla spíše opomíjena, je aplikace intravenózní. Aplikace přímo do žíly je jistě nejrychlejším způsobem, jak vakcínu distribuovat po celém těle. Vakcíny se však obvykle tímto způsobem nepodávají, ačkoli existují určité předpoklady, které naznačují, že vakcíny proti BCG a vakcíny proti malárii mohou být účinnější, právě když jsou podávány intravenózně.

Vakcíny perorální se snadněji vyrábějí a podávají než injekční vakcí-

Tab. 1 Cesty aplikace běžných vakcín

Cesta aplikace intramuskulární	Onemocnění/Vakcína	Vakcína (zkratka)	
I.M.	Záškrt	D	
I.M.	Tetanus	T	
I.M.	Černý kašel	P	
I.M.	Hepatitida typu A	HepA	
I.M.	Hepatitida typu B	Hep B	
I.M.	Hemophilus influenzae b	Hib	
I.M.	Lidský papilomavirus	HPV	
I.M.	Chřipka	IIV	
I.M.	Polio	IPV	
I.M.	Meningokok typu A, C, W, Y	Men ACWY	
I.M.	Meningokok typu B	Men B	
I.M.	Pneumokoková polysacharidová	PPSV	
I.M.	Pneumokoková konjugovaná	PCV	
I.M.	Herpes Zoster	HZV	
Cesta aplikace subkutánní	Onemocnění/Vakcína	Vakcína (zkratka)	
S.C.	Spalničky	Me	
S.C.	Zarděnky	R	
S.C.	Příušnice	Mu	
S.C.	Pneumokoková polysacharidová	PPSV	
S.C.	Polio	IPV	
S.C.	Varicela	V	
S.C.	Opičí neštovice	MP	
Cesta aplikace orální	Onemocnění/Vakcína	Vakcína (zkratka)	
P.O.	Polio	OPV	
P.O.	Rotavirus	Rota	
P.O.	Cholera	OCV	
Cesta aplikace intranazální	Onemocnění/Vakcína	Vakcína (zkratka)	
I.N.	Chřipka	LAIV	

ny a jsou skvělé zejména pro jedince, kteří se bojí jehel. Protože je mohou podávat lidé s minimálním školením, lze tyto vakcíny také snadněji distribuovat. Další výhodou perorální aplikace je, že aktivuje imunitní buňky v sliznicích, které vystylají různé dutiny v těle, včetně gastrointestinálního traktu. V důsledku toho jsou takové vakcíny zvláště užitečné při ochraně proti infekcím střeva, jako je cholera, dětská obrna nebo rotavirový průjem. Patogeny musí projít sliznicí, aby vyvolaly infekci, takže posílení obrany zde může omezit nebo úplně zabránit příslušným střevním infekcím.

V současnosti je však licencováno pouze několik perorálních vakcín. Hlavní překážkou je obtížnost formulace vakcín, které musí přežít drsné gastrointestinální prostředí a které se vyhýbají slizniční toleranci – mechanismu, který brání našemu imunitnímu systému reagovat na antigeny v potravinách.

Další možností jsou potom vakcíny intranazální. Aplikace vakcín do nosu je další způsob, jak spustit imunitní odpověď na sliznici. V tomto případě na sliznici vystylající nos a hrdlo. To je místo, kde mnoho respiračních virů poprvé vstoupí do těla, takže posílení imunitní reakce zde může omezit takové infekce, které následně mohou infikovat zbytek těla. Jediné licencované intranazální vakcíny jsou vakcíny proti chřipce, ale mnoho dalších je ve vývoji včetně vakcíny proti covidu-19.

Podobně byly vytvořeny vakcíny inhalační. Velké úsilí bylo věnováno zejména vývoji vakcíny proti

spalničkám. Mnoho nemocí, kterým lze předcházet vakcinací, se přenáší vzduchem, takže vakcíny proti takovým nemocem by mohly být stejně účinné jako injekční vakcíny a mohly by se snadněji podávat. Dosud však žádná inhalační vakcína nefungovala tak dobře, jako ekvivalentní injekční vakcína, takže se nerozšířily. Například subkutánní injekce vakcíny proti spalničkám poskytuje tak dobrou ochranu, že jakýkoliv alternativní přístup musí fungovat velmi dobře, aby poskytoval ekvivalentní efekt.

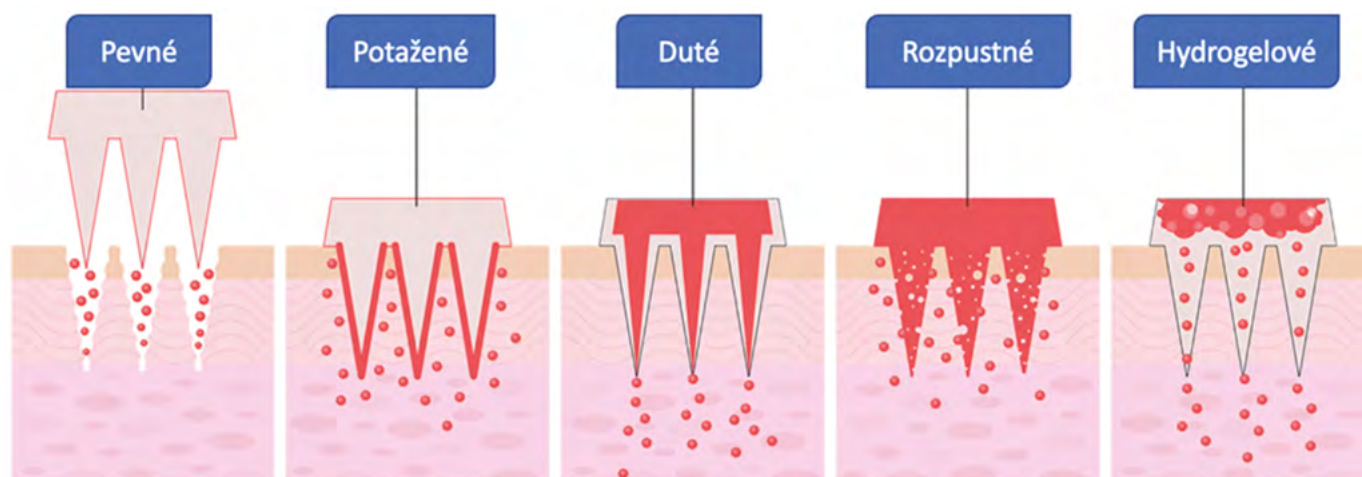
### Nové transdermální přístupy

Kůže, zejména její epidermální vrstva, je přístupným a kompetentním imunitním prostředím a atraktivním cílem pro podávání vakcíny prostřednictvím transdermálního podávání nebo imunostimulačních náplastí.

Transdermální aplikace pomocí biodegradabilních mikrojehel je rychle se rozvíjející oblastí nových aplikací. Strach z bolestivých jehel je jedním z hlavních důvodů, proč se řada lidí vyhýbá očkování. Proto je vývoj alternativní bezbolestné metody očkování pomocí mikrojehel významnou oblastí výzkumu. Mikrojehly nabízejí perspektivní způsob podávání aktivních látek přes kůži. Kromě toho, že jsou bezbolestné, poskytují také oproti konvenčním vakcínám různé výhody. Mikrojehličkové vakcíny navozují silnou imunitní odpověď, protože jehly o délce od 50 do 900 µm mohou účinně dodat vakcínu do oblasti epidermis a dermis, která obsahuje

mnoho Langerhansových a dendritických buněk. Pole mikrojehel vypadá jako náplast, dovoluje vyhnout se nutnosti skladovat v chladovém řetězci a umožňuje významnou flexibilitu vlastního podávání. Také pomalé uvolňování vakcinačních antigenů je důležitou výhodou použití mikrojehel. Vakcinační antigeny v mikrojehličkách mohou být ve formě roztoku nebo suspenze, zapouzdřené v nanočásticích nebo mikročásticích nebo na bázi nukleové kyseliny. Použití mikrojehel k podávání vakcín na bázi částic nabývá na důležitosti kvůli kombinovaným výhodám částicové vakcíny a bezbolestné imunizace. Budoucnost mikrojehličkových vakcín vypadá slibně, avšak stále je nutné dořešit některá omezení, jako je nedostatečnost dávkování, stabilita a sterilita (2).

Zkušenosti s pevnými a potaženými mikrojehlami inspirovaly vývoj dalších typů mikrojehel. Duté mikrojehly mohou dodávat kapaliny spíše než vyžadovat suché formulace a umožňují podávat relativně vysoké dávky. Rozpustné mikrojehly by v budoucnosti mohli těžit z jednoduché a levné výroby, i když je ještě nutné vyrovnat se s nástrahami přesné reprodukovatelnosti a sterilizace, přesného a konzistentního dávkování, relativně vyšší kapacity dávek vakcíny, řízeného dodávání léčiva a snadné likvidace. Hydrogelové mikrojehly jsou nejnovějším typem mikrojehel a dodávají relativně vyšší dávky ve srovnání s jinými suchými mikrojehličkovými dávkovými formami a teoreticky nezačínají žádné zbytky polymeru v pokožce (3, 4, 5, 6).



Obr. 1 Mikrojehličky a vakcinace (57, 58, 59, 60)



**Obr. 2 Srovnání nutného materiálu pro aplikaci intramuskulární či subkutánní injekce a mikrojechličkové náplasti**  
Foto: John Toon, Georgia Tech (www.gatech.edu), 2015

Příkladem použití mikrojechličkových náplastí je studie s vakcínou proti chřipce. Do studie bylo zahrnuto 100 účastníků, kteří byli náhodně rozděleni do skupin. V souvislosti s aplikací se nevyskytly žádné závažné nežádoucí příhody. Mezi očkovacími skupinami (vakcína aplikována zdravotnickým pracovníkem mikrojechličkovou náplastí nebo intramuskulární injekcí nebo mikrojechličkovou náplastí aplikovanou samostatně subjektem hodnocení), byl celkový výskyt očekávaných nežádoucích účinků ( $n = 89$  vs.  $n = 73$  vs.  $n = 73$ ) a neočekávaných nežádoucích účinků ( $n = 18$  vs.  $n = 12$  vs.  $n = 14$ ) podobný. Reaktogenita byla mírná a přechodná a nejčastěji byla uváděna citlivost (15 [60 %] z 25 účastníků [95% CI: 39–79]) a bolest (11 [44 %] z 25 [24–65]) po intramuskulární injekci; citlivost (33 [66 %] z 50 [51–79]), erytém (20 [40 %] z 50 [26–55]) a pruritus (41 [82 %] z 50 [69–91]) po očkování aplikací mikrojechličkové náplasti. Geometrické průměrné titry byly 28. den mezi mikrojechličkovou náplastí podanou zdravotnickým pracovníkem a intramuskulární cestou pro kmen H1N1 (1197 [95% CI: 855–1675] oproti 997 [703–1415];  $p = 0,5$ ), kmen H3N2 (287 [192–430] vs. 223 [160–312];  $p = 0,4$ ) a kmen B (126 [86–184] vs. 94 [73–122];  $p = 0,06$ ). Podobné geometrické průměrné titry byly hlášeny u účastníků, kteří si sami aplikovali mikrojechlič-

kovou náplast (vše  $p > 0,05$ ). Procenta sérokonverze byla významně vyšší 28. den po vakcinaci mikrojechličkovou náplastí ve srovnání s placebem (vše  $p < 0,0001$ ) a byla podobná intramuskulární injekci (vše  $p > 0,01$ ). Z tohoto popisu je zřejmé, že použití rozpustných mikrojechličkových náplastí pro

vakcinaci proti chřipce bylo dobře tolerováno a vyvolalo silnou protilátkovou odpověď (7).

Nová mikrojechličková náplast, kterou vyvinula Georgia Institute of Technology a Centers for Disease Control and Prevention (CDC), by mohla usnadnit očkování lidí proti spalničkám a dalším nemocem, kterým lze předcházet očkováním. Mikrojechličková náplast je navržena tak, aby ji mohli podávat minimálně vyškolení pracovníci a aby ve srovnání s konvenčními vakcínami zjednodušila skladování, distribuci a likvidaci. Mikrojechličková náplast měří asi centimetr čtvereční a aplikuje se stisknutím palce. Spodní strana náplasti je lemována 100 pevnými, kónickými mikrojechličkami vyrobenými z polymeru, cukru a vakcíny, které jsou zlomek milimetru dlouhé. Při aplikaci náplasti se mikrojechly zatlačí do horních vrstev kůže; během několika minut se rozpustí a uvolní vakcínu. Náplast lze poté zlikvidovat (8).

Novým přístupem je i mikrojechličkový aplikátor. Výzkumníci z Carnegie Mellon University College



**Obr. 3 Mikrojechličkový aplikátor**

Foto: Burak Ozdoganlar, College of Engineering, CMU, 2022

of Engineering a University of Pittsburgh School of Medicine získali grant od Nadace Richarda Kinga Mellona na vývoj a testování nové platformy mikroehličkového aplikátoru schopného dodávat vakcíny přímo do kůže, s konkrétním cílem zlepšit očkování proti covidu-19 v rozvojovém světě. Vyvinutý hybridní mikroehličkový aplikátor obsahuje speciální mikroehličkové pole připojené ke stříkačce s adaptérem. Rozpustné hroty jsou označeny zeleným barvivem (viz obr. 3).

Výzkum se konkrétně zaměřuje na účinnou intradermální aplikaci živých oslabených virových vakcín proti covidu-19. Současné technologie rozpustných mikroehličkových polí nejsou vhodné k dodávání živých, oslabených virových vakcín, protože požadavky na výrobu a sterilizaci mohou vakcínu značně oslabit až do bodu, kdy nemůže přežít dostatečně dobře na to, aby se uvnitř těla mohla reprodukovat, a tím zajistit odpovídající imunitní odezvu. Zmíněné nedostatky rozpustných mikroehel jsou zde eliminovány hybridními mikroehly, které lze naplnit vakcínou pro bezbolestné podání přímo do kůže, kde může proběhnout velmi silná a robustní imunitní reakce. K dosažení bezbolestného zavedení a zabránění ucpání mikroehliček kožní tkáň se používají ostré, rozpustné hroty na bázi cukru, které pronikají do kůže a uvolňují cestu pro vakcínu. Hybridní mikroehličková pole mohou být připojena ke stříkačce nebo vyrobena jako samostatná náplast. Nová platforma Hybrid-Microneedle-Array by měla vyřešit všechny nedostatky stávajících platform s mikroehličkami. Zatím však chybí automatizovaný výrobní systém, který dokáže vyrobit denně miliony těchto zařízení pro podávání vakcín (9).

### Nové perslizniční přístupy

Slizniční imunizace je další strategií: jejím hlavním důvodem je, že organismy napadají tělo přes povrchy sliznic. Proto je prospěšná lokální ochrana na povrchu sliznice i systémová obrana (10).

### Druhy slizniční imunizace:

- nazální
- orální
- bukální
- sublingvální
- vaginální
- rektální

### Nazální

Slizniční imunitní systém je největší složkou lidského imunitního systému. T buňky a B buňky (produkující protilátky) sídlí ve slizniční výstelce v dýchacím, gastrointestinálním a urogenitálním traktu. Náš imunitní systém produkuje několik druhů protilátek, z nichž IgA je produkován jako okamžitá a generická obranná reakce, zatímco IgG protilátky jsou produkovány po několika dnech od první infekce, s více přizpůsobenou a přesnější reakcí, která může patogen zničit. Tradiční vakcíny aplikované do svalů jemně vyvolají odpověď IgG, ale slizniční spreje a vakcíny mohou zlepšit protilátky IgA, takže virus lze zastavit a neutralizovat v místě jeho vstupu. IgA protilátky jsou produkovány ve větším množství než jiné typy protilátek dohromady, a mohly by tak být využity pro lepší ochranu ve velmi raném stádiu. V lidské imunitní odpovědi dominují IgA protilátky v nosohltanových cestách, kudy se respirační viry včetně viru SARS-CoV-2 dostávají do těla (11, 12).

Avšak intranazální cesta vyvolala i určité diskuze týkající se její bezpečnosti, protože byly hlášeny nežádoucí účinky související s poškozením centrálního nervového systému (13).

K řešení pandemie covidu-19 je naléhavě zapotřebí bezpečná a odolná vakcína. Nosní kompartment je první bariérou, kterou musí virus SARS-CoV-2 prolomit před rozšířením do plic. Navzdory pozoruhodnému pokroku jsou současné intramuskulární vakcíny navrženy tak, aby vyvolaly systémovou imunitu bez navození robustní slizniční imunity. Nazální nebo intramuskulární vakcinace chřipkovým antigenem (14) nebo RSV DNA (15) generovaly obě antigen-specifické paměťové CD8<sup>+</sup> T buňky u myši, ale pouze nazální vakcinace vytvořila paměťové T buňky rezidentní v tkáni, které byly schopné chránit zvíře před sekundární expozicí (16).

Zajímavým modelem je intranazální subjednotková vakcína, která jako adjuvans obsahuje spike protein a lipozomálního STING agonistu. Tato vakcína indukuje systémové neutralizační protilátky, slizniční IgA v plicích a nosních kompartmentech a odpovědi T buněk v plicích myši. Sekvenování jednobuněčné RNA potvrdilo koordinovanou aktivaci odpovědi T a B buněk způsobem podobným germinálnímu centru v lymfoidních tkáních asociovaných s nossem (NALT), což potvrdilo její roli jako indukčního místa imunity. Schopnost vyvolat imunitu v dýchacím traktu může zabránit počátečnímu vzniku infekce a zabránit přenosu onemocnění (17).

Nejslibnějšími kandidáty na intranazální vakcínu proti covidu-19 jsou COVI-VAC (živá atenuovaná vakcína) od Codagenixu (USA) a Serum Institute (Indie); replikující se virová vektorová vakcína exprimující RBD, kterou vyvíjí University of Hong Kong a Beijing Wantai Biological Pharmacy (Čína); CIGB-669 od Center for Genetic Engineering and Biotechnology (Kuba); AdCOVID ze spolupráce mezi Altimmune Inc. (USA) a University of Alabama (USA); Razi Cov Pars od Razi Vaccine a Serum Research Institute (Írán); a BBV154 od Bharat Biotech (India) (s licenci od Washington University, School of Medicine v St. Louis, USA) (18).

Pro efektivní vakcinaci proti covidu-19 by měly být rezidentní paměťové T buňky v plicích aktivovány proti SARS-CoV-2, protože mohou být účinnější než centrální a efektorové paměťové T buňky (19). Proto by intranazální nebo aerosolová inhalace mohla být prospěšným způsobem podávání k získání dlouhodobé imunity proti SARS-CoV-2 (20, 21, 22).

### Orální

Ústní sliznice je imunologicky bohaté místo, které je pro vakcinaci nedostatečně využíváno kvůli fyziologickým a imunologickým bariérám. Aby bylo možné vyvinout účinné orální slizniční vakcíny, musí být zodpovězeny klíčové otázky týkající se formulace vakcíny, formulace adjuvans, dávky a místa podání. Mikroehly prokázaly tyto schopnosti pro podávání dermální vakcíny. Mikroehly navíc umožňují přesnou kontrolu nad vlastnostmi podávání, jako je



hloubka, jednotnost a dávkování, což z nich dělá ideální nástroj pro studium orální slizniční vakcinace. Vybrané studie prokázaly proveditelnost mikroehličkové orální slizniční vakcinace, ale teprve v současnosti začaly zkoumat její širokou funkčnost (23).

#### *Bukální*

Ústní dutina je jednou z nejrozšířenějších a pro pacienta nejšetrnějších cest podávání různých léků. Bukální imunizace ukazuje velký potenciál a vynikající účinnost. Ukázalo se, že vakcíny v orálních dávkových formách, jako jsou filmy (24, 25) a mikroehličkové sady (26), si zachovávají svou stabilitu i za extrémních podmínek. Tyto systémy by mohly být naplněny částicemi antigenu, které se nacházejí ve formě suchého prášku. V pevném stavu by tedy nevyžadovaly mrazicí nebo chladičí systémy, což by usnadnilo skladování i přepravu dávek. Autoimunizace bez jehly umožňuje hromadnou imunizaci a mnohonásobně zlepšuje compliance. Všechny tyto faktory jsou prospěšné v rámci hromadného očkování; tyto aplikační systémy nabízejí pro pacienta mnoho výhod, jako je snadná aplikace v každém věku, pohodlí, bezbolestná aplikace, a nehrozí udušení. Proto může být dokonce užíván samostatně. Navíc skutečnost, že jsou bez jehel, vede k nižšímu riziku kontaminace biologickým odpadem. Sebeimunizace může být také prospěšná v době pandemie, kdy je vyžadována hromadná imunizace. Může pomoci snížit zátěž zdravotního systému, zejména pro pracovníky v první linii. Tyto systémy podávání vakcín by mohly pomoci zlepšit compliance pacientů ve srovnání s konvenčním podáváním (27, 28).

#### *Sublingvální*

Při použití sublingvální cesty k aplikaci vakcín je dokonce možné dosáhnout dlouhodobých imunitních odpovědí prostřednictvím účinné indukce antigen-specifických dlouhodobých plazmatických buněk. Tam, kde je vytvořena imunitní odpověď způsobena pouze účastí sublingvální sliznice a při perorálním podání stejné dávky, tato odpověď není zpozorována (29).

Sublingvální imunizace generuje imunitní odpovědi s podobným profilem a slizničním tropismem jako nazální aplikace, tj. energické a široce se šířící slizniční a systémové IgA a IgG, stejně jako odpovědi pomocných a cytotoxických T buněk (30), bez mnoha vedlejších účinků (31) a formulačních obav spojených s nazální imunizací (32).

#### *Vaginální*

Vaginální imunizace vyvolává imunitní reakce v genitálních tkáních a sekrecích, ale není účinná pro vyvolání systémové imunity. Navzdory relativně nízkému pH je vagina mírným prostředím, které nenarušuje integritu Ag, a umožňuje tak omezit množství Ag, které má být dodáno (33).

Přítomnost vrstveného epitelu a nepřítomnost indukčních míst však naznačuje, že indukce odpovědi na vakcínu prostřednictvím vaginálního podání vyžaduje specifické formulace s adjuvans a podskupiny dendritických buněk (34). Navíc tuto imunizaci komplikují změny imunologických funkcí během estrálního cyklu (35). K lepšímu pochopení slizniční imunity v urogenitálním traktu a definování specifických požadavků na formulace vakcín jsou zapotřebí další studie.

#### *Rektální*

Rektální imunizace je schopna vyvolat silné imunitní reakce v tenkém a tlustém střevě, ale ne účinně v systémovém kompartmentu. K dispozici je pouze omezené množství studií, které by plně ocenily potenciál takového způsobu podávání pro slizniční vakcinaci (36).

#### **Jedlé vakcíny**

Jedlé vakcíny jsou subjednotkové vakcíny, kde jsou vybrané geny zavedeny do rostlin a transgenní rostlina je pak indukována k výrobě kódovaného proteinu. Potraviny v rámci takové aplikace zahrnují například brambory, banány, salát, kukuřici, sóju, rýži a luštěniny. Snadno se podávají, snadno se skladují a jsou snadno přijatelným systémem podávání pro pacienty různých věkových skupin. Jedlé vakcíny představují úžasné možnosti

výrazného snížení výskytu různých onemocnění, jako jsou spalničky, hepatitida B, cholera, průjem atd., a to především v rozvojových zemích. Na cestě k této technologii vakcín je však třeba překonat různé technické a regulační problémy, aby byla jedlá vakcína účinnější a použitelnější (37).

Hlavním problémem jedlých vakcín je jejich akceptace veřejností, protože existují názory, že geneticky modifikované produkty poškozují společnost i životní prostředí. Při pěstování rostlin pro výrobu jedlých vakcín je nutné pečlivé sledování, protože v molekulárním zemědělství existuje možnost zkřížené kontaminace mezi geneticky modifikovanými rostlinami a geneticky nemodifikovanými rostlinami během opylování. Existuje možnost náhodného vstupu léčiva do lidského potravního řetězce, které může také ovlivnit divokou zvěř. Jedlá vakcína může produkovat komplexní multimerní proteiny, které nemohou být exprimovány mikrobiálním systémem a jsou bezpečnou a účinnou metodou vakcinace. Vzhledem k tomu, že výhody jedlých vakcín jsou dostatečně výrazné na to, aby překonaly jejich vedlejší účinky, je nutný řádný výzkum a vývoj v této oblasti, což může přinést éru lepší kontroly nad infekčními chorobami (38).

#### **Bezjehlové aplikační metody – jet injektory**

Současné možnosti imunizace bez použití jehly lze rozdělit do čtyř kategorií: trysková injekce (injekce kapalinou), imunizace epidermálním práškem a topická aplikace (což jsou všechny typy kožní imunizace) a slizniční imunizace. Zde se budeme zabývat pouze tryskovou aplikací, která se používá k imunizaci již více než 50 let.

Tryskové injektory jsou bezjehlová zařízení, která pohánějí kapalnou vakcínu skrz otvor trysky a vytvářejí úzký proud pod vysokým tlakem, který proniká kůží a dodává vakcínu do intradermálních, subkutánních nebo intramuskulárních tkání. Mají potenciál snížit frekvenci poranění jehlou u poskytovatelů zdravotní péče. V ekonomicky rozvojových zemích mohou zamezit nesprávnému, opětovnému

používání jehel a stříkaček a eliminovat další nevýhody této aplikační metody. Injektory byly hlášeny jako bezpečné a účinné při podávání různých živých a inaktivovaných vakcín proti virovým a bakteriálním onemocněním. Vyvolané imunitní reakce jsou ekvivalentní a příležitostně vyšší než imunitní reakce vyvolané injekcí jehly. Místní reakce nebo poranění (např. zarudnutí, zatvrdnutí, bolest, krev, ekchymóza a přechodná neuropatie v místě vpichu) však mohou být častější, když jsou vakcíny podávány injektory ve srovnání s injekcí jehlou (39).

Pro hromadnou imunizaci se používaly tryskové injektory s více použitím, ale tato praxe byla přerušena kvůli obavám ze zkřížené kontaminace. V současné době se v klinické praxi k imunizaci používají tryskové injektory na jedno použití (40).

Novou formou jet injektoru je rychle zahřátí kapaliny laserem. Během milisekundy se sklo, které obsahuje kapalinu, zahřeje laserem, v kapalině se vytvoří bublina, která kapalinu vytlačí rychlostí nejméně 100 km za hodinu. To umožňuje proniknout kůží bez poškození. Nevidíme žádné poranění ani vstupní bod (41).

### Aplikátory DNA vakcín

DNA vakcína byla založena na zjištění, že podání rekombinantní plazmidové DNA zvířeti vedlo k expresi cizího proteinu kódovaného plazmidem. Brzy po tomto prvotním zjištění byla poprvé prokázána imunitní reakce proti cizímu proteinu zavedením plazmidu kódujícího antigenní protein přímo do myši kůže pomocí genové pistole. Od té doby byly publikovány tisíce dokumentů, které prokazují, že DNA vakcína je potenciálně účinná pro širokou škálu onemocnění, včetně infekčních onemocnění, rakoviny, autoimunitních onemocnění a alergických onemocnění (42).

Způsob podání DNA vakcíny může ovlivnit její imunogenicitu. K vyvolání požadované imunitní reakce po DNA vakcinaci byly použity různé cesty podávání, jako je intramuskulární (IM), intradermální (ID), subkutánní (SC), intravenózní (IV), intranodální a in-

tranazální cesta. V první studii DNA vakcín byla vakcína podávána myším IM cestou (43).

Následné studie však ukázaly, že ID cesta může zvýšit expresi a imunogenicitu DNA vakcín u myši ve srovnání s IM cestou. Imunizace kůže DNA vakcínami poskytuje DNA pro expresi antigenu v několika typech buněk včetně Langerhansových buněk, dendritických buněk a keratinocytů, které se nacházejí ve vrstvách epidermis a dermis, dvou hlavních oblastech kůže. Po zrání mohou dermální dendritické buňky a Langerhansovy buňky migrovat do lokálních lymfatických uzlin a prezentovat antigeny T buňkám, čímž nastartují různé imunitní reakce (44). Navíc bylo popsáno, že SC injekce DNA pod vysokým tlakem vyvolává u myši větší imunitní reakce než IM cestou (45).

Slizniční imunizace DNA vakcínami prostřednictvím orálního nebo nazálního podání je další cestou podání DNA vakcín, která generuje slizniční i systémové imunitní reakce (46).

Transfekce kožních APC i non-APC intradermálně injikovanými DNA vakcínami je zvýšena okamžitou elektroporací (mikrobiologická technika, při které je na buňky aplikováno elektrické pole za účelem zvýšení propustnosti buněčné membrány, což umožňuje průnik chemikálií, léků, elektrod nebo DNA do buňky). Subkutánní injekce vede hlavně k transfekci fibroblastů a keratinocytů, které exprimují transgeny a uvolňují antigen pro vychytávání APC. Podobně intramuskulární injekce DNA vakcín primárně vede k transfekci myocytů, které exprimují antigen pro příjem APC, a rychlost transfekce myocytů je rovněž zvýšena elektroporací v místě injekce (47).

Kromě cesty podání existuje mnoho fyzikálních a chemických metod pro zvýšení účinnosti přenosu DNA do buňky *in vitro* i *in vivo* a zvýšení její imunogenicity. Při aplikaci pomocí tryskového injektoru (biojektoru) se používá obvykle stlačený plyn CO<sub>2</sub> k vytvoření vysokotlakého proudu DNA vakcíny, která může proniknout kůží a vyvolat u lidí vyšší buněčnou imunitu a protilátkové reakce ve srovnání s běžnou injekční stříkačkou. Při aplikaci genovým dělem se používá biolistický systém,

který dokáže vtlačit mikročástice potažené DNA (např. zlaté částice potažené DNA) přímo do kůže. Jednou z výhod této metody je, že k vyvolání imunitní odpovědi je potřeba menší množství DNA ve srovnání s konvenční injekcí. Při podávání založeném na mikrojetličkovém poli se používá k injekčnímu podávání kontrolovanou cestou více než 1000 mikrojetel (obvykle 100–1000 μm na délku) (48, 49).

### Aplikační systémy a adjuvans

Spolu s pokrokem ve vývoji vakcín a jejich aplikačních cestách se rozvíjel také výzkum adjuvantních systémů kvůli jejich schopnosti vyvolat silnější a účinnější imunitní reakce ve srovnání s imunitní reakcí dosaženou použitím samotných vakcín. Pokročilé chápání klinické imunologie v posledních několika desetiletích značně ovlivnilo interpretaci mechanismů působení adjuvans a způsobů, jak zlepšit jejich účinnost. Vývoj vakcín a adjuvans je významně ovlivněn zavedením nanotechnologií, které přispěly k vývoji účinných vakcinačních adjuvans a aplikačních systémů (50).

Ve vývoji vakcín se uplatňují zejména virové vektory, viru podobné částice a virozomy; neviróvé vektory, jmenovitě nanoemulze, lipidové nanonosiče, biodegradovatelné a nedegradovatelné nanočástice, nanočástice fosforečnanu vápenatého, koloidně stabilní nanočástice, proteosomy; a receptory rozpoznávání vzorů (PRR) pokrývající lektinové receptory typu c (CLR) a „toll-like“ receptory (TLR) (51).

Bylo vyzorováno, že adjuvancia v současnosti používaná u lidí zesilují humorální imunitu, ale mnoho nových adjuvans, jako je modifikovaný virus vakcíny Ankara (MVA), kationtové lipozomy, biodegradabilní a biologicky neodbouratelné nanočástice či vektorové vakcíny zesilují specifické reakce T buněk s vynikající bezpečností (52).

Objev imunostimulačních činidel, jako jsou PRR, také nabývá velkého významu kvůli jejich schopnosti generovat přesnou, na míru šitou ochrannou imunitní odpověď. Vývojáři vakcín tak nyní mohou vybrat vhodná adjuvancia k dosažení příznivých účinků adjuvans vakcín (53).

### Termostabilita a chladový řetězec

Nutnost skladovat vakcíny při teplotě 2–8 °C a zejména při teplotě nižší než -20 °C výrazně hendikepuje plošné použití vakcín v rozvojových zemích. Proto je důraz kladen na vývoj vakcín, které jsou výrazně termostabilní. Průlomem je vývoj tzv. Ziccum technologie pro sušení vakcín. Tyto nové, na vzduchu jemně vysušené formulace lze přepravovat snadno a bez nutnosti nákladného skladování v chladu nebo chlazení. Technologie sušení na vzduchu společnosti Ziccum je významnou novou inovací v tom, jak jsou vakcíny formulovány. Zvyšuje proočkovanost, snižuje náklady na vakcínu a zvyšuje dostupnost (54).

#### Základní principy technologie:

Robustní, teplotně stabilní suché prášky s neporušenou aktivní složkou.

Suché práškové vakcíny Ziccum nevyžadují během přepravy nebo skladování žádné chlazení ani nákladný chladový řetězec.

Suchá prášková verze adenoviru Ziccum zůstala aktivní při +40 °C déle než měsíc.

Vakcíny ošetřené technologií Ziccum lze přepravovat jako prášky a poté je v místě očkování snadno naredit zpět do tekuté formy, což výrazně snižuje náklady na vakcinaci.

Ziccum's Laminar Pace byl poprvé vyvinut pro mikronizaci suchých prášků při testování aerosolů a nabízí vysoký potenciál pro nové způsoby podávání, jako jsou inhalační vakcíny (55).

### Závěr: Vývoj nových aplikačních forem a nedůvěra k očkování

Musíme si položit otázku, proč se zabývat novými formami očkovacích látek a cestami, kterými je aplikujeme. Pokračující snaha o očkování proti covidu-19 má za cíl dosáhnout vysoké celosvětové proočkovanosti, která pomůže pokračující vlny pandemie zvládnout. Jednotlivci, kteří se zdráhají být očkovaní nebo se očkování proti covidu-19 vzdávají, mohou proto zpomalit dosažení tohoto celkového cíle vysoké proočkovanosti, a vytvářejí tak překážky v globálním úsilí o kontrolu cirkulace SARS-CoV-2.

Jako neočkovaní jedinci mohou snáze fungovat jako rezervoár SARS-CoV-2 a přispívat k dalšímu šíření nákazy, ale i zatěžovat zdravotní systém těžším průběhem onemocnění. Váhavý postoj k očkování je jednou z hlavních hrozeb, které přímo ovlivňují globální zdraví, protože zpochybňují naši schopnost vymýtit infekční choroby a dosáhnout významné komunitní imunity prostřednictvím očkování, byť právě u covidu-19 je toto problematické. Jednou ze strategií, jak čelit obavám či váhání s očkováním, je následovat multisektorový přístup, který zahrnuje spolupráci mezi různými zúčastněnými stranami, jako jsou vláda, soukromé společnosti, církve, zájmové skupiny a různé agentury, s cílem využít znalosti, odbornost a zdroje, a tím umožnit vytvoření dlouhodobé důvěry veřejnosti k vakcínám.

V poslední době se výrazně aktivizuje odpor proti očkování obecně i právě proti covidu-19. Skupiny odpůrců očkování jsou celosvětově dobře organizované a šíří předpřipravené publikace a prezentace a překládají je do řady národních jazyků. Snaží se zpochybňovat jak oficiální přístup k očkování, tak zejména zdůrazňovat veškeré nevýhody očkování, tvrdit, že infekční choroby zmizí i bez očkování, očkování je naprosto neúčinné, je tu pouze díky korupci farmaceutických firem a způsobuje větší komplikace než samotné infekční choroby. Jejich přístup je založen na prezentování kauzistik, které jsou pak zneužívány pro vytváření obecných závěrů.

Máme sice legislativu, je však dostatečná? Podle ustanovení § 46 zákona č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, v platném znění, je očkování proti vybraným infekčním nemocem v ČR povinné. Odpůrci se snaží primárně bojovat proti povinnému očkování, ale to je jen mezikrok ke snaze zrušit očkování jako takové. Očkovací kalendář pro toto povinné očkování stanoví prováděcí předpis k tomuto zákonu, kterým je vyhláška č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem. Legislativa ČR stanoví, že pokud není dítě podle citovaných předpisů řádně očkováno, nemůže být přijato do předškolních zařízení

a může být uložena pokuta podle přestupkového zákona. Legislativa byla odpůrci očkování opakovaně napadána, ale Ústavní soud svými nálezy potvrdil soulad s ústavním pořádkem u ustanovení řešících povinné očkování jak v případě § 46, tak i § 50 zákona č. 258/2000 Sb. a oba návrhy na zrušení těchto ustanovení zamítl. Konstatoval, že dosavadní legislativní řešení otázky povinného očkování proti infekčním nemocem umožňuje s dostatečnou pohotovostí reagovat na vývoj výskytu jednotlivých infekčních onemocnění na území státu i na nejnovější stav vědeckého poznání v oblastech lékařství a farmakologie. Ústavní soud v závěru doporučil, aby legislativa odpovědně zvažila doplnění právní regulace institutu povinného očkování proti infekčním nemocem o úpravu odpovědnosti státu za případnou újmu na zdraví očkováním způsobenou, což se stalo. Je však třeba říci, že ani sebelepší legislativa nezaručí její obecné přijetí a nedokáže eliminovat její obcházení v případě spojení odpůrců s některými lékaři. V těchto případech je extrémně složité důkazní řízení, neboť to není v zájmu ani jedné ze zúčastněných stran. Snažíme se všemožně na veřejnost apelovat, ale dlouhodobě proočkovanost klesá, a to spíše u dobrovolného očkování než u očkování povinného. V poslední době se však přece jen blýská na lepší časy a někteří rodiče pochopili, že očkování má velký význam, a proto dnes přicházejí s dotazem, zda je možno doočkovat jejich děti například ve věku osmi let, které doposud nebyly očkovány proti ničemu (56).

Vrátíme-li se k odbornému meritu věci, můžeme pak vytvořit celou řadu velmi účinných a moderních vakcín. Když však nikdo nebude ochoten nechat se očkovat, přijde celý výzkum a vývoj vniveč. Proto není možné tyto aktivity ignorovat a je naprosto nezbytné prezentovat objektivní data tak, abychom byli schopni přesvědčit alespoň většinou část populace. Nové aplikační formy jsou sice malým krůčkem na cestě s odpůrci očkování, jsou ale příslibem k zjednodušení očkování jako takového a náplastové formy mohou přinejmenším významně zvýšit dostupnost vakcín.

**Literatura:**

1. Lin Q, Zhao Q, Lev B. Cold chain transportation decision in the vaccine supply chain. *Eur J Oper Res.* 2020;283(2020):182–195.
2. Menon I, Bagwe P, Gomes KB, Bajaj L, Gala R, Uddin MN, et al. Microneedles: A new generation vaccine delivery system. *Micromachines.* 2021;12(4):1–18.
3. WHO. Measles-rubella Microarray Patch (MR–MAP). Target Product Profile June, 2019. World Health Organization and The United Nations Children's Fund, 2020.
4. Kim YC, Park JH, Prausnitz MR. Microneedles for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(2012):1547–1568.
5. Sullivan SP, et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med.* 2010;16(2010):915–920.
6. Kommareddy S, et al. Influenza subunit vaccine coated microneedle patches elicit comparable immune responses to intramuscular injection in guinea pigs. *Vaccine.* 2013;31(2013):3435–3441.
7. Rouphael NG, et al. The safety, immunogenicity, and acceptability of inactivated influenza vaccine delivered by microneedle patch (TIV–MNP 2015): a randomised, partly blinded, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet.* 2017;390(2017):649–658.
8. Edens C, Collins ML, Goodson JL, et al. A Microneedle Patch Containing Measles Vaccine Is Immunogenic in Non-Human Primates. *Vaccine.* 2015;33:4712–4718.
9. Hare E. Improving a vaccine delivery system for COVID and beyond [online]. Carnegie Mellon College of Engineering. Available from: <https://engineering.cmu.edu/news-events/news/2021/01/18-improving-vaccine-delivery.html> (Accessed 27 Jul 2022).
10. Skwarczynski M, Toth I. Non-invasive mucosal vaccine delivery: advantages, challenges and the future. *Expert Opin Drug Deliv.* 2020;17(4):435–437.
11. Tang J, Zeng C, Cox TM, et al. Respiratory mucosal immunity against SARS–CoV–2 following mRNA vaccination. *Sci Immunol.* eadd4853(2022). First release 19 Jul 2022.
12. Van Doremalen N, Purushotham JN, Schulz JE, et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV–19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS–CoV–2 D614G challenge in preclinical models. *Sci Transl Med.* 2021 Aug;13(607):eabh0755.
13. Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, et al. Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland. *N Engl J Med.* 2004;350:896–903.
14. McMaster SR, Wilson JJ, Wang H, Kohlmeier JE. Airway-Resident Memory CD8 T Cells Provide Antigen-Specific Protection against Respiratory Virus Challenge through Rapid IFN–gamma Production. *J Immunol.* 2015; 195(2015):203–209.
15. Kinnear E, Lambert L, McDonald JU, et al. Airway T cells protect against RSV infection in the absence of antibody. *Mucosal Immunol.* 2018;11(2018):290.
16. Morabito KM, Ruckwardt TR, Redwood AJ, et al. Intranasal administration of RSV antigen-expressing MCMV elicits robust tissue-resident effector and effector memory CD8+ T cells in the lung. *Mucosal Immunol.* 2017;10(2017):545–554.
17. An X, Martinez MP, Rezvan A, et al. Single-dose intranasal vaccination elicits systemic and mucosal immunity against SARS–CoV–2. *SSRN Electronic Journal.* 2020;24(9):1–44.
18. Kumar A, Kumar A. Mucosal and transdermal vaccine delivery strategies against COVID–19. *Drug Delivery and Translational Research.* 2022;12(2022):968–972.
19. Denis FI, Alain S, Ploy MC. New routes of administration: epidermal, transcutaneous, mucosal ways of vaccination. *Med Sci (Paris).* 2007 Apr;23(4):379–85.
20. Yuki Y, Kiyono H. Mucosal vaccines: novel advances in technology and delivery. *Expert Rev Vaccines.* 2009 Aug;8(8):1083–97.
21. Cook IF. Evidence based route of administration of vaccines. *Hum Vaccin.* 2008 Jan–Feb;4(1):67–73.
22. Mann JF, Acevedo R, Campo JD, et al. Delivery systems: a vaccine strategy for overcoming mucosal tolerance? *Expert Rev Vaccines.* 2009 Jan;8(1):103–12.
23. Creighton RL, Woodrow KA. Microneedle-Mediated Vaccine Delivery to the Oral Mucosa. *Adv Healthc Mater.* 2019 Feb;8(4):e1801180.
24. Tian Y, Bhide YC, Woerdenbag HJ, et al. Development of an Orodispersible Film Containing Stabilized Influenza Vaccine. *Pharmaceutics.* 2020;12:245.
25. Bajrovic I, Schafer SC, Romanovicz DK, Croyle MA. Novel technology for storage and distribution of live vaccines and other biological medicines at ambient temperature. *Sci Adv.* 2020;6:eau4819.
26. Zhen Y, Wang N, Gao Z, et al. Multifunctional liposomes constituting microneedles induced robust systemic and mucosal immunoresponses against the loaded antigens via oral mucosal vaccination. *Vaccine.* 2015;33:4330–4340.
27. Trincado V, Gala RP, Morales JO. Buccal and Sublingual Vaccines: A Review on Oral Mucosal Immunization and Delivery Systems. *Vaccines (Basel).* 2021 Oct 14;9(10):1177.
28. Masek J, Lubasova D, Lukac R, et al. Multi-layered nanofibrous mucoadhesive films for buccal and sublingual administration of drug-delivery and vaccination nanoparticles – important step towards effective mucosal vaccines. *J Contr Release.* 2017; 249:183–195.
29. Negri DRM, Riccomi A, Pinto D, et al. Persistence of mucosal and systemic immune responses following sublingual immunization. *Vaccine.* 2010;28:4175–4180.
30. Cuburu N, Kweon MN, Song JH, et al. Sublingual immunization induces broad-based systemic and mucosal immune responses in mice. *Vaccine.* 2007;25(51):8598–610.
31. Shim BS, Stadler K, Nguyen HH, et al. Sublingual immunization with recombinant adenovirus encoding SARS–CoV spike protein induces systemic and mucosal immunity without redirection of the virus to the brain. *Virology.* 2012;9(2012):215.
32. Kraan H, Vrieling H, Czerkinsky C, et al. Buccal and sublingual vaccine delivery. *J Control Release.* 2014;190:580–92.
33. Iwasaki A. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(10):699–711.
34. Prabhala RH, Wira CR. Influence of estrous cycle and estradiol on mitogenic responses of splenic T- and B-lymphocytes. *Adv Exp Med Biol.* 1995;371A:379–81.
35. Marks E, Helgeby A, Andersson JO, et al. CD4(+) T-cell immunity in the female genital tract is critically dependent on local mucosal immunization. *Eur J Immunol.* 2011;41(9):2642–53.
36. Czerkinsky C, Holmgren J. Topical immunization strategies. *Mucosal Immunol.* 2010; 3(6):545–55.
37. Saxena J, Rawat S. Edible Vaccines. *Adv in Biotech.* 2013 Oct;22:207–26.
38. Kurup VM, Thomas J. Edible Vaccines: Promises and Challenges. *Mol Biotechnol.* 2020 Feb;62(2):79–90.
39. Kroger AT, Atkinson WL, Pickering LK, General Immunization Practices. In Plotkin's Vaccines (Seventh Edition). Elsevier, 2018; pp. 96–120.
40. Mitragotri, S. Immunization without needles. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(2005): 905–916.
41. Verkaik E. Needle-free injections could become a reality, thanks to lasers and the 'bubble gun' [online]. World Economic Forum. 2021 Oct 15. Available from: <https://www.weforum.org/agenda/2021/10/new-technology-could-allow-you-to-have-a-needle-free-injection/>.
42. Cui Z. DNA vaccine. *Adv Genet.* 2005;54:257–89.
43. Stenler S, Blomberg P, Smith CE. Safety and efficacy of DNA vaccines: plasmids vs. minicircles. *Hum Vaccines Immunother.* 2014; 10(5):1306–1308.
44. Peachman KK, Rao M, Alving CR. Immunization with DNA through the skin. *Methods.* 2003;31(3):232–242.
45. Phillips AJ. The challenge of gene therapy and DNA delivery. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(9):1169–1174.
46. Oh YK, Kim JP, Hwang TS, et al. Nasal absorption and biodistribution of plasmid DNA: an alternative route of DNA vaccine delivery. *Vaccine.* 2001 Aug 14;19(31):4519–25.
47. Hobernik D, Bros M. DNA Vaccines—How Far From Clinical Use? *Int J Mol Sci.* 2018;19:3605.
48. Graham BS, Enama ME, Nason MC, et al. DNA vaccine delivered by a needle-free

- injection device improves potency of priming for antibody and CD8+ T-cell responses after rAd5 boost in a randomized clinical trial. *PLoS one*. 2013;8(4):e59340.
49. Gadhave DU, Gaikwad PS, Pimpodkar NV, Udugade SB. DNA vaccines: a hope full ray in Immunology. *Asian J Pharm Sci*. 2015;5(2):126–131.
50. Zhu M, Wang R, Nie G. Applications of nanomaterials as vaccine adjuvants. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10:2761–2774.
51. Joshi VB, Geary SM, Salem AK. Biodegradable particles as vaccine antigen delivery systems for stimulating cellular immune responses. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9:2584–2590.
52. El-Sissi AF, Mohamed FH, Danial NM, et al. Chitosan and chitosan nanoparticles as adjuvant in local Rift Valley Fever inactivated vaccine. *Biotech*. 2020;10:1–11.
53. Petkar KC, Patil SM, Chavhan SS, et al. An Overview of Nanocarrier-Based Adjuvants for Vaccine Delivery. *Pharmaceutics*. 2021; 13:455.
54. Anonymous. Ziccum – Dry powder vaccines: 5 need-to-knows [online]. Ziccum. 2022. Available from: <https://ziccum.com>.
55. Gidner A. Ziccum AB and Zurich University of Applied Sciences apply for joint funding on 3D modelling project of unique drying technology for thermostable vaccines [online]. Ziccum (Press release). 2022 Jul 21. Available from: <https://storage.mfn.se/6a-4c0dd2-6686-4c6a-9790-1cc0392b2bbc/ziccum-ab-and-zurich-university-of-applied-sciences-apply-for-joint-funding-on-3d-modelling-project-of-unique-drying-technology-for-thermostable-vaccines.pdf>.
56. Teska Arnoštová L, Prymula R. Přehled právních předpisů souvisejících s indikacemi, podmínkami a úhradou očkování v České republice. In: Jeseňák M, Urbančíková I. editors. *Očkovanie v špeciálnych situáciách*. Mladá Fronta, 2019, pp. 454–463.
57. Connely D. Microneedles: a new way to deliver vaccines. *The Pharmaceutical Journal*. 2021;307(7953).
58. Sabria AH, Kimb Y, Marlow M, et al. Intradermal and transdermal drug delivery using microneedles – Fabrication, performance evaluation and application to lymphatic delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020;153:195–215.
59. Korkmaz E, Balmert SC, Sumpter TL, et al. Microarray patches enable the development of skin-targeted vaccines against COVID-19. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;171:164–186.
60. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1249–1258.

*Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-09-00454.*

Korespondující autor:

**prof. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.**

LF UK Hradec Králové  
Šimkova 870  
Hradec Králové, 500 03  
Tel.: 602 488 620  
E-mail: [prymular@lfhk.cuni.cz](mailto:prymular@lfhk.cuni.cz)

## Malárie, její původci, diagnostika, léčba a možnosti vakcinace

### Malaria, its origins, diagnostics, treatments and the possibilities of vaccination

Petr Šíma,<sup>1</sup> Vanda Boščíková,<sup>2</sup> Lucie Siráková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř imunoterapie, Mikrobiologický ústav AV ČR, Praha

<sup>2</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

#### Souhrn

Malárie je tropické parazitární onemocnění přenášené komáry rodu *Anopheles*. Původcem jsou různé druhy parazitických prvoků rodu *Plasmodium*. *P. vivax* zodpovídá za přibližně 80 % světových infekcí, *P. falciparum* vyvolává ročně zhruba 15 % nákaz, zatímco 5 % připadá na infekce vyvolané *P. ovale* nebo *P. malariae*. Plasmodia se pomnožují v červených krvinkách, které se posléze rozpadnou. Tento jev je provázen typickými klinickými symptomy – vysokou horečkou, zimnicí a třesavkou. Endemicky je malarickým onemocněním zasaženo okolo 100 zemí, v nichž žije na 2 miliardy obyvatel. Ještě před několika lety ročně onemocnělo okolo 500 milionů lidí a až 2 miliony z nich nákaze podlehl. Jak uvádí World Malaria Report, v roce 2020 onemocnělo malárií 241 milionů lidí, z nichž 670 tisíc zemřelo. Nejvyšší počet úmrtí je každoročně hlášen z tropické Afriky, více jak 90 % onemocnění způsobuje *P. falciparum*. Vedle subsaharské Afriky jsou postiženy Indie, jihovýchodní Asie, amazonská oblast Jižní Ameriky a některé ostrovy západního Tichomoří. Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) se malárii podařilo vymýtit v 39 zemích včetně Číny, i zde však zůstává závažným problémem tzv. letištní forma malárie způsobená importem osob cestujících z endemických oblastí. Prevencí nákazy je užívání antimalarik a expoziční profylaxe. Nárůst rezistence plazmodií k léčivům se však stává stále větším problémem. Vývoj vakcín, které se jeví jako nejúčinnější nástroj v boji se zákeřnou nemocí, trvá řadu desetiletí. V roce 2021 schválila WHO první antimalarickou vakcínu, RTS,S/AS01, k použití u dětí žijících v nejvíce zasažených oblastech Afriky.

**Klíčová slova:** malárie, komáři, plasmodium, parazitické prvoci, očkování, diagnostika, vakcína, antimalarika

#### Summary

Malaria is a tropical parasitic disease transmitted by mosquitoes mainly of genus *Anopheles*. The causative agents are various species of parasitic protozoans of the genus *Plasmodium*. *P. vivax* is responsible for approximately 80% of the world's infections. *P. falciparum* causes about 15% of infections each year, whereas 5% infections are caused by *P. ovale* or *P. malariae*. Plasmodia multiply in red blood cells, which eventually disintegrate. The process accompanies typical clinical symptoms as a high fever, rigor, and chills. Around 100 countries, home to 2 billion people, are endemic for malaria. Until a few years ago, around 500 million people fell ill each year and up to 2 million succumbed. According to the latest World Health Organization data (World Malaria Report 2021), 241 million people became ill with malaria in 2020, of which 670,000 died. In tropical Africa, more than 90% of deaths cause mainly *P. falciparum*. In addition to sub-Saharan Africa, India, Southeast Asia, the Amazon region of South America and some islands in the Western Pacific are most affected. According to WHO, malaria has been eradicated in 39 countries, including China, but even here the so-called airport form of malaria caused by the importation of people traveling from endemic areas remains a serious problem. The development of vaccines, which appear to be the most effective tool in the fight against an insidious disease, takes many decades. In 2021, the WHO approved the first antimalarial vaccine, RTS,S/AS01, for use in children living in the most affected areas of Africa.

**Keywords:** malaria, mosquitoes, plasmodium, parasitic protozoa, diagnostics, vaccination, vaccine, antimalarial drugs

## Úvod

Malarická onemocnění člověka a zvířat vyvolávají jednobuněční parazitičtí prvoci, kteří jsou řazeni do rodu *Plasmodium* (*Haemosporidia*, *Plasmodiidae*) (1). Přenášejí je samičky komárů rodu *Anopheles* (*Diptera*, *Culicidae*) sající krev. Tento rod byl popsán v roce 1818 německým entomologem J. W. Meigenem (1764–1845) (2).

Malárii u člověka vyvolává pět druhů plazmodií *P. falciparum*, (podrod *Laverania* – Bray, 1958) a *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* podrod (*Plasmodium*) (3, 4). Také *P. knowlesi*, původce malárie makaků, kteří jsou jeho přirozeným hostitelem, může v ojedinělých případech způsobit onemocnění u člověka (tzv. zoonotická malárie) (5), které se stává závažným problémem v jihovýchodní Asii.

Malárie nepostihuje jen člověka, ale i některé další druhy teplokrevných a studenkrevných obratlovců, jako jsou lidoopi a dalších druhy primátů, hlodavců, ptáků a plazů.

## Historie onemocnění

Malárie je onemocnění známé od starověku. První zmínky se vyskytují již v čínském dokumentu z roku 2700 př. n. l., dále se její popisy objevují na hliněných tabulkách z Mezopotámie z roku 2000 př. n. l., na egyptských papýrech z roku 1570 př. n. l. a v hinduistických textech z 6. stol. př. n. l. Tyto historické záznamy je třeba posuzovat s opatrností. V pozdějších stoletích se již objevují přesné popisy malarických syndromů. Zmiňuje se o nich například Homér (kolem roku 850 př. n. l.) a později Empedokles z Akragantu (495–435 n. l.), stejně jako Hippokrates (460 – cca 370 př. n. l.), který pokládal za hlavní příčinu nemoci pití vod z bažin, které vedlo k horečkám a zvětšení sleziny. Podle opakujících se záchvatů horečky děлил malárii na každodenní, třídenní a čtyřdenní.

Na počátku našeho letopočtu už malárii a její příznaky podrobněji popisují Aulus Cornelius Celsus (25 př. n. l. – 50 n. l.) a o 150 let později Galén z Pergamu (129–200 n. l.), který za příčinu malárie považoval porušení

rovnováhy tělesných šťáv. Po více než 2500 let přetrvávala myšlenka, že příčinou malarických horeček jsou miasmata neboli výpary stoupající z bažin, a proto byla malárie také nazývána bahenní zimnicí. Traduje se, že název „malárie“ je odvozen z italského „mal aria“, tedy „zkažený vzduch“, a že do angličtiny tento název zavedl hrabě Horatio Walpole z Norfolku (1717–1797).

Přelom v hledání příčin malárie nastal až objevem bakterií Antonim van Leeuwenhoekem (1631–1723) v roce 1676, a objevy Louise Pasteura (1822–1895) a Roberta Kocha (1843–1910), které jednoznačně prokázaly, že příčinou přenosných chorob jsou mikroby.

Skutečný vědecký výzkum malárie mohl ale začít až po roce 1880, kdy francouzský lékař Alphonse Laveran (1845–1922) rozpoznal a podrobně mikroskopicky popsal jednotlivá stádia malarického parazita v červených krvinkách pacienta, který na malárii zemřel, a pojmenoval jej *Oscillia malariae* (v roce 1885 přejmenováno na *Plasmodium* spp.). Za tento objev pak v roce 1907 obdržel Nobelovu cenu.

Za přenašeče malárie byli definitivně určeni komáři rodu *Anopheles* až roku 1897 britským lékařem Ronaldem Rossem (1857–1932), který studoval malárii u ptačích druhů rodu *Plasmodium* a jejich přenos na vrabce (1898), za což obdržel Nobelovu cenu v roce 1902.

Výzkumu malárie se i nadále věnovala řada lékařů, zvláště pak italských. V roce 1898 objasnil Amico Bignami (1862–1929) přenos nemoci z komára na člověka coby výsledek experimentu, když infikoval dobrovolníka malárií *falciparou*. V témže roce potvrdil Giovanni Batissta Grassi (1854–1925), že malárie je přenášena komáry rodu *Anopheles* (6). Ettore Marchiafava (1847–1935) a Angelo Celli (1857–1914) jako první objasnili chování živých malarických parazitů v krvi člověka a rozlišili prvky odpovědné za různé typy malárie. Tím v podstatě položili základy moderní malariologie jako vědy. V roce 1885 pak pojmenovali původce malárie vědeckým názvem *Plasmodium*, které bylo mezinárodně přijato.

Avšak objev, že paraziti malárie se vyvíjejí v játrech, ještě než

vstoupí do krevního oběhu, učinili Henry Edward Shortt (1887–1987) a Cyril Garnham (1901–1994) až v roce 1948 (7). Celá historie objevů exoerytrocytárních fází u různých druhů plazmodií je přehledně shrnuta v Garnhamově monografii (8). Poslední fáze životního cyklu a přítomnost klidových stádií v játrech (tzv. hypnozoitů) pak prokázal v roce 1982 Wojciech Krotoski (1937–2016) (9).

Toto vše se ovšem týká pouze historie paměti lidstva. Dá se však předpokládat, že malárie tu byla daleko dříve, než se na Zemi objevili první hominidi. Podle molekulárních komparativních analýz žili komáři rodu *Anopheles* na Zemi už před 150 až 120 miliony let a jejich rozdělení mezi euroasijským, africkým a americkým kontinentem nastalo před 95 až 80 miliony let (10). Přibližně před 80 až 36 miliony let se odštěpil druh komára útočného *A. gambiae* (11). Doposud jediné známé fosilie komárů (*A. [Nyssorhynchus] dominicanus* a *A. rottensis*) byly nalezeny v jantaru z pozdního eocénu (40,4–33,9 milionů let) z Dominikánské republiky a v německém jantaru z pozdního oligocénu (28,4–23 milionů let) (12).

Co se týče důkazů fylogeneze rodu *Plasmodium*, první dochované fosilie těchto parazitů jsou staré 15 až 20 milionů let. Jejich adaptaci na druhy rodu *Anopheles* lze klást do období před více než 100 miliony let, a možná ještě daleko dříve.

Existuje dokonce domněnka, že by malárie vedle jiných infekčních nemocí přenášených hmyzem sajícím krev (komáři, blechy, vši, klíšťata) mohla hrát významnou roli při rozsáhlém vymírání dinosaurů na tzv. K-T hranici, tedy na konci křídly (poslední období druhohor) a začátku třetihor (kenozoikum) asi před 65 miliony lety, jak bylo doloženo nálezy těchto členovců uchovaných v jantaru z různých lokalit v Libanonu, Barmě a Kanadě (13, 14). Tuto hypotézu podporuje i fakt, že malarická plazmodia infikují i některé dnes žijící druhy plazů.

## Přenašeči malarických onemocnění

Rod *Anopheles* zahrnuje 465 formálně uznaných druhů. Předpokládá se, že

přibližně 70 z těchto druhů má schopnost přenášet plazmodia na člověka (15), z nichž je 43 druhů považováno za dominantní přenašeče malárie (16), a že všechny druhy malárie přenášejí pouze druhy příslušející tomuto rodu (17). Nejznámější je *A. gambiae*, který přenáší nejnebezpečnější formu onemocnění, malárii falciparu.

Komáři příslušející dalším rodům, jako jsou *Aedes*, *Culex*, *Culiseta*, *Haemagogus* a *Ochlerotatus* přenášejí malarická onemocnění na zvířata, ale nikoliv na člověka.

Převažující druhy komárů rodu *Anopheles*, přenášející malárii člověka, a jejich výskyt na jednotlivých kontinentech (15, 18) lze shrnout do následujícího přehledu: **Evropa, Středomoří a Střední východ** (8) – *A. atroparvus*, *A. claviger*, *A. labranthiae*, *A. malarieae*, *A. messeae*, *A. sacharovi*, *A. sergentii*, *A. superpictus*; **Afrika** (7) – *A. arabiensis*, *A. coluzzii*, *A. funestus*, *A. gambiae*, *A. melas*, *A. merus*, *A. moucheti*, *A. nili*; **Oceánie** – *A. aegypti*, *A. vigilax*, *Culex fatigans*; **Amerika** (9) – *A. albimanus*, *A. albitarsis*, *A. aquasalis*, *A. darlingi*, *A. freeborni*, *A. marajoara*, *A. nuneztovari*, *A. pseudopunctipennis*, *A. quadrimaculatus*; **Asie** (22) – *A. aconitus*, *A. annularis*, *A. balabacensis*, *A. barbirostris*, *A. claviger*, *A. culicifacies*, *A. dirus*, *A. farauti*, *A. flavirostris*, *A. fluviatilis*, *A. hyrcanus*, *A. koliensis*, *A. lesteri*, *A. leucosphyrus*, *A. maculatus*, *A. messeae*, *A. minimus*, *A. punctulatus*, *A. sinensis*, *A. stephensi*, *A. subpictus*, *A. sundaicus*; **Česká republika** (3) – *A. messeae*, *A. claviger*, *A. hyrcanus*.

### Příklady nejvýznamnějších druhů malarických plazmodií vyvolávajících onemocnění člověka a dalších druhů obratlovců

Tento výčet uvádíme proto, že je třeba upozornit na relativně velký počet druhů rodu *Plasmodium*, které se v průběhu evoluce objevily a adaptovaly na širokou škálu svých nejen savčích hostitelů, ale i dalších obratlovců. Je třeba si také uvědomit, že vývoj jejich parazitické adaptability nekončí, protože se ukazuje, že se stále objevují mezi původně animálními

druhy také druhy adaptující se na člověka jako potenciálně nového hostitele. Tento nebezpečný vývoj může přetrvávat, a i když se podaří některé druhy malarických onemocnění omezit či eradikovat za pomoci nově vyvíjených chemoterapeutik, a zvláště pak vakcín a vakcinačních programů, mohou se v budoucnu objevit malarická onemocnění nová, přenesená z jiných, nehumánních hostitelů.

Málokdo si uvědomuje, že ještě neznáme všechny druhy živočichů. Jenom mezi savci zbývá objevit a popsat stovky druhů, které dosud nebyly popsány (19). Nikdy proto nelze vyloučit, že právě tyto dosud neprozkoumané druhy by se mohly stát rezervoáry nových druhů plazmodií, které by mohly vyvolat nové typy zoonotických malarických onemocnění. Jako příklad může z nedávné doby sloužit *P. knowlesi*. Lze také předpokládat, že *P. falciparum* a *P. vivax* u afrických lidoopů mohou představovat evolučně staré zoonózy (20) nebo, jak naznačují fylogenetické molekulární analýzy, mohly být laterálně přeneseny od ptáků v dobách, kdy se odehrával přechod od lovecko-sběračské společnosti k agrární, tedy před více jak 10 000 lety (21).

V současnosti by jako původci zoonotické malárie mohly připadat v úvahu přinejmenším *P. vivax* a možná *P. malariae*, *P. ovale*, *P. inui* a *P. fieldi*. Také jiné nehumánní druhy malárie primátů, například *P. cynomolgi* v jihovýchodní Asii a *P. brasilianum* a *P. simium* v Jižní Americe, které mohou být přenášeny na člověka komáry, naznačují, že je nebezpečí nového vzniku a šíření dalších forem zoonotické malárie celkem reálné. Vše je ale ovlivňováno mnoha proměnlivými a složitými faktory, jako je sociální a ekologické chování člověka na jedné straně a adaptační potenciál parazitů a přenašečů na straně druhé. O všech těchto výše zmíněných faktorech však dosud víme jen velmi málo.

### Druhy plazmodií vyvolávající malárii u člověka

*Plasmodium falciparum* je původcem tropické malárie a příčinou nejvíce úmrtí ze všech pěti druhů plazmodií, které vyvolávají malaric-

ká onemocnění lidí, a to převážně v subsaharské Africe. Do začátku 21. století se odhadovalo, že tímto druhem malárie bývalo postiženo více jak 300 milionů lidí (tj. nad 40 % světové populace) (22). Podle optimistických údajů WHO se do roku 2013 počet zemřelých lidí snížil téměř o 50 % a v africké oblasti ještě více. Ohroženy byly a dosud jsou obzvláště děti do pěti let věku, kterých dříve umíralo 3000 denně, v současnosti se jejich úmrtnost snížila téměř o 60 %.

Zdrojem nákazy je člověk. Parazit nevytváří hypnozoity, ale v jedné jaterní buňce může být až 30 000 merozoitů. Infikuje všechna stádia erytrocytů.

Nákaza *P. falciparum* byla popsána také u goril (*Gorila gorila*) (23) šimpanzů bonobo (*Pan paniscus*) (24). Tito primáti by mohli do budoucna představovat možný rezervoár pro nové onemocnění člověka a goril (25).

*Plasmodium vivax* způsobuje těžkou (maligní) a zároveň obvykle chronickou třídenní malárii (terciánu), při které se malarický záchvat opakuje obden, tj. každých 48 hodin. Na rozdíl od falcipary je zřídka fatální. Vytváří dormantní stádia (hypnozoity), která se začínou v játrech vytvářet až po sedmi dnech, ale také po několika letech po nákaze (chronicita). Terciána se vyskytuje v teplých oblastech s výjimkou západní Afriky. Parazit infikuje pouze retikulocyty. Podle fylogenetických analýz se *P. vivax* přenesl na člověka z asijských makaků (26). Je vysoce pravděpodobné, že toto onemocnění přivezli do Ameriky evropští kolonizátoři, i když existuje domněnka, že se zde vyskytovala už před rokem 1492. V Anglii byla známá jako „kentská zimnice“ (27).

*Plasmodium ovale* bylo popsáno v roce 1914 (28) a nedávné genomové analýzy ukázaly, že jej tvoří dva druhy *P. curtisi* a *P. wallikeri*, někdy považované za subspecie (29). Vyvolává rovněž benigní třídenní malárii a v jaterních buňkách, stejně jako *P. vivax*, tvoří hypnozoity, které mohou být příčinou pozdních relapsů choroby. Zdrojem nákazy je člověk jako jediný přirozený zdroj tohoto plazmodia. Jeho pravděpodobnými přirozenými přenašeči jsou komáři *Anopheles gambiae* a *A. funestus*.



***Plasmodium malariae*** způsobuje benigní čtyřdenní malárii (kvartánu) se záchvaty opakujícími se ob dva dny, tj. každých 72 hodin. Infikuje jen starší stádia erytrocytů a v játrech nevytváří hypnozoity. Z malarických onemocnění má nejmírnější průběh. Plasmodia však mohou dlouhodobě přetrvávat v krvinkách nakažené osoby a i po dlouhé době vyvolat novou ataku onemocnění. Zdrojem nákazy je člověk.

***Plasmodium knowlesi*** vyvolává dvoudenní malárii (quotidiánu) s relativně těžkým průběhem a komplikacemi. Parazit infikuje všechna vývojová stádia erytrocytů. Původce byl rozpoznán roku 1932 u makaků a první onemocnění člověka bylo popsáno v roce 1965. Teprve v roce 2004 bylo identifikováno u 120 nemocných lidí na Borneu (30). Zdrojem nákazy jsou primáti, převážně makakové (*Macaca fascicularis*, *M. nemestrina*), hulmani (*Trachypithecus obscurus*) a kočkodani (*Presbytis melalophos*), proto se označuje jako tzv. zoonotická malárie. Vyskytuje se v jihovýchodní Asii včetně Thajska, odkud jsou hlášeny časté případy. Přímý přenos *P. knowlesi* komáry z člověka na člověka dosud nebyl v přírodě doložen. Průkaz *P. knowlesi* a jeho odlišení od *P. malariae* a dalších druhů plazmodií je možný pouze pomocí molekulárních metod (PCR).

### Další druhy plazmodií, které mohou příležitostně infikovat člověka

***Plasmodium cynomolgi*** (*P. cynomolgi cynomolgi*, *P. cynomolgi bastianelli*) může rovněž způsobovat malárii u lidí. Poprvé bylo identifikováno u makaka dlouhoocasého (*Macaca fascicularis* = *M. cynomolgu*) v roce 1907 (31) a jak se ukázalo později, přirozeně infikuje i další druhy makaků a langurů. U člověka byla nákaza prokázána až v roce 2011 (32). *P. cynomolgi* se využívá také jako model malarického onemocnění člověka vyvolaného *P. vivax*, protože je fylogeneticky těsně příbuzné a sdílí s ním i podobný vývoj hypnozoitů.

***Plasmodium inui*** a ***P. fieldi*** jsou rovněž potenciálními vyvolavateli malárie u lidí jak přirozenou cestou, tak i experimentálně. Přestože se infekce *P. inui* u lidí vyskytuje v nízké preva-

lenci a většinou koexistují s infekcemi vyvolanými jinými druhy plazmodií, jsou často rozšířeny v Thajsku (33).

***Plasmodium brasilianum*** (34) a ***Plasmodium simium*** (35), které přirozeně infikují opice Nového světa, byly jako původci malárie u člověka popsány před několika lety. Oba druhy plazmodií jsou příkladem reverzní zoonotické malárie, jejíž šíření může mít široký zdravotnický význam. Je to důkaz vysoké schopnosti mezidruhové adaptability těchto parazitů a toho, v jak relativně krátké době může proběhnout přenos nákazy od člověka na nové hostitele a zpět (36, 37). *P. brasilianum* je podle molekulárních genomových analýz zjevně totožné s *P. malariae*, které do Jižní Ameriky zavlekli lidé v průběhu kolonizace před 500 lety. Genetické studie také s vysokou pravděpodobností naznačují, že *P. simium* je odvozeno z *P. vivax*. Předpokládá se, že *P. vivax* bylo zavlečeno na americký kontinent dvakrát. Poprvé z Evropy a Afriky v době kolonizace (38) a podruhé na počátku 19. století, kdy přicházeli osídlenci z jihovýchodní Asie (38).

***Plasmodium schwetzi*** bylo poprvé popsáno roku 1920 v Kamerunu (39). Jeho přirozenými hostiteli jsou gorily a šimpanzi. Příležitostně může nakazit i člověka a stát se původcem dalšího druhu zoonotické malárie (31, 40, 41).

Jen naprosto ojediněle byly popsány infekce člověka druhy ***Plasmodium eylesi*** a ***P. tenue*** (42, 43).

### Druhy plazmodií vyvolávajících malárii primátů a dalších druhů opic a hlodavců

Následující výčet malarických parazitů vyvolávajících onemocnění primátů, opic a hlodavců uvádíme proto, že tyto druhy plazmodií představují stálé potenciální nebezpečí mezidruhového přenosu, dokonce se mohou stát rovněž novými zoonotickými formami malárie a ohrozit člověka. Navíc se výskyt malárie u lidí, lidoopů a ostatních primátů překrývá a poměrně často dochází k vzájemnému přenosu druhů plazmodií (44, 45). Do současné doby byly u primátů

postupně popsány následující druhy původců malárie: *P. malariae*, *P. vivax* (oba roku 1890), *P. falciparum* (1897), *P. cynomolgi*, *P. inui*, *P. pitheci* (všechny 1907), *P. schwetzi* (1920), *P. ovale*, *P. reichenowi* (oba 1922), *P. knowlesi* (1932), *P. rhodiani* (1939), *P. hylobati* (1941), *P. simium* (1951), *P. silvaticum* (1972), *P. gaboni* (2009), *P. billbrayi*, *P. billicollinsi*, *P. GorA* a *P. GorB* (všechny 2010).

Malárie u poddruhů goril (*Gorilla*) byla studována od roku 1920 (31) a postupně byly popsány tyto druhy: *P. schwetzi* (1971), *P. falciparum*, *P. GorA* a *P. GorB* (všechny 2010).

Malárie u druhů šimpanzů (*Pan*) byla studována rovněž od roku 1920 (31) a postupně byly popsány tyto druhy: *P. reichenowi* (1968), *P. schwetzi* a *P. rhodiani* (oba 1971), *P. vivax*, *P. billbrayi*, *P. billicollinsi*, *P. ovale* a *P. malariae* (všechny 2009) a *P. gaboni* a *P. falciparum* (2010). *P. reichenowi* je fylogeneticky blízké *P. falciparum* a porovnání jejich genomů by pomohlo objasnit jejich společný vývoj a specifitu k hostiteli (46).

Malárie u orangutanů (*Pongo*) byla studována od roku 1907, a postupně byly popsány tyto druhy: *P. pitheci* (1971), *P. silvaticum* (1976), *P. vivax*, *P. cynomolgi*, *P. inui*, *P. simium* (2006) a *P. hylobati* (2009).

Malárii u různých druhů makaků a jiných opic (*Catarrhini* a *Platyrrhini*) vyvolávají ještě *P. knowlesi* a *P. cynomolgi*, jejichž přirozeným hostitelem je makak dlouhoocasý (*Macaca fascicularis*) a další druhy makaků (31). A jak bylo výše podotknuto, postihují oba druhy plazmodií také obyvatelstvo jihovýchodní Asie (31). *P. inui* vyvolává malárii u opic Starého světa. Nedávno bylo izolováno také u makaků v Číně, v Indonésii, Malajsii, Filipínách a na Celebesu (47) a *P. coatneyi* a *P. fieldi* jsou rovněž nedávno popsány původci malárie u makaka medvědího (*Macaca arctoides*) (48). *P. inui* je těsně příbuzné plazmodiím vyvolávajícím čtyřdenní malárii, jako jsou *P. coatneyi*, *P. cynomolgi*, *P. fragile*, *P. fieldi*, *P. hylobati*, *P. simiovale* a *P. vivax*, které ale vyvolává třídenní malárii (49, 50). U ploskonosých opic (*Platyrrhini*) ve střední a jižní Americe vyvolává malárii také *P. brasilianum*.

### Druhy malarických plazmodií vyvolávajících onemocnění hlodavců

Plazmodia napadající různé druhy hlodavců uvádíme proto, že hlodavci jsou zdrojem řady závažných infekčních chorob přenosných na člověka, od virových (jako jsou např. hantaviry způsobující epidemie hemoragických horeček), bakteriálních (např. *Pasteurella pestis*, původce černého moru decimujícího lidstvo po staletí nebo leptospirózy), až po nákazy od prvků (např. *Leishmania* způsobující viscerální či kožní formu leishmaniózy).

Podobně mohou hlodavci představovat rezervoár potenciálních malarických zoonóz, z něhož se mohou rovněž vyvinout noví původci malárie člověka. Tuto pravděpodobnost nelze vyloučit už jen proto, že ještě nejsou známy všechny druhy hlodavců, a ani nemůže panovat jistota, že byli objeveni a popsáni všichni jejich malaričtí parazité. A navíc, plazmodia infikující hlodavce mají často shodné biochemické charakteristiky, podobný životní cyklus a vysoký stupeň syntenie<sup>1</sup> s plasmodii malárie člověka. Z těchto důvodů jsou často využívána pro srovnávací molekulárně-genetické studie (51).

*P. berghei* je jeden ze čtyř druhů původců malárie hlodavců (řazených k podrodu *Vinckeia*), který byl původně izolován z houštinových krys rodu *Thomomys* žijících ve střední Africe. Zvláště druh *T. major* se stal jedním z nejužívanějších pokusných zvířecích modelů.

*P. chabaudi* (popsáno roku 1965), *P. yoelii* (poddruhy *P. yoli*, *yoelii*, *P. yoelii killicki*, *P. yoelii nigeriensis*) (popsány roku 1968) a *P. vinckei* (poddruhy *P. v. brucechwatti*, *P. v. chabaudi*, *P. v. lentum*, *P. v. petteri*, *P. v. vinckei*) (popsány 1952) jsou dalšími parazity z podrodu *Vinckeia* vyvolávajícími malárii různých druhů hlodavců zejména v Africe. Přenašeči jsou hlavně komáři

*Anopheles durenii*, *A. stephani* a *A. cinctus* (51, 89). Také tyto druhy plazmodií jsou využívány jako experimentální modely (52, 53).

### Druhy plazmodií vyvolávající malárii ptáků a plazů

Neexistují dosud žádné důkazy přenosu ptačí malárie na člověka (54). Malarická onemocnění ptáků vyvolávají paraziti rodu *Plasmodium*, *Haemoproteus* a *Leucocytozoon*. Podobně jako lidská i ptačí forma nemoci je přenášena zejména komáry (běžnými přenašeči jsou komáři hlavně rodu *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Culisetta*, *Mansonia* a *Psorophora*), ale také muchničkami (*Simuliidae*) a kloši (*Lipoptena*). V současné době je evidováno 55 druhů ptačích plazmodií (hlavně podrodu *Novyella*) (55). Parazitů příslušejících rodu *Haemoproteus*, jejichž hostitelé jsou ptáci, je známo 150 druhů, ale o jejich distribuci a životním cyklu se mnoho neví (56, 57).

Jako příklady ptačí malárie jsou zde uvedeny dva závažné druhy, které jsou jejich hlavními přenašeči.

*Plasmodium gallinaceum* vyvolává onemocnění hlavně u drůbeže a využívá se také jako model malarického onemocnění člověka, protože je fylogeneticky bližší k *P. falciparum* než ostatní druhy plazmodií. Nákazu přenášejí komáři rodu *Aedes* (58).

Celosvětově je rozšířeno *P. relictum*, které je příčinou malárie ptáků mnoha druhů různých řádů včetně tučňáků. Jako invazivní patogen byl poprvé objeven na Havajském souostroví v roce 1968 (59). Dodnes byl zjištěn výskyt u 411 druhů z 67 ptačích čeledí (60). Vektorem jsou komáři rodu *Culex* (70). Zavlečení tohoto typu malárie masivně ohrožuje zejména ptactvo na izolovaných tichomořských ostrovech, jako jsou Havajské souostroví, Společenské ostrovy, Bermudy, Galapágy aj., což může mít negativní

dopad na tamější ekologickou rovnováhu. Je důvodné podezření, že globální oteplování zvýší výskyt i intenzitu tohoto onemocnění (61).

Pro úplnost výčtu malarických onemocnění obratlovců je třeba zmínit, že malárie byla doložena také u některých druhů plazů (62, 63).

### Přenos malarické nákazy a životní cyklus parazita

U všech druhů malárie člověka se vývoj parazita skládá z exogenní, sexuální fáze v těle přenašeče, při níž dochází k pomnožení sporozoitů (sporogonie), a endogenní, asexuální fáze (schizogonie), která probíhá v hostiteli (64).

Po nasátí krve z nakaženého hostitele se ve střevě přenašeče uvolní gametocyty, z nichž se po jejich dozrání a kopulaci vyvine pohyblivý ookinet, který se přeměňuje na kulaté, podstatně větší oocysty. V nich se pak vyvíjí množství sporozoitů, jejichž počet je určen druhem plazmodia a teplotou okolí (65). Po dozrání a uvolnění z oocysty přecházejí infekční stádia plazmodií sporozoity do slinných žláz přenašeče, kde mohou delší dobu přežít, než opět při dalším sání přenašeče přejdou do krve dalšího hostitele.

Jaterní fáze nákazy probíhá následujícím způsobem. Po přenosu na hostitele se sporozoity v jeho krvi nemnoží, ani nevnikají do erytrocytů. Před imunitními mechanismy hostitele, zejména před účinky složek komplementu v séru jsou chráněny tzv. cirkumsporozoitovým proteinem (CSP) (mimo jiné se CSP využívá pro konstrukci antimalarických vakcín, např. RTS). Sporozoity jsou během několika desítek minut zaneseny do jater, kde pronikají do hepatocytů, přičemž ztrácejí ochranné proteiny. Začíná jaterní, exoerytrocytární fáze. V ní se nepohlavně množí a vyvíjejí do stádia merozoitů, což trvá podle druhu

1 Jako syntenie (řec. syntainia, σύνταγία, na stejném pásu) se označuje stejné pořadí genů na dvou (homologických) řetězcích DNA na tomtéž nebo více chromozomech v rámci jednotlivce či druhu, obecně tedy společné vlastnictví chromozomových sekvencí. Jde tedy o kolinearitu genových bloků (tzv. syntenických bloků) ve dvou sadách chromozomů, které jsou vzájemně porovnávány. Příbuzné druhy tak mohou mít podobnou architekturu genomu, tzn. pořadí jednotlivých genů na homologních úsecích chromozomů. Znamená to také, že v průběhu evoluce člověka při vkládání genů do jeho genomu docházelo ke vřazování genů od jiných druhů. Současný *Homo sapiens sapiens* tak může mít řadu genů syntenických s geny nejen některých druhů primátů, ale i jiných savců (hlodavců, sudokopytníků aj.).

plazmodia jeden až dva týdny. Jejich přítomnost v játrech není doprovázena žádnými klinickými příznaky, ani ji nelze odhalit laboratorními testy. Jakmile se merozoity z hepatocytu uvolní a navrátí se do krve, jaterní fáze končí.

Sporozoitů třídní malárie *P. vivax* a *P. ovale* se po průniku do hepatocytu nemusejí hned začít množit, ale transformují se ve spící (dormantní) stádia parazita, hypnozoity, jež se pak mohou aktivovat a zahájit dělení po delší době, což může trvat měsíce i léta. Právě tato dormantní stádia jsou odpovědná za relapsy tohoto druhu malárie nebo za její oddálený klinický nástup. *P. falciparum* a *P. malariae* nevytváří hypnozoity, takže po přechodu merozoitů do krve v játrech žádná stádia parazitů nezůstávají. V této bezpříznakové jaterní fázi nedochází k žádné imunitní reakci hostitele.

Nastupuje erythrocytární fáze nákazy. Merozoity (asexuální stadia parazitů) uvolněné z hepatocytů bezprostředně napadají červené krvinky, v nichž se opakovaně nepohlavně množí. Tato fáze nákazy se postupně synchronizuje, kdy jeden cyklus trvá podle druhu plazmodia jeden až tři dny. Během něho vzniká 6–24 nových merozoitů infikujících další krvinky. Parazit ve své trávicí vakuole degraduje erythrocytární hemoglobin na aminokyseliny a hem, který je dále oxidován na toxickou inertní biokrystalickou formu nazývanou malarický pigment neboli hemozoin (66). Hemozoin je pro přežití parazitů nezbytný. Je předmětem intenzivního výzkumu vývoje antimalarických léků, protože se ukázalo, že přípravky na bázi chlorochinu zabíjejí plazmodia malárie právě inhibicí tvorby hemozoinu.

Merozoity *P. vivax* a *P. ovale* infikují pouze mladá stádia erythrocytů (retikulocyty), kterých je v oběhu kolem jen 1–2 %. Proto tyto druhy (a také *P. malariae*) vyvolávají mírnější formy malárie, při nichž parazitémie obvykle nepřesahuje jedno procento. Merozoity *P. falciparum* a *P. knowlesi* infikují všechna erythrocytární vývojová stádia a u neléčených pacientů vyvolávají nejzávažnější, až smrtelné one-

mocnění, kdy parazitémie může bez včasného terapeutického zásahu dosáhnout až několika desítek procent. Antigeny nesené merozoity *P. falciparum*, které jsou exprimovány na povrchu infikovaných erythrocytů, jsou příčinou jejich adheze k endotelu venul vnitřních orgánů nemocného, což na jedné straně umožňuje uniknout imunitě hostitele, a na straně druhé vyvolávat změny mikrocirkulace v postižených orgánech s fatálními následky.

V průběhu erythrocytární fáze se část merozoitů v červených krvinkách transformuje na samičí a samčí gametocyty (nezralá sexuální stadia plazmodií). Cyklus malarické nákazy může pokračovat, jakmile jsou opět nasáty komáry (67).

Na rozdíl od jaterní fáze v průběhu této erythrocytární fáze dochází k imunitní odpovědi napadeného organismu. Jsou to hlavně mechanismy nespecifické imunity, které reagují jako první na množství imunogenních parazitárních antigenů a metabolitů, včetně malarického toxinu GPI a hemozoinu, které se uvolňují po rozpadu z infikovaných erythrocytů. Jsou rozpoznávány monocyty a fagocytovány makrofágy a zejména neutrofilny, které v podstatě vytvářejí první obrannou linii, tzv. neutrofilovou extracelulární past (neutrophil extracellular trap, NET), jež vytváří reaktivní formy kyslíku a produkují antimikrobiální peptidy (68, 69). Mezi prozánětlivé cytokiny provázející těžkou malárii patří TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 a monocytární chemoatraktivní protein MCP-1. Jsou příčinou poškození tkání a odpovědné za většinu patologických symptomů malárie, jako je horečka, malarické záchvaty i tzv. cerebrální malárie (70), provázená křečemi, anémií a následným celkovým metabolickým rozvratem. Ta je důsledkem hypoxie mozku způsobenou zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů, poruchou mikrocirkulace a poškozením endotelu mozkových cév (71).

Naproti tomu adaptivní imunita, při níž vznikají specifické protilátky IgM a IgG, je vůči malarickým plazmodiím neefektivní. I když procesy, které k tomu vedou, nejsou zcela jasné, je nejpravděpodobnější, že právě výše zmíněné komplexní mechanismy při-

rozené imunity zabraňují diferenciaci T a B imunokompetentních lymfoidních buněk do terminálního stádia buněk produkujících protilátky, nebo porušují architekturu germinálních center (72, 73) a zabraňují vývoji paměťových buněk (75).

### Projevy a průběh onemocnění

Příznaky i průběh malárie jsou dostatečně a detailně uvedeny v odborné literatuře. Zde se o nich zmíníme jen v krátkosti.

V souvislosti s inkubační dobou je především třeba vzít v úvahu anamnézu zdravotního stavu pacienta, druh plazmodia a také, zda a jak dlouho před nástupem onemocnění užíval antimalarika. Nejkratší inkubační dobu, asi šest až 10 dní má malárie falcipara, ale u většiny osob přijíždějících z malarické oblasti může rozvoj příznaků nastat i déle, do čtyř týdnů po návratu. Delší inkubační dobu má terciána (obvykle 10 až 17 dnů) a nejdelší kvartána (18 až 40 dnů).

Počáteční příznaky jsou méně specifické a spíše připomínají chřipkové onemocnění. Postupně narůstá teplota, objevují se intenzivní bolesti hlavy, svalů a kloubů, úvodem může být přítomen průjem, obzvláště u dětí. Horečka zintenzivňuje, je doprovázena silným pocením, třesavkou a zimnicí. Velmi častá je únava, vyčerpanost až schvácenost, nevolnost, nechutenství, někdy i zvracení. Stav se postupně zhoršuje a může následovat subikterus kůže a sklér, zvětšení jater a sleziny. Horečka bývá zpočátku nepravidelná, až později se v případě dvoudenní (*P. knowlesi*), třídní (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) či čtyřdenní malárie (*P. malariae*) objevují pravidelně se opakující záchvaty horečky (paroxysmy) v pravidelných intervalech, jak bylo již uvedeno.

Malarický záchvat je nejdůležitějším charakteristickým příznakem malárie. Vyvolává ho reakce organismu na uvolnění merozoitů a produktů jejich metabolismu po rozpadu infikovaných erythrocytů. Pacient bývá zpravidla léčen za hospitalizace na klinikách infekčních nemocí, opakované nákazy a lehčí formy malárie lze (s pravidelnými kontrolami krevního

obrazu a biochemických parametrů) léčit i ambulantně. Pakliže není pacient včas a adekvátně léčen, dochází k další progresi onemocnění a prudkému zhoršení celkového stavu, které může, pod obrazem tzv. cerebrální nebolie maligní malárie končit multiorgánovým selháním a smrtí.

### Diagnostika onemocnění

V různých regionech a geografických lokalitách se po desetiletí užívají různé diagnostické techniky, které ovšem přinášejí do jisté míry také různé výsledky. Při výběru diagnostické metody, která se má použít, je třeba vzít v úvahu místní podmínky, epidemiologické faktory výskytu malárie a úroveň a praxi laboratorního personálu (74, 76).

Diagnóza malárie spočívá v identifikaci parazitů malárie nebo antigenů v krvi hostitele (76). K dosažení tohoto cíle lze použít různé metody, jakými jsou mikroskopické vyšetření, rychlé diagnostické testy a molekulární metody, například izotermická amplifikace zprostředkovaná smyčkou (LAMP) a PCR. Každá z nich má ovšem své klady i zápory.

Mikroskopické vyšetření doposud zůstává hlavní a nejvíce používanou diagnostickou metodou. Je založeno na přímém mikroskopickém průkazu plazmodií v periferní krvi. Odebírá se krev z bříška prstu nebo u malých dětí z ušního lalůčku a zhotovují se krevní nátěry, které se barví podle Giemsyho-Romanovského. Krevní nátěry (tzv. tlustá kapka a tenký nátěr) jsou stále „zlatým standardem“ diagnostiky malárie v tropech i ve vyspělých zemích. Stanovuje se druh plazmodia, jeho stadium a parazitémie (procento infikovaných erytrocytů v periferní krvi). Jsou-li odečty negativní a je-li důvodné klinické podezření na malárii, odběry se dvakrát opakují obvykle po 24 hodinách. Po stanovení diagnózy a zahájení léčby antimalariky je nutno pravidelně po 24 hodinách odebírat vzorky krve až do vymizení merozoitů pro kontrolu účinnosti léčby. Pro vyloučení rezistence či selhání léčby se odběry opakují až do 28. dne po vysazení antimalarik.

Jak již bylo napsáno, molekulární metody diagnostiky malárie zahrnují

PCR a LAMP. PCR amplifikuje DNA parazita, což mnohokrát zvyšuje citlivost identifikace (0,004 parazita/μl) (77). Molekulární metody se podle možností doporučují využívat v oblastech, kde je výskyt onemocnění nízký, protože jsou ve srovnání s mikroskopií daleko citlivější než tzv. rychlé diagnostické testy (RDT).

### Léčba malárie, antimalarika

Opět je třeba podotknout, že se zde zmíníme pouze ve stručnosti, protože podrobné popisy jsou uvedeny v rozsáhlé literatuře a doporučeních odborných společností.

Léčbu antimalariky je nutné zahájit bezprostředně po pozitivním diagnostickém průkazu. Při podezření na malárii a nedostupnosti laboratorní diagnostiky se antimalarika nasazují empiricky. Volba antimalarika se řídí podle druhu plazmodia, výše parazitémie a klinického stavu pacienta a podle toho, zda pacient pobýval v oblasti s vysokou rezistencí na antimalarika či zda je profylakticky užíval nebo byl jimi již dříve léčen.

Jako jedno z prvních antimalarik se podávala rozdrčená kůra jihoamerického chininovníku lékařského (*Chinchona officinalis*) vyluhovaná ve víně. Do Evropy byla dovezena jezuitskými misionáři v roce 1630. Alkaloid chinin byl z kůry izolován v roce 1820. Zlom v léčbě pak znamenal až rok 1934, kdy německý chemik Hans Andersag (1902–1955) pracující v laboratořích firmy Bayer AG objevil chlorochin. Kvůli válce se chlorochin dočkal plného uplatnění až po roce 1955, kdy se začal užívat pro prevenci i léčbu *Plasmodium vivax*, *P. ovale* a *P. malariae*. Chlorochin dobře snáší všechny věkové kategorie a také gravidní a kojící ženy, ale nedá se použít v oblastech, kde se vyskytuje *P. falciparum*, které je vůči němu rezistentní (78).

Na doporučení WHO se používají další antimalarika nebo jejich kombinace s určitými antibiotiky. Například Riamet (artemeter/lumefantrin), Lariam (meflochin) při nesnášenlivosti chlorochinu nebo Malarone (atovachon/proguanilhydrochlorid), který účinkuje i proti tropické malárii.

V současné době se standardně aplikují chlorochin a primachin (objeven v roce 1946 americkým chemikem R. C. Elderfieldem [1904–1979]), který jako jediný působí na hypnozoity *P. vivax* a *P. ovale* v hepatocytech. Primachin také v přenašečích blokuje vývoj gametocytů a sporogonii, a proto se využíval k prevenci přenosu malárie při její eradikaci (79).

Jako vysoce účinné antimalarikum se dnes aplikuje především artemisinin (a jeho deriváty), který v roce 1972 z pelyňku ročního (*Artemisia annua*) izolovala čínská chemička a farmakoložka Tchu Jou-jou a který pak užíla v léčbě malárie. Za objev artemisininu a za jeho využití v léčbě malárie obdržela v roce 2015 Nobelovu cenu. Později se ukázalo, že artemisinin vykazuje daleko širší léčivé účinky, zejména protinádorové a protivirotové. Jako antimalarikum je účinnější a méně toxický než chlorochin a v kombinaci s dalšími léky snižuje mortalitu o více než 20 % (u dětí dokonce o více než 30 %). Je třeba připomenout, že pelyňkový extrakt se jako lék na horečky a zimnici užívá v tradiční čínské medicíně více jak 2000 let. První zmínka o něm je v lékařských textech Wushi'er Binfang (Recepty dvaapadesáti nemocí), které pocházejí z doby dynastie Han, cca 168 let př. n. l. O využívání pelyňku k léčbě horečky se poprvé zmiňuje text Zhou Hou Bei Ji Fang (Předpisy pro případ nouze) z roku 340 n. l. (80).

V roce 1999 firma Novartis uvedla na trh nový lék na bázi artemisininu (v kombinaci s lumefantrinem) pod názvem Coartem či Riamet. Dnes již posloužil k léčbě desítkám milionů nemocných a zachránil na půl milionu životů. Zatímco antimalarika ztrácí účinnost, artemisinin stále účinkuje, i když jsou již známy reference rezistentních kmenů v jihovýchodní Asii. Novartis do současné doby dodala přes miliardu antimalarických léků. Nikdo si tenkrát nedokázal představit, že starý čínský bylinný lék se stane lékem první volby na malárii. Jaká však bude jeho účinnost v důsledku masového užívání v budoucnu ještě nelze předvídat. V léčbě komplikovaných forem malárie se využívají artemisininy (Artesunat) v intravenózní (i.v.)

nebo intramuskulární formě (i.m.) formě podání vždy v kombinaci s klindamycinem nebo doxycyklinem. Oproti chininu (i.v.) je Artesunat (i.v.) bezpečnější, jednodušší na použití a efektivnější, nevýhodou zůstává jeho cena.

Z antimalarik dostupných v České republice se nejčastěji v současné době využívá atovachon/proguanil (Malarone), méně často doxycyklin, nebo chlorochin. Malarone je vhodný pro profylaxi při krátkodobých pobytech. Je kontraindikován u gravidních či kojících žen, stejně jako u pacientů s renální nedostatečností. Doxycyklin je vhodný pro pobyty v pralesních oblastech s nízkou intenzitou slunečního záření. Pro své antibiotické účinky působí současně jako profylaxe dalších infekcí, jako jsou rickettsióza, návratný tyfus a leptospiróza. Je kontraindikován při graviditě a při kojení a u dětí do osmi let věku. V České republice zatím nejsou dostupné artemisininy v intravenózní formě podání (Artesunat). K léčbě komplikované malárie se stále využívá chinin i.v. (chinin glukonát, chinin dihydrochlorid) v kombinaci s klindamycinem nebo doxycyklinem. U těžších forem malárie je nezbytností též podpůrná léčba a pravidelná monitorace klinického stavu pacienta, při užití chininu je nezbytností monitorace EKG z důvodu kardiotoxicity.

### Prevence malárie

Prevence (profylaxe) malárie spočívá v omezování líníšť komárů a jejich hubení insekticidy v blízkosti a uvnitř lidských obydlí, v ochraně před sáním infikovaných přenašečů pomocí repelentů, insekticidů, moskytiér, vhodného oděvu (expozici profylaxe) a při vysokém riziku v preventivním užívání antimalarik v oblastech s vysokým výskytem onemocnění (antimalarická chemoprefylaxe).

Historie repelentních látek sahá až do starověku. Používaly se hlavně rostlinné výtažky obsahující aromatické oleje. První skutečně účinný a dodnes nejrozšířenější repelent je DEET (N,N-dietyltoluamid), který je používán od konce druhé světové války, nejprve americkou armádou, později byl uvolněn pro nejširší ve-

řejnost. Jeho repelentní účinnost nebyla do současné doby překonána, i když bylo testováno nepřeberné množství jiných přírodních i uměle připravených chemických látek. Podobné účinky mají také piperidinové deriváty jako Picaridin (Icaridin), či KBR 3023 a propionát IR 3535 (81). Repelentní přírodní látky jsou silně aromatické, takže jsou pro hmyz nepříjemné a odpuzující. Za příklad může sloužit eukalyptový a tea-tree olej, citronelová silice aj. Nevýhodou je jejich těkavost, kvůli které se musí aplikovat častěji.

Z insekticidů se k velkoplošnému hubení malarických komárů používalo DDT. Chlorochin a postřiky DDT se staly hlavními zbraněmi v kampani WHO za globální vymýcení malárie v roce 1955, která měla úspěch v Severní Americe a v Evropě, ale neuspěla v tropické Africe ani v Indii.

V 60. letech 20. století se však ukázalo, že malaričtí komáři si vůči DDT vyvinuli rezistenci. Proto na konci 70. let minulého století ustoupila WHO od cíle definitivní eradikace malárie ke skromnějšímu „mít šíření malárie pod kontrolou“.

Nejvýznamnějším preventivním prostředkem prevence malarických onemocnění jsou ovšem vakcíny a vakcinační programy, kterým je nyní věnována velká pozornost.

### Rezistence

Celosvětově dochází k nárůstu rezistence plazmodií na antimalarika. Rozlišují se tři stupně rezistence. Jako R I se označuje rezistence, kdy asexuální stádia z krve vymizí do sedmého dne od zahájení léčby, ale objeví se znovu mezi 7. a 28. dnem po léčbě. Při rezistenci R II asexuální stádia nevyvymizí, ale jejich počet se po léčbě sníží o více než 75 %. Při R III dojde k poklesu parazitémie o méně než 25 % nebo dokonce k jejímu nárůstu.

Již od 60. let minulého století se šíří rezistence *P. falciparum* na chlorochin, který je v současné době účinný pouze na Haiti a v Dominikánské republice. V posledních letech výrazně narůstá i rezistence *P. vivax* na chlorochin a primachin, a to především v Indonésii, na Nové Guineji, v někte-

rých oblastech Indie, Thajska, Etiopie a Jižní Ameriky.

V 80. letech se objevila rezistence na meflochin a snížená citlivost vůči chininu především v jihovýchodní Asii, později se ohniskově rozšířila i do střední a východní Afriky a do Amazonie.

Rezistence *P. falciparum* na artemisininové preparáty byla poprvé zaznamenána v letech 2007–2008 v hraničních oblastech Kambodži, Thajska, Barmy, Laosu a Vietnamu, v posledních letech jsou rezistentní kmeny hlášeny i z Afriky.

### Vakcíny

Výroba očkovací látky proti malárii byla a je velmi komplikovaná. Současná vakcína se vyvíjela desítky let (82). Důvodem tak dlouhého vývoje je složitý životní cyklus parazita. Jeho vývojová stádia jsou v organismu hostitele velmi efektivně chráněna proti imunitnímu rozpoznávání. Většinu doby jsou skryta uvnitř jaterních buněk nebo v červených krvinkách, a navíc stále mění povrchové proteiny exprimující jejich antigenní znaky, což znemožňuje, aby byly rozpoznány mechanismy imunologického dozoru. Jako efektivní, jak tyto překážky obejít, se nabízí využití molekulárních technologií konstrukce mRNA vakcín, podobně jako to bylo u vakcín proti onemocnění covid-19 (83).

V současné době je k dispozici doposud jediná schválená čtyřdávková vakcína Mosquirix (RTS,S/AS01) konstruovaná na bázi rekombinantního proteinu, která se vyvíjela od konce 80. let minulého století v laboratořích SmithKline Beecham Biologicals (nyní GlaxoSmithKline Biologicals S.A.). V říjnu 2021 byla vakcína schválena WHO a stala se tak první vakcínou jak proti malárii, tak první vakcínou proti parazitární infekci vůbec (84–86). WHO doporučila, aby byla použita k prevenci malárie vyvolané *P. falciparum* u dětí žijících v regionech, kde je střední až vysoký výskyt tohoto onemocnění (WHO, 2016). V pilotním programu od roku 2019 bylo aplikováno 2,3 milionu dávek dětem v Ghaně, Keni a Malawi (WHO, 2021). Vakcína se zaměřuje na preerytrocytární stá-

dium parazita ovlivněním samotných sporozoitů. Hlavní účinek tedy spočívá ve snaze usmrtit prvoka ve fázi, než sporozoity napadnou jaterní buňky hostitele. Navzdory jejímu schválení, však vakcína dosahuje účinnosti pouze kolem 55 %.

Dalšími slibnými kandidáty jsou vakcíny v klinické fázi testování I a II působící rovněž v preerytrocytární fázi původce onemocnění. Jde o vakcíny pfSPZ a R21. Vakcína pfSPZ (*P. falciparum* sporozites) je připravena z ne-replikujících se ozářených sporozoitů s plnou metabolickou aktivitou. Vyvíjí se od roku 2002. Komáři jsou ozáření pomocí gama záření a infikované sporozoity po očitnutí se v lidském těle mohou sice cestovat do hepatocytů, už ale nemohou dozrávat. Navíc takto upravené sporozoity jsou schopné vyvolat imunologickou odpověď u hostitele. Nadějnou zůstává myšlenka, že infikovaný komár při nasátí krve od takto imunizované osoby nezpůsobí onemocnění, jelikož sporozoity jsou rozpoznány imunitním systémem. Při testování po subkutánním nebo intradermálním vpichu čtyř dávek však byla účinnost pouze v rozmezí 33–67 %.

Vakcína navíc není nákladově efektivní. Velmi slibným kandidátem se stává vakcína R21, proteinová vakcína s adjuvantními nosiči různé intenzity (Matrix M, MM). V randomizované studii byly podávány tři dávky v odstupu čtyř týdnů dětem ve věkové skupině 5–17 měsíců věku žijícím v oblasti Naroko v Burkině Faso před vypuknutím malarické sezóny. Čtvrtá dávka pak byla aplikována s ročním odstupem jako booster. Účinnost vakcíny byla 74 % v případě adjuvans s nižší intenzitou a 77 % s vyšší silou adjuvans. Po jednom roce se účinnost vakcíny se silným adjuvans udržela stále na 77 %. Hladiny protilátek se v čase snižovaly, ale po aplikaci posilující dávky se vrátily na úroveň s vysokou hodnotou (89). Jde tak o další subjednotkovou vakcínu působící v preerytrocytární fázi se slibnou imunologickou odezvou. Plánovány jsou další fáze klinického testování napříč africkým kontinentem.

Podle WHO je současný stav vývoje vakcín v počátečním stádiu a doufá se, že primární úspěchy inspirují jejich další vývoj tak, aby umožnily navodit

kompletní imunitu. Kromě preerytrocytárních vakcín – tedy vakcín zaměřujících se na infekční fázi malárie, kdy jejich cílem je buďto zabránění sporozoitům v průniku do hepatocytů, nebo eliminace již infikovaných hepatocytů – se testují tzv. TBV vakcíny. Jde o vakcíny zaměřující se na fázi sexuální reprodukce patogena ve střevech komára. Jednou z vakcín blokujících přenos (TBV) je Pfs 25-EPA vyvíjená Národním institutem pro imunologii a virologii a Centrem pro výzkum vakcín Univerzity Johnse Hopkinse. Podstatou vakcíny je zjištění, že pokud si tělo dokáže vytvořit protilátky proti Pfs 25, komár následně s krví hostitele přijme i část těchto protilátek, a ty se v jeho žaludku setkají s antigenem zasahujícím do množení parazita. Vakcína by tak nejspíše nechránila přímo jedince nakažené malárií, ale spíše by zabránila pokračujícímu šíření nákazy na další hostitele (87, 88). Vědci tedy doporučují při dalším vývoji vakcín kombinaci několika výše popsaných kroků.

### Závěr

Z uvedeného podrobného přehledu stejně jako z postojů WHO jednoznačně vyplývá, že malárie je velmi závažným onemocněním se zásadním dopadem na velké množství obyvatelstva. Ideální ochranou populace proti malárii je vakcína. Měla by být bezpečná, její výroba snadná a aplikace jednoduchá. Je důležité, aby byla vhodná pro děti, u kterých by měla navozovat dlouhodobou imunitu, nejlépe celoživotní. Je třeba, aby příslušná očkovací látka byla účinná v destrukci parazitů, kteří se dostávají do jater, stejně jako těch, kteří proniknou do červených krvinek.

Německá firma BioNTech v červenci letošního roku oznámila, že pro vývoj vakcíny proti malárii využije technologii mRNA, kterou firma použila mimo jiné pro výrobu vakcín proti nákaze covid-19.

Vedení WHO si je vědomo faktu, že stávající vakcíny jsou vakcíny první generace, a organizace doufá, že jejich úspěch přiměje další vědce k práci na přípravcích, které by pomohly bojovat s malárií.

Příslib očkovací látky by na druhou stranu neměl být považován za samospasitelný, je třeba zároveň kvalitní práce v oblasti veřejného zdraví a podrobných informací pro veřejnost, zahrnujících dobře vysvětlené principy jak onemocnění, tak protiepidemických opatření.

### Literatura:

1. Čepička I. Protozoologie. In: Volf P, Horák P. (Eds). Paraziti a jejich biologie. Praha: Triton, 2007, pp 50–137.
2. Meigen JW. Systematische Beschreibung der Bekannten Europäischen Zweiflügeligen Insekten Vol. 1. Aachen: Forstmann, 1818, pp 332.
3. Coatney GR. The primate malarias. Washington: Government Printing, 1971.
4. Faust C, Dobson AP. Primate malarias: Diversity, distribution and insights for zoonotic Plasmodium. One Health. 2015;1:66–75.
5. Vythilingam I, Al Lim Y, Venugopalan B, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria an emerging public health problem in Hulu Selangor, Selangor, Malaysia (2009–2013): epidemiologic and entomologic analysis. Parasit Vectors. 2014;7:436.
6. Grassi B. Ulteriori ricerche sul ciclo dei parassiti malarici nel corpo dello zanzarone. Atti Acc Lincei, Rend Sc Mat Fis Nat. 1899;8:21–28.
7. Shortt HE, Garnham PC. Pre-erythrocytic stages in mammalian malaria parasites. Nature. 1948;161:126.
8. Garnham PC. Malaria Parasites and other Haemosporidia. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1966.
9. Krotoski WA, Collins WE, Brag RS, et al. Demonstration of hypnozoites in sporozoite-transmitted *Plasmodium vivax* infection. Amer J Trop Med Hyg. 1982;31:1291–1293.
10. Harbach RE, Kitching I. The phylogeny of anophelinae revisited: inferences about the origin and classification of *Anopheles* (Diptera: Culicidae). Zool Scripta. 2016;45:34–47.
11. Dixit J, Srivastava H, Sharma M, et al. Phylogenetic inference of Indian malaria vectors from multilocus DNA sequences. Infection, Genet Evol 2010;10:755–763.
12. Zavortink TJ, Poinar G. *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *dominicanus* sp. n. (Diptera: Culicidae) from Dominican amber. Ann Entomol Soc America. 2000;93:1230–1235.
13. Poinar G Jr, Poinar R. What bugged the dinosaurs? In Insects, Disease and Death in the Cretaceous. Princeton University Press, 2008.
14. Poinar G. What fossils reveal about the protozoa progenitors, geographic provinces, and early hosts of malarial organisms. Amer Entomol. 2016;62:22–25.

15. Sinka ME, Bangs MJ, Mangun S, et al. A global maps of dominant malaria vectors. *Parasit vectors*. 2012;5:69.
16. Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, et al. Climate, environment and transmission of malaria. *Le Infezioni in Medicina*. 2016;2:93–104.
17. Ramasamy R. Zoonotic malaria-global overview and research and policy needs. *Front Public Health*. 2014;2:123.
18. Hertig E. Distribution of *Anopheles* vectors and potential malaria transmission stability in Europe and the Mediterranean area under future climate change. *Parasit Vectors*. 2019;12:18.
19. Parsons DJ, Pelletier TA, Wieringa JG, et al. Analysis of biodiversity data suggests that mammal species are hidden in predictable places. *PNAS*, 2022.
20. Rich SM, Ayala FJ. Evolutionary origins of human malaria parasites. In: Dronamraju KR, Arese P, eds. *Malaria: genetic and evolutionary aspects*. New York: Springer, 2006.
21. Waters AP, Higgins DG, McCutchan TF, et al. *Plasmodium falciparum* appears to have arisen as a result of lateral transfer between avian and human hosts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:3140–3144.
22. Gardner MJ, Hall N, Fung E, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 2002;419:498–511.
23. Prugnolle F, Durand P, Neel C, et al. African great apes are natural hosts of multiple related malaria species, including *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:1458–1463.
24. Krief S, Escalante AA, Pacheco MA, et al. On the diversity of malaria parasites in African apes and the origin of *Plasmodium falciparum* from bonobos. *PLOS Pathogens*. 2010.
25. Prugnolle F, Ayala F, Ollomo B, et al. *Plasmodium falciparum* is not as lonely as previously considered. *Virulence*. 2011;2:71–76.
26. Mu J, Joy DA, Duan J, et al. Host switch leads to emergence of *Plasmodium vivax* malaria in humans. *Mol Biol Evol*. 2005;22:1686–1693.
27. Adams JFA. Malaria in New England. *Public Health Pap Rep*. 1991;7:168–173.
28. Stephens JWW. A new malaria parasite of man. *Proc R Soc Lond B*. 1914;87:375–377.
29. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite *Plasmodium ovale* occur globally. *J Infect Dis*. 2010;201:1544–1550.
30. Singh B, Sung LK, Matusop A, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infection in human beings. *Lancet*. 2004;363:1017–102.
31. Coatney GR, et al. *The primate malarialias*. Washington D. C.: US Government Printing Office, 1971.
32. Ta TH, Hisam S, Lanya M, et al. First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*. *Malar J*. 2014;13:68.
33. Liew JWK, Buknar FDM, Kumar NJ, et al. Natural *Plasmodium inui* Infections in Humans and *Anopheles cracens* Mosquito, Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:2700–2703.
34. Lalremruata A, Magris M, Vivas-Martinez S, et al. Natural infection of *Plasmodium brasilianum* in humans: man and monkey share quartan malaria parasites in the Venezuelan Amazon. *EBioMedicine*. 2015;29:1186–1192.
35. Brasil P, Zalis MG, dePina-Costi A, et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. *Lancet Glob Health*, 2017.
36. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium malariae*: parasite and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:579–592.
37. de Oliveira TC, Rodrigues PT, Early AM, et al. *Plasmodium simium*: Population genomics reveals the origin of a reverse zoonosis. *J Infect Dis*. 2021;224:1950–1961.
38. Cormier LA. The historical ecology of human and wild primate malarialias in the New World. *Diversity*. 2010;2:256–80.
39. Reichenow E. Ueber das vorkommen der malariaparasiten des menschen bei den afrikanischen menschenaffen. *Centralbl f Bakt I Abt Orig*. 1920;85:207–216.
40. Rodhain J, Dellaert R. Contribution a l'etude de *Plasmodium schwetzi* E. Brumpt. *Transmission de Plasmodium schwetzi a l'homme*. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1956;35:757–775.
41. Contacos PG, Coatney GR, Orihel TC, et al. Transmission of *Plasmodium schwetzi* from the chimpanzee to man by mosquito bite. *Am J Trop Med Hyg*. 1970;19:190–6.
42. Tsukamoto M. An imported human malarial case characterized by severe multiple infections of the red blood cells. *Ann Trop Med Parasitol*. 1977;19:95–104.
43. Russel PF. *Plasmodium tenue* (Stephens): A review of the literature and a case report. *Am J Trop Med*. 1928;8(5):449–79.
44. Reid MJC, Ursic R, Cooper D, et al. Transmission of human and macaque *Plasmodium* spp. to ex – captive orangutans in Kalimantan, Indonesia. *Emerg Inf Dis*. 2006;12:1902–1908.
45. Makanga B, Yangari P, Rahola N, et al. Ape malaria transmission and potential for ape-to-human transfers in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:5329–5334.
46. Otto TD, Gilabert A, Crellent T, et al. Genomes of all known members of a *Plasmodium* subgenus reveal paths to virulent human malaria. *Nat Microbiol*. 2018;3:687–697.
47. Huang Y, Yang Z, Putaporntip C, et al. Isolation and identification of a South China strain of *Plasmodium inui* from *Macaca fascicularis*. *Vet Parasitol*. 2011;176:9–15.
48. Funfuang W, Yang Z, Putaporntip C, et al. Malaria parasites in macaques in Thailand: stump-tailed macaques (*Macaca arctoides*) are new natural hosts for *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium inui*, *Plasmodium coatneyi* and *Plasmodium fieldi*. *Malaria J*. 2020;19:350.
49. Kissinger JC. *Plasmodium inui* is not closely related to other quartan *Plasmodium* species. *J Parasitol*. 1998;84:278–82.
50. Mitsui H. Phylogeny of Asian primate malaria parasites inferred from apicoplast genome-encoded genes with special emphasis on the positions of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium fragile*. *Gene*. 2010;450:32–38.
51. Torre S. Genetic analysis of cerebral malaria in the mouse model infected with *Plasmodium berghei*. *Mammal Genome, Internat Mammal Genome Soc*. 2018;29:488–506.
52. Achtman AH. Malaria-specific antibody responses and parasite persistence after infection of mice with *Plasmodium chabaudi chabaudi*. *Parasite Immunol*. 2007;29:435–44.
53. Stephens R. The contribution of *Plasmodium chabaudi* to our understanding of malaria. *Trends Parasitol*. 2012;28:73–82.
54. Clark NF, Taylor-Robinson AW. An ecologically framed comparison of the potential for zoonotic transmission of non-human and human-infecting species of malaria parasite. *Yale J Biol Med*. 2021;94:361–373.
55. Valkiūnas G, Iezhova TA. Keys to the avian malaria parasites. *Malar J*. 2018;17:212.
56. Atkinson CT, Riper CV. Pathogenicity and epizootiology of avian haematzoa: *Plasmodium*, *Leucocytozoon*, and *Haemoproteus*. In: *Bird-parasite interactions: ecology, evolution, and behavior*. London: Oxford University Press, 1991, pp 19–48.
57. Oakgrove KS. Distribution, diversity and drivers of blood-borne parasite co-infections in Alaskan bird populations. *Int J Parasitol*. 2014;44:717–727.
58. Putaporntip C. Cryptic *Plasmodium inui* and *Plasmodium fieldi* infections among symptomatic malaria patients in Thailand. *Clin Inf Dis*. 2021;1060.
59. Warner RE: The role of introduced diseases in the extinction of the endemic Hawaiian avifauna. *Condor*. 1968;70:101–120.
60. Palinauskas V. *Plasmodium relictum* (lineage SGS1) and *Plasmodium ashfordi* (lineage GRW2): the effects of the co-infection on experimentally infected passerine birds. *Exp Parasitol*. 2011;127:527–533.
61. Nourani L. Dynamics of prevalence and distribution pattern of avian *Plasmodium* species and its vectors in diverse zoogeographical areas – A review. *Infect Genet Evol*. 2020;81:104244.
62. Motz VL. Leukocyte profiles for western fence lizards, *Sceloporus occidentalis*, naturally infected by the malaria parasite *Plasmodium mexicanum*. *J Parasitol*. 2014;100:592–597.

63. van As J, Cook CA. A new lizard malaria parasite *Plasmodium intabazwe* n. sp. (Apicomplexa: Haemospororida: Plasmodiidae) in the afro-montane *Pseudocordylus melanotus* (Sauria: Cordylidae) with a review of African saurian malaria parasites. *Parasit Vect.* 2016;9:437.
64. Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, et al. Biology of human malaria plasmodia including *Plasmodium knowlesi*. *M. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012;4.
65. Siciliano J. Critical steps of *Plasmodium falciparum* ookinete maturation. *Front Microbiol.* 2020;11:269.
66. Coronado LM, Nadovich CT, Spadafora C. Malarial hemozoin: from target to tool. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840:2032–2041.
67. Fairhurst RM, Wellems TE. *Plasmodium* Species (Malaria). In: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases, Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R (eds). 6<sup>th</sup> Ed. Elsevier Inc, 2005, pp 3121–3144.
68. Gazzinelli RT. Innate sensing of malaria parasites. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:744–757.
69. Amulic B. Neutrophil function, From mechanisms to disease. *Ann Rev Immunol.* 2012;30:459–489.
70. Yusuf FH. Cerebral malaria: insight into pathogenesis, complications and molecular biomarkers. *Inf Drug Resist.* 2017;10:57–59.
71. Boeltz S, Munoz LE, Fuchs TA, et al. Neutrophil extracellular traps open the Pandora's box in severe malaria. *Front Immunol.* 2017;8:874.
72. LaPointe DA, Atkinson CT, Samuel MD, et al. Ecology and conservation biology of avian malaria. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1249:211–226.
73. Ryg-Cornejo V, Ioannidis LJ, Ly A, et al. Severe malaria infections impair germinal center responses by inhibiting T follicular helper cell differentiation. *Cell Rep.* 2016;14:68–81.
74. Moonasar D. An exploratory study of factors that affect the performance and usage of rapid diagnostic tests for malaria in the Limpopo Province, South Africa. *Malar J.* 2007;6:74.
75. Garcia AB. Neutralization of the Plasmodium-encoded MIF ortholog confers protective immunity against malaria infection. *Nat Com* 9:2714.
76. Oyegoke OO. Malaria diagnostic methods with the elimination goal in view. *Parasitol Res.* 2022;23:1–19.
77. Tambo M. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and polymerase chain reaction (PCR) as quality assurance tools for rapid diagnostic test (RDT) malaria diagnosis in Northern Namibia. *PLOS ONE.* 2018;13:e0206848.
78. Plowe CV. Antimalarial drug resistance in Africa: strategies for monitoring and deterrence. *Malaria: Drugs, disease and post-genomic biology. Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;295:55–79.
79. Vale N, Moreira R, Gomes P, et al. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem.* 2009;44:937–995.
80. Hsu E. The history of Qing hao in the Chinese materia medica. *Trans Royal Soc Tropical Med Hyg.* 2006;100:505–508.
81. Debboun M, Frances SP, Strickman D, et al. *Insect repellents handbook.* Taylor and Francis Group, 2020.
82. Regules JA. The RTS,S vaccine candidate for malaria. *Expert Rev. Vaccines.* 2011;10:589–599.
83. Dattoo MS. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397:1809–1818.
84. Davies L. WHO endorses use of world's first malaria vaccine in Africa. *The Guardian,* 2021.
85. Drysdale C, Kelleher K. WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk. Geneva: World Health Organization, 2021.
86. Mandavilli A. A. „Historical Event‘: First Malaria Vaccine Approved by WHO. *New York Times,* 2021.
87. Killick-Kendrick R. Parasitic protozoa of the blood of rodents. V. *Plasmodium vinckei brucechwati* subsp. nov. A malaria parasite of the thick-knee, *Thamnomys rutilans* in Nigeria. *Ann. Parasitol. Humaine et Comparée.* 1975;50:251–264.
88. Healer J, Cowman AF, Kaslow DC., et al. Vaccines to accelerate malaria elimination and eventual eradication. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7:a025627.
89. Dattoo MS, Natama HM, Some A. High Efficacy of a Low Dose Candidate Malaria Vaccine, R21 in 1 Adjuvant Matrix-M™, with Seasonal Administration to Children in Burkina Faso. *Lancet,* 2021.

*Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – Dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.*

Korespondující autorka:

**prof. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.**  
 Katedra epidemiologie  
 Fakulta vojenského zdravotnictví  
 Univerzita obrany  
 Třebešská 1575  
 Hradec Králové, 500 01  
 Tel.: 973 253 128  
 E-mail: vanda.bostikova@unob.cz





## Jedlé vakcíny

### Edible vaccines

Hana Střítecká

Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Katedra vojenského vnitřního lékařství  
a vojenské hygieny, Hradec Králové

#### Souhrn

Myšlenka imunizace orální cestou – jedlou vakcínou – by mohla být zásadní alternativou oproti konvenčním vakcínám. Protože se skládá pouze z antigenního proteinu a neobsahuje patogenní geny, nemá žádný způsob, jak vytvořit infekci, a z tohoto hlediska je bezpečná. Jedlé vakcíny mají významnou roli při stimulaci slizniční imunity – přicházejí do kontaktu s výstelkou trávicího traktu. Zdají se být bezpečné, cenově dostupné, mají nízké výrobní náklady, a proto by mohly pomoci v prevenci a zdravotní péči v rozvojových zemích.

**Klíčová slova:** jedlé vakcíny, klasické vakcíny, potravinářská biotechnologie, genetická úprava, imunogenicita, léčivé jídlo

#### Summary

The idea of oral immunization – with an edible vaccine – could be a major alternative to conventional vaccines. Because it consists only of antigenic protein and does not contain pathogenic genes, it has no way to create an infection and is safe in this respect. Edible vaccines play an important role in stimulating mucosal immunity because they come into contact with the lining of the digestive tract. They are safe, affordable, have low production costs and therefore could help in prevention and health care in developing countries.

**Keywords:** edible vaccine, conventional vaccine, food biotechnology, genetic modification, immunogenicity, medicinal food

Vakcinologie 2022;16(3):131–133

#### Úvod

Očkování je pro někoho „zážrak“ zachraňující životy, pro druhého strašák. Kromě nežádoucích účinků plynoucích přímo z reakce na očkovací či pomocné látky ve vakcíně se lidé velmi často bojí i samotného aktu aplikace. Dnes již kromě aplikací jehlou známe i vakcinaci „na lžičku“, ale co takhle jedlá vakcína, u které vlastně nebudeme vůbec vědět, že nějakou očkovací látku přijímáme? Science fiction? Ne, možná že už blízká budoucnost!

Jen si to představte: někdo vám ze stánku nabídne šťavnaté jablko, tak se s chutí zakousnete. Je sladké

a v ústech křupe přesně tak, jak od jablka čekáte. Gratulujeme! Právě jste se naočkovali proti chřipce nebo jakékoliv jiné nemoci. A ani to nebolelo.

Hezká představa? Co nám k tomu pomůže? Odpověď je jednoduchá – genetické inženýrství a syntetická biologie. Plodiny odolné proti škůdcům schopné růst na chudých půdách a za nedostatku vody, bohatší na některé živiny nebo obsahující vitaminy a minerální látky, které dříve neobsahovaly – to vše už známe. Ale výzkumy v této oblasti jdou dále.

Rychlý rozvoj rostlinných biotechnologií umožňuje přípravu rekombinantních molekul – xenogenních (cizorodých) proteinů, které lze vyu-

žit pro přípravu protilátek a jedlých vakcín v rostlinách ve velkých množstvích a za poměrně nízkou cenu.

Na rozdíl od vakcín, které se vyrábí ze specifických rostlinných extraktů, jež se dále zpracovávají, a nakonec vpraví do těla skrz injekci, v tomto případě hovoříme o kompletních jedlých plodinách obsahujících účinnou látku, která se po konzumaci uvolní do těla přes žaludek. Tak alespoň vypadá představa o cíli „molekulárního farmarenění“. Tedy místo léčiv na organickém základě tyto vakcíny porostou v živé rostlině a bude možné je „jen“ sklídit. Jejich účinnost a bezpečnost se zatím testuje (1–5).

## Historie vzniku a principy jedlých vakcín

Původní nápad pochází už z roku 1986, ale pokračování se dočkal až o tři dekády později, kdy americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil první léčivý protein. Termín jedlé vakcíny poprvé použil Charles Arntzen v roce 1990 a týkal se jakýchkoli potravin, typicky rostlin, které produkují vitamíny, bílkoviny nebo jiná protektiva působící proti dané chorobě a stimulují imunitní systém (17).

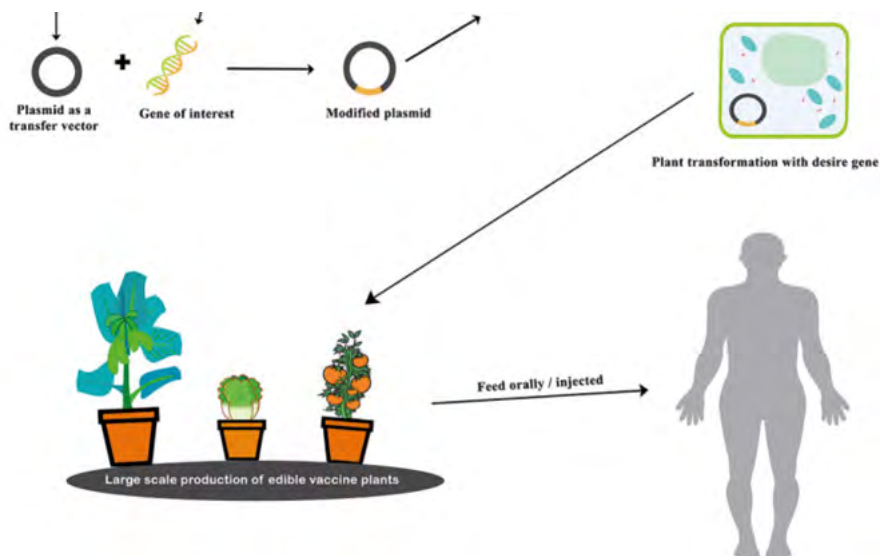
### Proč zrovna rostliny?

Mají spoustu výhod: rychle rostou a přežijí většinu druhů kontaminace, která je v běžném farmaceutickém průmyslu problémem. Účinné látky se po úspěšné syntéze povětšinou uloží do semen nebo listů rostliny, takže se dají snadno usušit a přepravovat. A co hlavně, na váhu je v sušině účinné látky více než ve tradiční vakcíně.

Použití rostlin místo bioreaktorů je proto výsledkem jednoduchého výpočtu: jsou levné a dají se lehce nahradit. Plodiny vyžadují pouze světlo, vodu a půdu. I pokud se rostliny pravidelně hnojí, obsluhují a opravují se skleníky či zakalkulujeme náklady na hydroponii, pořád by pěstování bylo ekonomicky mnohem výhodnější než bioreaktor a farmaceutická výroba (5–7).

Jedlé vakcíny nevyžadují doplňkové prvky ke stimulaci imunitní odpovědi jako tradiční vakcíny. V současnosti většina vakcín potřebuje pomocné látky – což je další molekula navíc, která nutí imunitní systém k odpovědi. Oproti tomu jedlé vakcíny (rostliny) tyto látky přirozeně obsahují v podobě celého koktejlu bio(fyto) chemikálií, které plní stejnou funkci jako pomocné látky v běžné vakcíně, ale hlavně je není potřeba dodávat.

Molekulární farmaření navazuje na boom v genetice posledních let. Proces pěstování léků se podobá genetické modifikaci plodin. Začíná aplikací vektoru do celé rostliny nebo do jejích buněk, které pak začnou na základě nové genetické informace produkovat například léčivé proteiny nebo vakcínu. Podle typu vektoru se nová DNA buď



Obr. 1 Postup vývoje jedlé vakcíny (4)

začlení do vlastního genomu rostliny a trvale ho změní, nebo ve tkáni zůstává jen tak dlouho, aby buňkám předala instrukce o tom, co mají syntetizovat. Na druhé možnosti je nejlákavější její rychlost – podle vědců se díky ní dají vakcíny extrahovat už po několika týdnech růstu (8–10).

Jedlé vakcíny jsou subjednotkové vakcíny. Obsahují antigen, proteiny a patogen, ale chybí jim geny pro vznik plného patogenu. Prvními kroky při výrobě jedlé vakcíny je tedy identifikace, izolace a charakterizace patogenního antigenu. Aby byl antigen účinný, musí vyvolat silnou a specifickou imunitní odpověď. Jakmile je antigen identifikován a izolován, gen je klonován do transfer vektoru. Jedním z takto běžně využívaných vektorů pro DNA v rámci jedlých vakcín je *Agrobacterium tumefaciens*. Sekvence patogenu je následně vložena do nukleové kyseliny a využita pro produkci antigenního proteinu. Ten je poté vložen do genomu, exprimován a zděděn mendeliánským způsobem, což vede k expresi antigenu v rostlině. Od tohoto okamžiku se k pěstování rostlin a šíření genetické linie používají tradiční vegetativní metody a techniky (11–14).

Jaké rostliny jsou pro jedlé vakcíny nejvhodnější? Rostlina musí být robustní, výživná, chutná a ideálně lokální. Mezi příklady testovaných plodin patří: kukuřice, rajče, rýže, mrkev, sója, vojtěška, papája, quinoa, hrášek, jablka, řasy, pšenice, hlávkový salát,

brambory, banány a tabák, přičemž poslední čtyři jsou nejčastější.

Jedlé vakcíny mají ve srovnání s tradičními vakcínami samozřejmě i nevýhody. Otázkou je přiměřené dávkování, stejně jako otázka, jak dlouho vydrží, respektive jak se bude měnit obsah časem a způsobem opracování plodiny. Dávka se mění v závislosti na mnoha faktorech: generace rostlin, obsahu bílkovin, zralosti plodů. Mnoho plodin se nejlépe v syrovém stavu a vaření by mohlo oslabit nebo zničit bílkoviny ve vakcíně (15–18).

V současné době existují jedlé vakcíny proti spalničkám, choleře, slintavce a kulhavce a hepatitidě B, C a E. Převážně se nacházejí ve stádiu testování na zvířatech, i když v některých případech probíhají klinické studie už i u lidí (brambory – cholera, hepatitida B) (19, 20).

### Závěr

Nejen ve světě, ale i u nás se pracuje na výrobě léků pomocí rostlin. Cílem vědců z Ústavu experimentální botaniky AV ČR a Ústavu hematologie a krevní transfuze se stala jedlá vakcína proti lidským papilomavirům (HPV). Jde o snahu připravit transgenetické rostliny sóji, které by ve svých semenech produkovaly a akumulovaly právě vakcínu proti lidskému papilomaviru. Projekt je ve fázi základního výzkumu, tedy na salát proti rakovině děložního čípku si budeme muset ještě chvíli počkat.



Jednoznačně je již potvrzena proveditelnost přípravy takto založených vakcín. Nicméně obzvláště v Evropě panují poměrně velké obavy, že takto upravené rostliny nebudou ze strany veřejnosti dobře přijaty, protože masové odmítání geneticky upravených organismů zde jen tak nezmizí. Mnohým lidem by nicméně tento scénář usnadnil život. Například kdyby byl inzulin „jedlý“, diabetikům by odpadla každodenní nutnost aplikace jehlou.

Pokud by se podařilo na molekulárních farmách pěstovat léky (vakcíny), šlo by o velmi zajímavou možnost snížit nerovnosti v přístupu k lékařské péči. Zejména rozvojové státy by měly snazší cestu k prevenci mnohých onemocnění. Protože „sníst“ vakcínu znamená nejen odstranit strach z jehly, zjednodušit aplikaci, ale i snížit požadavky na zdravotnický personál i sterilní podmínky.

## Literatura:

1. Aakanchha Jain, Vinay Saini, Dharm Veer Kohli. Edible transgenic plant vaccines for different diseases *Curr Pharm Biotechnol.* 2013;14(6):594–614.
2. Aboul-Ata AAE, et al. Plant-based vaccines: Novel and low-cost possible route for mediterranean innovative vaccination strategies. *Advances in Virus Research.* 2014;89:1–37.
3. Ajaz M, et al. Edible vaccine vegetables as alternative to needles. *International Journal of Current Research.* 2011;33:18–26.
4. Ankit Sahoo, Ashok Kumar Mandal, Khusbu Dwivedi, Vikas Kumar, A cross talk between the immunization and edible vaccine: Current challenges and future prospects, *Life Sci.* 2020 Nov 15;261:118343.
5. Chan HT, Daniell H, et al. Plant-made oral vaccines against human infectious diseases—Are we there yet? *Plant Biotechnology Journal.* 2015;13:1056–1070.
6. Chen Q, Davis KR. The potential of plants as a system for the development and production of human biologics. *F1000Research.* 2016;5:912.
7. Concha C. Disease prevention: an opportunity to expand edible plant-based vaccines? *Vaccines.* 2017;5:1–23.
8. Criscuolo E, et al. Alternative methods of vaccine delivery: An overview of edible and intradermal vaccines. *Journal of Immunology Research.* 2019;2019:13.
9. Davod J, Fatemeh DN, Honari H, Hosseini R. Constructing and transient expression of a gene cassette containing edible vaccine elements and shigellosis, anthrax and cholera recombinant antigens in tomato. *Mol Biol Rep.* 2018;45:2237–2246.
10. Doshi V, Rawal H, Mukherjee S. Edible vaccines from GM crops: current status and future scope. *J Pharma Sci Innovat.* 2013;2:1–6.
11. Fakheri B. Overview of plant-based vaccines. *Research Journal of Fisheries and Hydrobiology.* 2015;10:275–289.
12. Guan Z, et al. Recent advances and safety issues of transgenic plant-derived vaccines. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2013;97(7):2817–2840.
13. Gunasekaran B, Gothandam K M. A review on edible vaccines and their prospects. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53:e8749.
14. Hirlekar RS, Bhairy SR. Edible vaccines: an advancement in oral immunization. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(78–84).
15. Maxwell S. Analysis of laws governing combination products, transgenic food, pharmaceutical products and their applicability to edible vaccines. *BYU Prelaw Review.* 2014;28:65–82.
16. Mor TS, Gómez-Lim MA, Palmer KE. Perspective: edible vaccines - a concept coming of age. *Trends Microbiol.* 1998;6:449–453.
17. Thanavala Y, et al. Immunogenicity in humans of an edible vaccine for hepatitis B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005;102(9):3378–3382.
18. Rajangam J, Satya GS, Themagepalli H, Anitha M. An overview on edible vaccines: a novel approach to oral immunization. *Pdfs Semanticscholar Org.* 2018;III:8–14.
19. Saxena J, Rawat S. Edible vaccines. In: *Advances in biotechnology.* New Delhi: Springer, 2014, pp 207–226.
20. Van der Laan JW, et al. WHO informal consultation on scientific basis for regulatory evaluation of candidate human vaccines from plants, Geneva, Switzerland. *Vaccine.* 2006;24:4271–4278.
21. Kurup VM, Thomas J. Edible Vaccines: Promises and Challenges. *Mol Biotechnol.* 2020;62(2):79–90.

Korespondující autorka:

**Ing. Hana Střítecká, Ph.D., DiS.**  
 Fakulta vojenského zdravotnictví  
 Univerzita obrany  
 Třebešská 1575  
 Hradec Králové, 500 01  
 Tel.: 973 253 055  
 E-mail: hana.stritecka@unob.cz

## XVII. Hradecké vakcinologické dny

### The 17th Symposium of Vaccinology in Hradec Králové

**Lucie Siráková**

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Katedra epidemiologie

Vakcinologie 2022;16(3):134–136

Ve dnech 29. září až 1. října 2022 se konal v Hradci Králové již 17. ročník Hradeckých vakcinologických dnů. Opět se zde setkali odborníci zabývající se očkováním, především z řad epidemiologů, infektologů, praktických lékařů pro děti a dorost, všeobecných praktických lékařů pro dospělé a lékařů vakcinačních center. Zastoupení různých zdravotnických odborností tu vždy přispívá k podnětné diskusi nad aktuálními tématy epidemiologie infekčních nemocí a možnostmi jejich prevence očkováním. Vakcinologie je sice poměrně mladý lékařský obor, o to rychleji se rozvíjí. Kongresu se zúčastnilo téměř 400 registrovaných účastníků především z České republiky. Mezinárodní účast na kongresu byla vyjádřena slovenským blokem, díky kterému proběhla výměna zkušeností s našimi nejbližšími sousedy. Záštitu nad konáním konference převzali ministr zdravotnictví prof. Vlastimil Válek, primátor města Hradce Králové prof. Alexandr Hrabálek a hlavní hygienička ČR dr. Pavla Svrčinová, kteří spolu s děkanem Fakulty vojenského zdravotnictví prof. Romanem Chlábkem konferenci slavnostně zahájili. Na úvodním zasedání byli přítomni předsedové čtyř odborných společností ČLS JEP – České vakcinologické společnosti, Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii, České společnosti infekčního lékařství, Odborné společnosti praktických dětských lékařů a místopředsedkyně Slovenskej epidemiologickej a vakcinologickej spoločnosti Slovenskej lekárskej spoločnosti.

Program kongresu byl rozdělen do 10 odborných bloků, kde zaznělo celkem 43 přednášek. K nim byla



přidružena čtyři satelitní symposia farmaceutických firem s 12 přednáškami. Speciální blok tvořily otázky a odpovědi z praxe týkající se očkování. Prezentována byla rovněž řada posterových sdělení. Největší pozornost byla v letošním roce věnována pneumokokovým a meningokokovým onemocněním, která stále představují hrozbu zejména v nejmladších věkových kategoriích. Neméně zajímavá byla sdělení o nově se vyskytujících infekcích v Evropě – opičích neštovicích a záškrtu. Již třetím rokem je stálíci v programu onemocnění covid-19, kterému byla věnována samostatná sekce. Probíhající válečný konflikt na Ukrajině spolu s migrační vlnou zvýšil nutnost a zájem o očkování mimo zaběhlou praxi, v jiném věku, často v podobě alternativních nebo záchytných očkovacích schémat. Proto se přednášející věnovali i tomuto

tématu. Dále byla představena data o proočkovanosti naší populace proti konkrétním nemocem a nové trendy ve vývoji vakcín. Velmi přínosné byly i přednášky týkající se očkování těhotných a kojících žen s předložením medicínských důkazů o bezpečnosti a účinnosti vakcinace v průběhu těhotenství, neboť ochrana matky a současně i kojence je stále nedostatečně využívána.

#### Čtyři symposia na úvod

Před zahájením vlastního kongresu se ve čtvrtek 29. září konala čtyři satelitní symposia. Prvním bylo symposium společnosti MSD přinášející novinky v očkování proti pneumokokům. Dr. Jana Kozáková z Národní referenční laboratoře pro streptokokové nákazy Státního zdravotního ústavu hovořila o nejčastějších sérotypech pneumo-

koků způsobujících invazivní pneumokoková onemocnění (IPO) v ČR. V roce 2021 bylo zaznamenáno celkem 264 případů IPO, nejvíce zastoupen byl sérotyp 3 převážně v populaci starší 65 let, následovaly sérotypy 8, 19A a 6C. Na tuto přednášku navazovalo sdělení prof. Romana Prymuly o nové konjugované 15valentní vakcíně proti pneumokokům Vaxneuvance a o nově schválené 20valentní vakcíně proti pneumokokům Apexxnar. Druhé sympozium, firmy Sanofi, neslo název „Nová data a nová naděje pro starší i mladší populaci“. Prof. Jan Smetana věnoval pozornost chřipce a jejím vyšším rizikům v pokročilejším věku. Prof. Petr Pazdiora zmínil novou tetravalentní vakcínu proti chřipce Efluelda, která obsahuje proti standardním vakcínám čtyřikrát vyšší množství antigenu (60 ug na místo 15 ug). Násobné množství antigenu zvyšuje imunogenní reakci organismu, a tím jak ochranu před onemocněním, tak i před jeho těžkým průběhem. Prof. Chlíbaek pak hovořil o nových datech u vakcíny MenQuadfi týkajících se superiority, persistence a koadministrace. Třetí sympozium, společnosti Pfizer, se týkalo problematiky dostatečného využití moderních vakcín proti pneumokokům a meningokokům. Opět vystoupila dr. Kozáková s daty surveillance IPO v ČR, dr. Lenka Petroušová promluvila o vakcíně Apexxnar nabízející ochranu proti 20 sérotypům pneumokoků s využitím hlavně u seniorů a rizikových jedinců. O možné optimalizaci vakcinace rizikových skupin pacientů proti pneumokokovým onemocněním hovořil prof. Smetana. Blok zakončila dr. Pavla Křížová shrnutím některých novinek z publikací o vakcíně Trumenba. Poslední, čtvrté sympozium, firmy GSK, nastínilo tematiku plného využívání potenciálu vakcín. Dr. Renata Přibíková upozornila svým příspěvkem na nutnost včasného zahájení očkování. Fakt, že nás očkování provází celým životem, zase zdůraznila dr. Zuzana Blechová. Cenné byly kazuistiky různých onemocnění v případě, že očkování neproběhlo, popřípadě nebylo realizováno včas.

### Prostor pro výměnu nových informací

Hlavní program vlastního kongresu byl slavnostně zahájen v pátek 1. října a jako tradičně byl i letos věnován novinkám v očkování. Ministr zdravotnictví prof. Válek krátce pohovořil o vlivu ministra na očkování, hlavní hygienička dr. Svrčinová zmínila ochranu a podporu veřejného zdraví v průběhu pandemie onemocnění covid-19 a dotkla se tématu výskytu nových infekcí. Prof. Ladislav Dušek poskytl aktualizovaná data o proočkovanosti české populace a blok zakončila dr. Barbora Macková pojednáním o významu systému hlášení infekčních nemocí v ČR.

Druhá část odborného programu patřila novým infekčním hrozbám v Evropě a zahájila ji prof. Henrieta Hudečková přednáškou o rizicích vzniku a šíření spalniček v Evropě a na území Slovenska. Pozornost se přesunula k opičím neštovicím, jejichž výskyt v Evropě a u nás popsala dr. Martina Marešová z Hygienické stanice hlavního města Prahy. Očkování proti opičím neštovicím se věnoval dr. Daniel Dražan.

Poslední dopolední blok byl zaměřený na covid-19. Úvodem se řešil přehled účinnosti a bezpečnosti současných vakcín proti covidu-19 v podání prof. Chlíbaek. Dr. Dražan shrnul přínosy očkování dětí proti covidu-19, nad (ne)dlouhodobostí protekce po očkování proticovidovými vakcínami se zamýšlel ve svém příspěvku prof. Prymula. Současné možnosti léčby covidu-19 přednesl dr. Pavel Dlouhý, který zmínil zejména poznatky o používání monoklonálních protilátek. O postcovidovém syndromu, který v ČR postihuje zhruba 1 % lidí a může zahrnovat polymorfní obtíže, hovořil doc. Vladimír Koblížek. Přínos mRNA vakcín v kontrole pandemie covidu-19, nové vakcíny a nové přístupy objasnil prof. Chlíbaek.

Odpolední slovenský blok očkování zahájil doc. Michal Vašečka, který se věnoval sporům o vakcinaci coby „kospiračnímu peklu“ v důsledku falešných kauzálních atribucí v průběhu pandemie covidu-19. Přednáška „Imunitní systém a očkování proti covid-19“ prof. Miloše Jeseňáka ukázala

hlavně nevyhnutelnost interdisciplinární spolupráce, potřebu správné interpretace dat a adekvátní edukace laické veřejnosti a vyzdvihla účinnost a spolehlivost vakcín. Vedlejší příhody po očkování, jejich závažnost a případnou kontraindikaci očkování zmínila dr. Ingrid Urbančíková. Zajímavá kazuistika 15leté dívky s invazivním meningokokovým onemocněním v podání dr. Dany Hudáčkové znovu připomněla důležitost očkování proti meningokokovým onemocněním.

Následoval blok věnovaný očkování proti IPO a invazivním meningokokovým onemocněním (IMO), který otevřela dr. Křížová sdělením aktualizovaných surveillance dat k IMO a epidemiologických podkladů k očkování proti IMO. Situaci IPO v ČR a pneumokokovým vakcínám se věnovala dr. Kozáková. Přehled dostupných vakcín proti IPO, rozšiřování jejich spektra a potenciál k významným změnám doporučených vakcinačních schémat a novinky v úhradě očkování proti IMO probral prof. Smetana. Pokračoval prof. Pazdiora s daty o výskytu IPO v ČR v letech 2008 až 2021 a přehledem očkovacích látek proti IPO. O očkování rizikových pacientů hovořila dr. Petroušová. Dr. Lucie Siráková poukázala ve svých dvou kazuistikách pacientů s IMO na potřebu očkování zejména v nejmladších věkových skupinách dětí a adolescentů a shrnula meningokokové nákazy z klinického pohledu. V podobném duchu byla i přednáška dr. Barbory Hrstkové s třemi kazuistikami pacientů s IPO.

Závěrečný páteční blok se zabýval praktickými aspekty očkování. Proočkovanost v dětském věku a úhrady vakcín z veřejného zdravotního pojištění uvedla dr. Hana Cabrnová. Vakcinologickou propeutikou, doporučenými intervaly v očkování a vakcinací obecně se zabýval dr. Dražan. Velmi přínosné bylo sdělení dr. Kateřiny Fabiánové o nových případech diftérie v ČR a nutnosti na toto onemocnění i v dnešní době pomyslet. Informace o potřebě zřídit elektronický očkovací průkaz a o úskalí jeho zavedení a provozu ukončila tento blok.

Po celou dobu konání kongresu byly průběžně zodpovídané dotazy

z řad publika týkající se především očkování, samostatná sekce otázek a odpovědí z praxe byla vyčleněna jako poslední část odborného programu v pátek v podvečer. Odpovídali prof. Chlábek, prof. Prymula, dr. Cabrnová, dr. Dražan a dr. Pavel Kosina.

Sobotní bloky přednášek byly věnovány očkování těhotných a kojících žen, uprchlíků a migrantů a současným přístupům k vývoji nových vakcín. Přehled očkování v těhotenství a význam očkování zejména proti pertusi přednesla dr. Fabiánová. Vakcinace těhotných žen vybranými vakcínami by měla být důležitým prvkem prenatální péče, který má ochránit zdraví žen a jejich dětí. Neméně důležité je i očkování těhotných proti chřipce. Této problematice se ve své přednášce věnovala rovněž dr. Fabiánová. Zkušenosti s očkováním těhotných proti chřipce a pertusi v posledních pěti letech prezentoval dr. Pavel Darebný. Navázala dr. Liptáková s daty o proočkování proti pertusi a chřipce z Ústavu pro péči o matku a dítě (ÚPMD) v Podolí. Zdůrazněna byla potřeba dostatečné informovanosti gynekologů a praktických lékařů, stejně tak i laické a odborné veřejnosti. Zkušenosti s „cocoon“ strategií (očkování proti pertusi) a výsledky 10letého projektu Ochrany novorozenců před černým kašlem v ÚPMD shrnula dr. Marcela Křížová. O „cocoon“ strate-

gií hovořila i dr. Eva Poláčková, tentokrát z pohledu očkujícího lékaře. Blok uzavřel prof. Chlábek tématem očkování těhotných a kojících proti covidu-19. Shrnutím rizik onemocnění pro matku i plod a výsledků řady klinických studií demonstroval bezpečnost a účinnost očkování těhotných a kojících žen proti covidu-19.

Novými trendy a technologiemi ve vývoji vakcín uvedli doc. Igor Kohl a prof. Chlábek další sekci dopoledních přednášek. Hovořilo se mimo jiné o vakcínách proti autoimunitním a nádorovým onemocněním, o tzv. „needle free“ vakcínách či o panrespiračních vakcínách. Nové a staronové cesty aplikace vakcín rozebíral prof. Prymula. Budoucí strategii očkování proti respiračně syncyriálnímu viru se věnoval prof. Pazdiora.

Závěrečný sobotní blok přednášek byl zaměřen na očkování uprchlíků a migrantů. Infekčními nemocemi u uprchlíků se zabýval dr. František Stejskal, který zmínil, že eradikované a vakcinací preventabilní infekce se mohou šířit i ve vyspělých zemích, což ukazují poslední měsíce od vypuknutí válečného konfliktu na Ukrajině. O problematice očkování cizinců v ČR pak hovořil dr. Kosina. Dr. Cabrnová otevřela téma péče o děti migrantů v praxi praktického lékaře pro děti a dorost. Poslední přednášející byla dr. Lucie Kalichová, která řešila problematiku UA poin-

tů vzniklých v průběhu března 2022 jako reakci na masivní příchod ukrajinských uprchlíků. Shrnuje reálné zkušenosti spojené s provozem dětského UA pointu ve FN Brno, uvedla nejčastější diagnózy, počty pacientů v Jihomoravském kraji a možnosti jejich vyšetření. Neopomenula také problematiku očkování ukrajinských dětí.

Hradecké vakcinologické dny byly zdařilé a poskytly prostor pro výměnu nových informací, zkušeností a osobních názorů na aktuální témata spojená s očkováním a epidemiologií preventabilních infekčních onemocnění. Vedle toho umožnily příjemná setkání kolegů a přátel. Prezentace se svolením konkrétních autorů budou zveřejněny na stránkách České vakcinologické společnosti ([www.vakcinace.eu](http://www.vakcinace.eu)). Příští ročník Hradeckých vakcinologických dnů se uskuteční ve dnech 5. až 7. října 2023.

Korespondující autorka

**MUDr. Lucie Siráková**

Fakulta vojenského zdravotnictví  
Univerzita obrany  
Katedra epidemiologie  
Třebešská 1575  
Hradec Králové, 500 01  
E-mail: [lucie.sirakova@unob.cz](mailto:lucie.sirakova@unob.cz)

## XVII. Hradecké vakcinologické dny

### PŘEDNÁŠKY

#### Naše zkušenosti s očkováním těhotných proti chřipce a pertussi

P. Darebný

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha – Podolí, Česká republika

**Cíl:** V přednášce budou prezentovány naše zkušenosti z posledních 5 let s očkováním těhotných pacientek.

**Metody:** Zaměřujeme se zejména na praktickou stránku aplikace očkování těhotným proti chřipce a na očkování proti pertussi kombinovanou vakcínou – pertusse, difterie, tetanus. Sdělení se zaměřuje na zkušenosti s compliance pacientek k aplikaci výše uvedených vakcín v době těhotenství. Téma se netýká pouze pacientek samotných, ale i širší odborné veřejnosti zejména dispenzarizujících obvodních gynekologů a praktických lékařů pro dospělé. Zároveň se úzce týká i rodinných příslušníků a jejich vlivu na rozhodování pacientek. V přednášce bychom chtěli prezentovat své vlastní praktické zkušenosti z nemocniční ambulance pro těhotné. V ambulanci jsou obecně dva typy těhotných. První skupinu tvoří pacientky, které do ní přecházejí z programu IVF, druhou skupinu pak pacientky, které ambulanci navštíví jen během několika návštěv v porodnici těsně před porodem. Nejvhodnějším modelem se postupem času ukázalo dostatečné vysvětlení problematiky očkování v těhotenství lékařem při návštěvě, která předchází vlastnímu očkování. Těhotné pak mají dostatek času k diskuzi jak se svými dalšími ošetřujícími lékaři, tak i se svými rodinnými příslušníky pro rozhodnutí, zda vakcinaci v těhotenství podstoupí. Všechny ostatní metody (letáky, tabulky zvýšeného výskytu pertusse atd.) se ukázaly jako velmi málo efektivní.

**Výsledky:** Očkování těhotných v ČR doporučuje NIKO již od roku 2015. Obecně však zůstává proočkovanosť těhotných na velmi nízké úrovni. Většímu rozšíření brání jak nedůvěra laické, tak nezáměr a nedostatečné znalosti odborné veřejnosti.

Proočkovanosť v obou skupinách je při tomto přístupu vysoká, vyšší je však u pacientek, které ambulanci navštěvují dlouhodobě. Mohla by to tedy být vhodná cesta pro ambulantní lékaře, které o své pacientky pečují dlouhodobě.

**Závěr:** Na našem příkladu chceme demonstrovat jednu z možných cest, jak zvýšit proočkovanosť našich těhotných nejen proti černému kašli, ale např. i proti chřipce atd. a přispět tak k zlepšení zdravotního stavu nastupujících generací.

Klíčovým tématem však stále zůstává dostatečná informovanost a přístup obvodních gynekologů a praktických lékařů pro dospělé, kteří jsou s pacientkami v nejčastějším kontaktu.

#### Přínosy očkování dětí proti COVID-19

D. Dražan

DD ordinace, s.r.o., Česká republika

Covid-19 má v posledních vlnách nejvyšší incidenci v dětském věku. I když v převážné většině probíhá u dětí mírně, i mírné průběhy jsou podobné nekomplikanému průběhu chřipky a nejsou vždy banální. Vzhledem k vysokému počtu případů je COVID-19 v době od začátku pandemie nejčastější příčinou vakcínami preventibilní hospitalizace a úmrtí ve všech věkových kategoriích včetně dětí. COVID-19 nezatežuje děti pouze akutním onemocněním. Vzácně následkem infekce dochází k vážnému autoimunitnímu onemocnění označovanému jako multisystémové zánětlivé onemocnění dětí. I u dětí jsou běžné dlouhodobé potíže po akutní fázi onemocnění, označované jako "long covid". Kromě přímého dopadu na zdraví je covid příčinou absencí dětí ve škole s potřebou ošetřování rodiči, což má negativní dopady vzdělávací i ekonomické. Očkování dětí snižuje riziko jejich akutní infekce, hospitalizace a úmrtí, multisystémového zánětlivého onemocnění. Očkování proti nemoci covid-19 je nabízeno dětem ve všech zemích rozvinutého světa.

#### „Vakcinologická propedeutika“ = praktické postupy v očkování

D. Dražan

DD ordinace, s.r.o.

„Vakcinologická propedeutika“ je označení širokého okruhu problematiky zabývající se obecnými postupy v očkování. Do této problematiky můžeme zahrnout očkovací schémata, intervaly mezi jednotlivými dávkami stejné vakcíny nebo mezi jednotlivými vakcínami, kontraindikace, očkování v různých rizikových skupinách, správnou techniku aplikace, skladování vakcín a další.

Mezi jednotlivými dávkami stejné vakcíny je potřeba dodržet tzv. doporučené intervaly a pro každou vakcínu existuje minimální interval, který je nepodkročitelný a při jeho nedodržení je nutné dávku opakovat. Naopak pojem max. interval neexistuje a při překročení doporučeného intervalu se jen doplní chybějící dávka/dávky. Vakcinace by se vždy měla zahajovat včas podle platných doporučení s cílem zajistit očkování co nejvčasnější ochranu. Je nutné dodržet platné kontraindikace, ale naopak stanovení kontraindikace vystavuje často vysoce ohrožené pacientu zbytečnému riziku závažných infekčních onemocnění.

## Očkování těhotných žen včetně očkování proti pertusi

K. Fabiánová

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM, Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika

**Cíl:** Seznámit se strategií očkování těhotných pro matku a dítě.

**Metody:** Zpracování odborných podkladů z publikovaných článků a prezentací.

**Výsledky:** Očkování těhotných žen jako koncept ochrany matky, jejího plodu či novorozence není nic nového, ale ve větší míře se začíná uplatňovat až v posledních dekádách, a to zejména proti tetanu, chřipce a pertusi. Nedávné pandemie chřipky a návrat pertuse vedly postupně k přehodnocení strategie očkování a byla vytvořena nová doporučení pro očkování těhotných žen proti vybraným infekčním onemocněním.

Při narození obsahuje krev novorozence velké množství protilátek/imunoglobulinů třídy G přesto, že dítě ještě není schopno samostatné produkce Ig G. Dochází totiž k aktivnímu přenosu mateřských protilátek přes placentární bariéru. Tento přenos je přísně selektivní, přenášejí se pouze Ig G protilátky. Transport je zprostředkován Fc receptory, které exprimují buňky syntitiotrofoblastu. Pokud má matka protilátky, začínají být detekovatelné v krvi plodu od začátku 2. trimestru, a to přibližně od 13. gestačního týdne, a maxima dosahují během 3. trimestru. Přenos Ig G závisí na mnoha faktorech, zejména na placentární integritě, gestačním věku plodu, celkové hladině mateřských specifických protilátek a na způsobu a době podání vakcíny.

Přenos mateřských protilátek po očkování těhotné je zahájen přibližně za dva týdny. Nejlepší načasování pro očkování v těhotenství s ohledem na maximální přenos protilátek je během třetího trimestru a nejpozději dva týdny před očekávaným porodem.

**Závěr:** Přínos očkování těhotných žen jednoznačně převažuje nad potenciálními riziky, které mohou souviset s případnou infekcí nebo onemocněním. Očkování vybranými vakcínami v těhotenství se stává důležitým prvkem prenatální péče, který má ochránit zdravé ženy a jejich děti.

### Výběr z literatury:

1. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence. of selected inactivated and live attenuated vaccines. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, WHO, 2014.
2. Baïssas T et al. Vaccination in pregnancy against pertussis and seasonal influenza: key learnings and components from high-performing vaccine programmes in three countries: the United Kingdom, the United States and Spain. *BMC Public Health*. 2021, 29;21(1):2182.
3. Abu Raya B et al. The effect of timing of maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy on newborn pertussis antibody levels – a prospective study. *Vaccine*. 2014;32(44):5787–93.
4. Amirthalingam G et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521–8.
5. Demicheli V et al. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD002959.
6. McMillan M et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis

Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):560–73.

## Proč očkovat proti IPO? Má to smysl?

B. Hrstková,<sup>1</sup> L. Petroušová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava, Česká republika;

<sup>2</sup>Lékařská fakulta Ostravská univerzita, Česká republika

**Úvod:** Mezi invazivní onemocnění způsobené *Streptococcus pneumonia* (IPO) patří sepse, purulentní meningitidy a bakteriemické pneumonie, současně *Streptococcus pneumoniae* je nejčastější původce těžkých pneumonií, pneumonií s empyémem a akutních otitid. Děti mladší 2 let a dospělí starší 65 let představují rizikovou skupinu pro tato onemocnění, onemocnění však může postihnout i jedince jiných věkových kategorií, zvláště osoby s chronickým onemocněním navozující imunosupresi.

**Metoda:** Prezentace kazuistik pacientů hospitalizovaných na Klinice infekčního lékařství Ostrava.

**Výsledky:** Prezentujeme kazuistiky 3 pacientů s proběhlým závažným pneumokokovým onemocněním. Jednalo se o 65letou ženu s mnohočetným myelomem, která prodělala pneumokokovou meningitidu s celkovou dobou hospitalizace 42 dnů s výrazným zhoršením celkového zdravotního stavu. Pacient ve věku 39 let byl hospitalizován pro septický šok v důsledku pneumokokové meningitidy, hospitalizace trvala 18 dnů, výsledkem onemocnění je těžká porucha sluchu. Jednalo se o pacienta po splenektomii, který nebyl očkován proti IPO. Pacient ve věku 53 let s chronickou renální insuficiencí rozvinul sekundární purulentní meningitidu při akutní otitidě vlevo, následně došlo k rozvoji septického šoku a pacient zemřel v důsledku krvácení do CNS.

Všichni prezentovaní pacienti patřili mezi rizikové skupiny pro rozvoj IPO, žádný nebyl očkován. Očkování bylo doplněno po onemocnění.

**Závěr:** Propagace vakcinace je vhodná u všech rizikových skupin pacientů napříč věkovým spektrem. Očkování zabrání rozvoji závažného onemocnění, trvalým následkům i úmrtí.

## Meningokokové nákazy a možnosti prevence – kazuistika

D. Hudáčková,<sup>1</sup> P. Fedor,<sup>2</sup> A. Koman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Detské infekčné oddelenie Detská fakultná nemocnica Košice, Košice, Slovenská republika; <sup>2</sup>Klinika pediatickej anesteziológie a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a DFN Košice, Košice, Slovenská republika; <sup>3</sup>ORL oddelenie Detská fakultná nemocnica Košice, Košice, Slovenská republika

**Ciel:** Poukázat na pretrvávajúcu dôležitosť prevencie invazívnych meningokokových ochorení

Úvod: Invazívne meningokokové infekcie sú závažné ochorenia spôsobené prienikom baktérií *N. meningitidis* z nosohltanu hematoencefalitickou bariérou za vzniku purulentnej meningitídy, či prienikom do krvného rie-



čiska spôsobujúcim bakteriémiu, sepsu, či toxický šok (Waterhouse-Friderichsenov syndróm). Ochorenia majú zvyčajne rýchly a ťažký, nezriedka fatálny priebeh. Smrtnosť ochorenia sa pohybuje medzi 10–25%. Najohrozenejšími vekovými skupinami sú malé deti a adolescenti.

**Súbor a metodika:** Autori prezentujú kazuistiku 15-mesačného dievčata, ktoré bolo prijaté na príslušné detské oddelenie pre febrilitu a výsev petechií na tele. Pre poruchu vedomia a podozrenie na meningokokovú sepsu bolo dieťa preložené na Klinikum pediatickej anesteziológie a intenzívnej medicíny DFN Košice. Napriek komplexnej intenzívnej liečbe sa klinický stav dieťaťa zhoršoval, pre progresiu poruchy vedomia a rozvoj respiračnej insuficiencie dieťa vyžadovalo umelú pľúcnu ventiláciu a podporu cirkulácie noradrenalinom. V laboratórnom náleze boli prítomné známky hepatopatie a akútneho renálneho poškodenia. Vo vstupnej hemokultúre bola potvrdená *N. meningitidis*. Po zlepšení koagulačných parametrov bola realizovaná lumbálna punkcia s likvorovým nálezom purulentnej formuly. Postupne sa klinický stav začal zlepšovať a po 10 dňoch hospitalizácie bolo dieťa preložené na Detské infekčné oddelenie DFN Košice. V rámci hospitalizácie boli realizované ďalšie vyšetrenia. Foniatickým vyšetrením bola potvrdená porucha sluchu, preto bolo dieťa následne preložené na ORL oddelenie za účelom implantácie kochleárneho aparátu. Dieťa je podľa kontrolných vyšetrení v dobrom klinickom stave, neurologický nález sa upravil, porucha imunity sa nepotvrdila. Pomocou kochleárneho aparátu dieťa počuje, je v starostlivosti logopéda.

**Záver:** Prevencia meningokokových ochorení je stále aktuálna, pretože môže ochrániť pred mnohými úmrtiami, či trvalými následkami, ktoré môžu vzniknúť po ich prekonaní. Na Slovensku máme dostupné tri vakcíny proti meningokokovým ochoreniam – dve vakcíny proti skupine B, jedna proti skupinám A,C,W, Y. Bohužiaľ očkovanie proti invazívnym meningokokovým ochoreniam je na Slovensku stále len odporúčané a nie je zahrnuté v pravidelnom očkovanom kalendári.

### Hrozba osýpky v Európe

H. Hudečková

Ústav verejného zdravotníctva Jesseniova lekárska fakulta Martin, Univerzita Komenského Bratislava, Slovensko

**Ciel:** Upozorniť na rizikové faktory, riziko vzniku a ďalšieho šírenia osýpok v Európe a na území Slovenska.

**Metódy:** Analýza epidemiologickej situácie vo výskyte osýpok a zaočkovanosti (MCV1 a MCV2) na Slovensku, v rámci EÚ/EEA a v EURO regióne WHO. Spracované boli údaje z databáz EPIS SR, TESSY ECDC, WHO, UNICEF, OUR World in Data.

**Výsledky:** V súčasnosti je celosvetovo zaznamenaný nárast osýpok. Znepokojivá epidemiologická situácia poukazuje na zvýšenie rizika šírenia choroby, ktorej sa dá predchádzať očkovaním. Preto WHO a UNICEF varujú

pred väčšími prepuknutiami, ktoré by mohli postihnúť milióny detí ešte v tomto roku. K významným rizikám najviac ovplyvňujúcim globálne šírenie osýpok patrí nedostatočná zaočkovanosť (pokrytie MCV1 a MCV2), antivakcinačné aktivity, prerušenie rutínnej vakcinácie v dôsledku pandémie COVID-19, riziko vzniku veľkých ohnísk z dôvodu uvoľňovania sociálneho dištancovania (zavedené opatrenie v pandémii COVID-19), vysídľovanie obyvateľstva v dôsledku konfliktov a kríz (vrátane Ukrajiny), nedostatok hygieny a preplnenosť obydli. Prepuknutie osýpok by tiež mohlo predpovedať vznik epidemiologických problémov iných chorôb, ktoré sa nešíria tak rýchlo. Spomínané situácie môžu viesť k ďalším sociálnym a ekonomickým problémom, ohroziť systém zdravotníctva a vyvolať neistotu. Na našom území predstavujú osýpky vysoké riziko aj pre nedostatočnú zaočkovanosť ukrajinských detí (MCV1 42–93 %, 2010–2020), suboptimálne pokrytie vakcínou a stratu statusu eliminácie v ďalších európskych krajinách.

**Záver:** Pandémia COVID-19 prerušila pravidelné očkovanie detí v rámci NIP, zdravotníctvo bolo preťažené a narastá riziko vzniku a ďalšieho šírenia smrteľných chorôb vrátane osýpok. Teraz je čas obnoviť pravidelnú vakcináciu doplnenú o kampane, prostredníctvom ktorých by sa doplnilo očkovanie detí proti osýpkam, aby sme zvládli tlak tohto ochorenia na populáciu.

### Literatúra:

1. Wawrzuta D, Jaworski M, Gotlib J, Panczyk M. Social Media Sharing of Articles About Measles in a European Context: Text Analysis Study. *J Med Internet Res*. 2021 Nov 8;23(11):e30150. doi: 10.2196/30150. PMID: 34570715; PMCID: PMC8663483.
2. Gianfredi V, Santangelo OE, Provenzano S. The effects of COVID-19 pandemic on the trend of measles and influenza in Europe. *Acta Biomed*. 2021 Sep 2;92(4):e2021318. doi: 10.23750/abm.v92i4.11558. PMID: 34487070; PMCID: PMC8477107.
3. Durrheim, DN, Andrus, JK, Tabassum, S. a kol. Po pandémii COVID-19 sa črtá nebezpečná budúcnosť osýpok. *Nat Med* 27, 360–361 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01237-5>
4. Conis E. Measles and the modern history of vaccination. *Public Health Rep*. 2019 Feb 14;134(2):118–125. doi: 10.1177/0033354919826558. <http://europepmc.org/abstract/MED/30763141>

**Podpora projektu:** Podporené Operačným programom Integrovaná infraštruktúra: Nové možnosti manažmentu závažných ochorení v LPS s ohľadom na bezpečnosť zdravotníckych profesionálov, ITMS: 313011AUA5, spolufinancovaný EFRR.

### Nové technológie ve vývoji vakcín

R. Chlíbek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotníctví Univerzity obrany, Hradec Králové, Česká republika

Pokroky v technologii vakcín jsou pro prevenci infekcí zcela zásadní. Infekční nemoci jsou stále příčinou 40 %

úmrtí na světě. Vyvinené technologie zlepšují účinnost vakcinace a jednoduchost aplikací. Umožní přítomnost více antigenů v jedné dávce vakcíny v duchu trendu vícevalentních a kombinovaných vakcín. Nové technologie jsou nezbytné také pro vývoj vakcín proti chronickým onemocněním. Součástí vývoje vakcín a nových technologií jsou také výzvy k opuštění starých paradigmat, že subjednotkové vakcíny potřebují adjuvans, že nejčastější aplikací je intramuskulární s přechodem na „needle-free“ vakcinaci. Vývoj vakcín běžně trvá 10-15 let. Historie vývoje technologie vakcín chronologicky zahrnuje technologii vakcín živých, usmrčených, subjednotkových, rekombinantních, technologii konjugace a adjuvans, reversní technologii až k pomyslnému vrcholu, genové technologii vakcín 3. generace, mRNA vakcín. Součástí nových technologií je vývoj platform-based vaccines, tzv. „plug and play“ technologie, která umožňuje rychlou a snadnou modifikaci antigenu. Do této skupiny patří DNA vakcíny, kdy je do těla aplikován plazmid s DNA patogena, dochází ke vstupu do buněčného jádra s přepisem do lidské mRNA. Takto probíhá vývoj DNA vakcín proti chřipce, HIV, vzteklině. Dokonce již byla v srpnu 2022 schválena první DNA vakcína v Indii jako ZyCoV-D vakcína (firma Zydus Cadila) proti covid-19 u osob starších 12 let věku s 67% účinností. Vakcína je bezjehlově aplikována pod kůži s využitím vysokého tlaku. Další jsou mRNA vakcíny, kde je do těla aplikována mRNA patogena, vstupuje do cytoplazmy buňky (nikoli jádra), bez přepisu do lidské DNA. Další využívanou technologií jsou virové vektorové vakcíny, kde se využívá nepatogenní virus (např. adenovirus) jako vektor pro příslušný antigen. V technologii přípravy vakcínálních antigenů se využívá buď jejich rozpustnosti, nebo možnosti umístění na vhodných nosičích jako jsou viriony, kapsidy, buněčné membrány případně intra-extracelulární matrix. Při vývoji nových platform vakcín se dnes využívá také poznatků z tkáňového a imunitního inženýrství. Některé nosiče antigenů tak mohou být biologicky aktivní a stimulovat dendritické buňky. Imunitní systém stimuluje nejenom specifický antigen, ale také jeho nosič. Další možností je použití krátkých sekvencí DNA nebo RNA uspořádaných kolem nanočástic působících jako signál pro změnu vnitřní architektury adherentních buněk s imunogenním potenciálem. mRNA vakcíny představují zcela novou éru ve vakcinologii a otvírají nové možnosti používání vakcín. První publikace použití mRNA vakcín in vitro a u myši se objevily v roce 1990. Při přípravě byly velké potíže s nestabilitou mRNA a její aplikací, kdy se hledala vhodná molekula nosiče. První mRNA vakcína pro humánní užití byla v Evropě schválena 21.12. 2020 (vakcína Comirnaty proti covid-19). Dnes již existují 2 typy mRNA vakcín, s nereplikující se RNA a samočinně se amplifikující RNA (SAM vakcína), u kterých byly v genomu alfaviru ponechány geny replikace a vloženy geny strukturálních proteinů antigenu. Tato platforma umožňuje produkci velkého množství antigenu v malé dávce vakcíny (př. 100 ng). Technologie mRNA umožňuje do budoucna další vývoj anti-virových vakcín (proti onemocnění HIV, RSV, herpes simplex, chřipce, Ebola, Zika) a protinádorové vakcíny (karcinom jícnu, kolorektální, pankreatu, prostaty, melanom, prsu, ovaria, plic, leukémie,

glioblastom, mesothelion), které jsou cíleny buď na antigeny maligních buněk nebo na faktory růstu. Ke zvýšení imunogenity subjednotkových vakcín se často používá přidání pomocné látky (adjuvans jako jsou hliníkové sole, MF59, AS03, AS04, MPL), které sice zvyšují imunogenitu vakcíny, ale také její reaktogenitu. Možným řešením by byl vývoj nanočásticových vakcíny, kde jako nosič antigenu jsou použity peptidové nanočástice tzv. „samoskladné“ nanočástice aplikované například inhalačně a zvyšují imunogenitu bez nutnosti adjuvans. Vakcínální antigen je zde prezentován dendritickými buňkami plic (CD103+ a CD11b+) a vede k akumulaci specifických TH17 buňk v uzlinách a plicích. Podobně se vyvíjí spike ferritin nanočásticová vakcína proti covid-19 s nanočásticovým antigenem ve tvaru fotbalového míče s 24 stranami, umožňující navázání spike proteinů více variant SARS-CoV-2. S touto vakcínou již proběhly první klinické humánní studie s příznivými výsledky.

**Závěr:** jakákoli technologie vakcín má své výhody a limity. Urychluje se vývoj vakcín využívajících různých platform, zejména proti nemocem bez dostupných vakcín (CMV, HIV, Zika, RSV, onkologické vakcíny). Nové technologie-platformy nejsou vhodné pro všechny patogeny – zejména pro bakterie (s polysacharidovým pouzdrem). Vývoj nových technologií tak musí být dostatečně obsáhlý a komplexní k pokrytí širokého spektra patogenů. Přes všechny pokroky není stále proces imunitní odpovědi na patogeny dostatečně a stále chybí korelát protekce u řady nemocí.

### Očkování proti COVID-19 s příchodem nových variant SARS-CoV-2 (přehled účinnosti a bezpečnosti současných COVID-19 vakcín)

R. Chlíbek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové, Česká republika

V České republice je k používání schváleno celkem 6 vakcín proti onemocnění COVID-19. Dvě genetické, mRNA vakcíny, Comirnaty (Pfizer-BioNTech) a Spikevax (Moderna); dvě vektorové – adenovirové vakcíny, Vaxzevria (AstraZeneca) a COVID-19 Vaccine Janssen; jedna proteinová rekombinantní vakcína, Nuvaxovid (Novavax); jedna inaktivovaná-celobuněčná COVID-19 Vaccine (Valneva). Příchod nových variant a jejich subvariant SARS-CoV-2 sebou přinesl nutnou změnu ve složení očkovací látky. Fylogenetický a evoluční vývoj SARS-CoV2 bude jistě i nadále pokračovat, proto je nezbytné pokračovat ve sledování účinnosti, ale hlavně klinické efektivity očkování v čase. S tím souvisí potřeba vyřešit přístup k přeočkování a počet booster dávek. Příprava vícevalentních (nyní bivalentních) je prvním krokem, který bude následován vývojem pan-respiračních kombinovaných vakcín (proti chřipce, COVID-19 a onemocněním RSV) a pan-koronavirových univerzálních vakcín. Dosavadní vysoká klinická účinnost COVID-19 mRNA vakcín na základě robustních dat potvrdila vysokou účinnost z výzkumných studií. V USA neočkovaní lidé starší 18 let mají 4,6× vyšší počet hospitalizací / 100 tisíc než očko-

vaní alespoň 1 booster dávkou, neočkované osoby ve věku 5 let a starší měly 8× vyšší s covidem asociovanou úmrtnost v porovnání s očkovanými alespoň 1 booster dávkou a osoby starší 50 let s 2 booster dávkami měly 14× nižší riziko úmrtí pro COVID-19 ve srovnání s neočkovanými a 3× nižší než očkovaní 1 booster dávkou. Podobná data potvrzují vysokou efektivitu očkování také v ČR. V době neexistence bivalentních vakcín, byla jediná možnost jak kontrolovat cirkulaci infekčnější varianty omikron SARS-CoV-2, byla aplikace posilujících dávek vakcíny. Účinnost posilovacích dávek původních vakcín proti závažným průběhům variantou Omikron byla vysoká, VE 80-90 % po dobu 1-3 měsíců po 1. booster dávce s vyvanutím za 3-6 měsíců (VE 53-100 %). Toto vyvanutí bylo překlenuto aplikací 2. booster dávky, která sice obnovila účinnost proti závažným průběhům a je stabilní po dobu 10 týdnů, ale bohužel asi kratší než po prvním přeočkování. Izraelská studie s 97 tisíci osob starších 60 let věku prokázala relativní účinnost druhé booster dávky proti infekci 65,1 % s poklesem na 22,0 % (na konci 10. týdne). Data účinnosti původní vakcíny proti subvariantám omikron BA.4/5 jsou velmi limitovaná. Proto jedinou možnou cestou bylo zavedení bivalentních vakcín zaměřených na cirkulaci dominantní varianty omikron. V měsíci září 2022 byly schváleny k použití nové upravené bivalentní vakcíny proti původnímu viru a omikron subvarianty BA.1, později také proti BA.4 a BA.5. s minimálním interval pro podání 3 měsíce od předchozí dávky a 3 měsíce od infekce COVID-19.

**Závěr:** přeočkování a aplikace booster dávek zůstává i v budoucnu nezbytná pro posílení prevence onemocnění COVID-19. Klinická data (fáze 2/3) jsou k dispozici pro nové bivalentní booster dávky mRNA vakcín, které zvyšují imunitní odpověď u osob s primovakcinací nebo předchozím přeočkováním. Reaktogenita posilujících dávek bivalentních vakcín je srovnatelná s dávkami pro primovakcinaci nebo prvních posilujících dávek. V očekávání je schválení mRNA vakcín pro děti ve věku 6 měsíců až 5 let a také pro přeočkování u dětí ve věku 5–11 let.

### Očkování těhotných a kojících proti COVID-19

R. Chlíbek

Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové, Česká republika

Infekční onemocnění ženy v průběhu těhotenství může ohrozit nejenom matku, ale i plod a celý průběh těhotenství. V případě COVID-19 bylo potvrzeno významně vyšší riziko úmrtí, včetně úmrtí plodu, závažného průběhu infekce, rizika předčasného porodu, potřeby akutního císařského řezu u těhotných žen v porovnání s běžnou populací. Podobné zkušenosti byly zaznamenány z předchozích koronavirových pandemií. Očkování těhotných žen se stává stále významnějším ochranným opatřením. Řadou odborných společností, je na základě medicíny postavené na důkazech, očkování v průběhu těhotenství doručováno. Nejvíce se jedná o doporuče-

ní k očkování proti COVID-19, chřipce a černému kašli. S příchodem konstrukčně zcela nové generace mRNA vakcín byla již provedena řada klinických i populačních studií, dokládajících dostatečnou imunogenitu, bezpečnost a účinnost očkování těhotných a kojících žen. Byl potvrzen transfer mateřských protilátek po očkování na plod a průnik protilátek do mateřského mléka. Očkování tak přináší ochranu nejenom očkované matce, ale také jejímu novorozenci. Svoji roli hraje také správné načasování očkování. Výsledky studií dosud nepotvrdily závažný bezpečnostní signál očkování v průběhu těhotenství. Očkování těhotných a kojících žen by se tak mělo stát již nedílnou součástí běžné očkovací praxe.

### Imunitný systém a očkovanie proti COVID-19 – pohľad „trochu inak“

M. Jeseňák<sup>1,2,3</sup> I. Urbančíková<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre očkovanie rizikových detí a dorastu, Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko; <sup>2</sup>Klinika pneumológie a fti-zeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko; <sup>3</sup>Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko; <sup>4</sup>Centrum pre očkovanie detí s komplikáciami po očkovaní a kontraindikáciami očkovania, Klinika detí a dorastu, Lekárska fakulta, Univerzita Jozefa Pavla Šafárika, Detská fakultná nemocnica Košice, Slovensko; <sup>5</sup>Ústav epidemiológie, Lekárska fakulta, Univerzita Jozefa Pavla Šafárika, Košice, Slovensko

Posledné tri roky sa do centra pozornosti tak odbornej ako aj laickej spoločnosti dostalo ochorenie COVID-19 vyvolané vírusom SARS-CoV-2. COVID-19 zásadným spôsobom vstúpil do všetkých sfér života spoločnosti, pričom z hľadiska výskumu sme boli svedkami nevídaného nárastu počtu publikácií rôzneho charakteru (aktuálne k 31.8.2022 takmer 300 000 publikácií dostupných v medzinárodných databázach). V priebehu pandémie sa vedecká pozornosť postupne venovala jednotlivým aspektom ochorenia – spočiatku rizikovým faktorom, priebehu ochorenia, jeho komplikáciám a možnej liečbe. Spomedzi rizikových faktorov pre komplikovaný a ťažký priebeh ochorenia boli identifikované najmä tieto: vyšší vek, mužské pohlavie, vybrané chronické ochorenia (najmä kardiovaskulárne, onkologické a metabolické) či niektoré formy farmakoterapie (najmä systémová kortikoterapia). Podobne došlo k identifikácii vybraných laboratórnych biomarkerov, ktoré môžu byť využité k identifikácii infikovaných jedincov (najmä eozinopénia) ako aj k predikcii komplikovaného priebehu či následkov ochorenia (vysoká zápalová aktivita, lymfopénia). Postupne sa modifikovali terapeutické postupy a boli sme svedkami príchodu aj účinnej antivirotickej liečby. Najočakávanejším momentom pri zvlá-

daní pandemie bol však príchod vakcín proti COVID-19, pričom viaceré z nich predstavovali zásadné inovácie v preventívnej medicíne (najmä mRNA a vektorové vakcíny). Klinické štúdie a následne dáta z reálnej praxe postupne prinášali dáta o účinnosti, pričom následne do hry vstúpilo zásadným spôsobom objavenie sa rôznych klinicky významných variantov vírusu. Tie modifikovali účinnosť dostupných vakcín a vyžiadali si postupne modifikáciu stratégie očkovania (pridanie booster dávok, úprava základnej očkovacej schémy pre rizikových jedincov, modifikácia pôvodných vakcín, mix&match stratégia očkovania). V súčasnosti platí, že dostupné vakcíny disponujú vysokou účinnosťou najmä proti komplikovanému a závažnému priebehu COVID-19 a proti úmrtiam. Veľa otázok vzbudzovalo porovnanie ochrany získanej očkovaním a prekonaním infekcie. Imunitná odpoveď po prekonaní a po očkovaní má viaceré spoločné charakteristiky ale aj odlišnosti. Nadobudnutie ochrany prekonaním nesie riziko komplikácií ochorenia a následkov. Navyše aj táto forma imunity postupne slabne. Isté výhody môže prinášať tzv. hybridná imunita – t.j. kombinácia prekonania a očkovania. Momentálne sa pozornosť venuje následkom prekonania COVID-19 – tzv. post-covidovému syndrómu, ktorý má pestrý a variabilný klinický obraz. Medzi závažné komplikácie prekonania COVID-19 patrí aj spektrum multisystémových zápalových prejavov u detí a mladých dospelých, teda u osôb, u ktorých obvykle COVID-19 prebieha mierne a nekomplikovane.

Ku koncu augusta 2022 bolo oficiálne zaznamenaných takmer 6,5 milióna úmrtí na ochorenie COVID-19. Pandémia nielen ukázala nevyhnutnosť interdisciplinárnej spolupráce, ale najmä zvýraznila potrebu identifikácie relevantných informácií, správnej interpretácie dát a adekvátnej edukácie laickej verejnosti. Vo veľa aspektoch nás pandémia mnohému naučila, no stále prítomná masívna dezinformačná kampaň musí byť výstrahou do budúcnosti.

### Problematika UA pointu Dětské nemocnice FN Brno

L. Kalichová,<sup>1,2</sup> P. Jabandžiev<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika FN Brno, Česká republika; <sup>2</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Česká republika;

<sup>3</sup>Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Česká republika

UA pointy v České republice vznikly v průběhu března 2022 na přímý příkaz ministra zdravotnictví jako reakce na masivní příchod ukrajinských uprchlíků do ČR. Autoři shrnují reálné zkušenosti spojené s provozem dětského UA pointu ve fakultní nemocnici. Součástí sdělení je statistika nejčastějších diagnóz, počty pacientů v JMK a možnosti jejich vyšetření. Zmíněna je i problematika vakcinace ukrajinských dětí a způsob, kterým je tento problém řešen na pracovišti autorů.

### Nové trendy ve vývoji vakcín

I. Kohl

Biovomed s.r.o., Praha, Česká republika

Mnoho základních stavebních kamenů utvářelo historii vakcín. Vakcíny mohou obsahovat živé, oslabené viry, inaktivované organismy/viry, inaktivované toxiny nebo jen segmenty patogena. Za otce vakcinologie asi právem považujeme E. Jennera, i když celý příběh asi nezačal jeho první vakcínou proti pravým neštovicím. Po průlomovém objevu E. Jennera ale uplynulo dalších více než 80 let než světlo světa spatřila další vakcína, a to vakcína L. Pasteura proti vzteklině. V posledním desetiletí devatenáctého století bylo připraveno několik dalších vakcín, avšak zlatý věk vývoje vakcín byl zahájen až metodologickým průlomem v polovině dvacátého století, kterým byl objev růstu virů v buněčné kultuře. Největší pokrok ve vývoji vakcín nastal v období od 60. let až do konce tisíciletí, kdy bylo vyvinuto velké množství nových vakcín, jako např. tři klasické vakcíny s oslabeným virem proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, vakcíny proti VHB a VHA, proti viru varicella zoster, konjugované vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typu b, pneumokokům a meningokokům typu C, proti rotavirům ... V průběhu posledních tří desetiletích došlo k nebývalému nárůstu vývoje nových vakcín, co vyústilo ve vývoj vakcín, které chrání proti většímu počtu onemocnění, kterým lze předcházet vakcinací a které snižují počet požadovaných injekcí a vakcín se zlepšenou bezpečností a čistotou. Co vedlo k tomuto enormnímu pokroku? Pokud v první polovině 20. století byly vakcíny připraveny většinou jen s využitím inaktivace vyvolávajícího agens, tak v následujících letech bylo uvedeno do praxe mnoho nových technologií a strategií pro vývoj vakcín. Zavedeny byly např. atenuace, konjugace bakteriálních kapsulárních polysacharidů na proteiny, příprava vakcín pomocí genetického inženýrství, využití různých virových vektorů, reverzní vakcinologie, strukturální a systémová biologie, molekulární genetika a v neposlední řadě i zavedení používání nových adjuvans ke zvýšení účinností vakcín. Do budoucna očekáváme vývoj vakcín nejen proti infekčním onemocněním u dětí, ale i pro zdravé dospělé, těhotné ženy a seniory, jakož i vakcíny pro nové indikace, jako jsou např. autoimunní a nádorová onemocnění. Velký potenciál můžeme vidět v oblasti molekulární genetiky, která připravuje scénu pro světlou budoucnost vakcinologie včetně vývoje nových systémů dodávání vakcín (např. DNA vakcín, různých virových vektorů, rostlinných vakcín a topických přípravků) a mimo jiné i nových adjuvans atd. Nové vakcíny spolu s rozšířením cílů nad rámec infekčních onemocnění o autoimunní onemocnění, chronická onemocnění stárnutí, vývoje věkově vhodných kombinovaných vakcín pro adolescenty a dospělé, jakož i zlepšení důvěry veřejnosti ve vakcíny za účelem přijetí a použití vakcín jsou jedněmi z hlavních výzev pro následující desetiletí.

## Cizinci v České republice – a jak je očkovat?

P. Kosina

Centrum očkování, Klinika infekčních nemocí, LF UK a FN v Hradci Králové, Česká republika

Počty cizinců žijících v České republice stále stoupají. V roce 2015 žilo v ČR 464 670 cizinců, do konce roku 2021 jejich počet vzrostl o 30 % na 660 849 cizinců. Nejednalo se o uprchlíky, ale pracující cizince, převážně ze zemí mimo Evropskou unii. Největší skupinu tvořili již v minulosti Ukrajinci a jejich počet prudce stoupl od února 2022 po ruské invazi na Ukrajinu – již před tímto datem na území ČR žilo 196 875 Ukrajinců a tvořili největší skupinu cizinců. Za nimi následují Slováci (114 630 osob) a Vietnamci (64 851 osob). V ČR je hlášeno také 45 365 Rusů, kteří tvoří čtvrtou největší komunitu v počtech cizinců na území ČR. Z cizinců pocházejících z členských zemí Evropské unie následují Rumuni (18 806 osob), Poláci (17 936 osob), Bulhaři (17 295), Němci (14 792 osob) a Maďaři (9740 osob). Do statistiky prvních deseti se z cizinců mimo EU vešli kromě Ukrajinců, Vietnamců a Rusů jen Mongolové, kterých u nás žije 11 016. Ostatní státní příslušníci jsou spíše v desítkách resp. stovkách osob a jsou spojeni s žádostí o azyl – Gruzie (226 osob), Afghánistán (176 osob), z Vietnamu (70 osob), Moldavsko (69 osob). Uzbekistán (50 osob). Země, z kterých k nám cizinci přicházejí, se velmi liší úrovní, resp. rozsahem vakcinace v národních imunizačních programech, zejména ve státech mimo EU, i když v posledních letech došlo i v těchto zemích k pokroku – zařazují vakcinaci proti hepatitidě B a Hib, rozšířili vakcinaci proti spalničkám o zarděnkovou a příušnicovou složku, využívají více inaktivovanou poliovakcínu a vakcínu proti pneumokokům. Problematická zůstává generace mladých dospělých a starších osob, jejichž vakcinační status je nedostatečný a obvykle prakticky neznámý. Nemusí tak být dostatečně garantována ochrana před zavlečením některých již dávno v ČR vymýcených chorob (polio, difterie) nebo nárůstem nemocí již potlačených (Hib, pertuse). Z pohledu primární péče v ČR je zásadním úkolem podchytit neočkované nebo neúplně očkované komunity dospělých a harmonizovat očkování u dětí přicházejících z ciziny. Velkou překážkou je nedořešená úhrada vakcinace u dospělých migrantů, protože jejich finanční možnosti k úhradě jsou prakticky nulové. Jednotlivé očkovací kalendáře jsou pravidelně aktualizovány na stránkách WHO a lze z nich vycházet při řešení konkrétní situace.

## Nové pneumokokové vakcíny, mohou ovlivnit situaci IPO v České republice?

J. Kozáková

NRL pro streptokokové nákazy, CEM, SZÚ Praha, Česká republika

**Úvod:** Od roku 2008 probíhá v České republice program surveillance Invazivního pneumokokového onemocnění (IPO).

**Metody:** Všechny nahlášené případy IPO odpovídají platné evropské i české definici případu IPO: závažné onemocnění s laboratorním průkazem pneumokoka z klinického materiálu, který je za normálních podmínek sterilní.

**Výsledky:** V roce 2021 bylo do surveillance databáze v České republice (ČR) zařazeno celkem 264 případů invazivního pneumokokového onemocnění (IPO). Přestože hlášení IPO případů zaznamenalo vzrůst v zimě 2021 je ovlivnění pandemií covid-19 je zřejmé a proto analýza situace IPO v roce 2021 bude velmi podobná jako v roce 2020. Celková nemocnost IPO v roce 2020 dosáhla hodnoty 2,5/100 000 obyvatel. Věkově specifická nemocnost u dětí pod jeden rok věku byla na hodnotě 0,9/100 000 obyvatel – tj. 1 případ IPO (v roce 2020 – 4,5/100 000 obyvatel, tj. 5 případů IPO) a ve věkové skupině 1–4 roky se dostala na hodnotu 2,6/100 000 obyvatel – tj. 12 případů IPO (v roce 2020 – 1,8/100 000 obyvatel, tj. 8 případů IPO). Nejvíce případů IPO opět zůstává ve věkové skupině 65 let a starší s absolutním počtem 140 IPO a s nemocností 6,6/100 000 obyvatel (v roce 2020 – 119 IPO – 5,6/100 000 obyvatel). Počet případů IPO u očkovaných pneumokokovými vakcínami byl 14, děti: 0–4 roky: 6 případů IPO, 5–39 let: 1 případ IPO, 65 let věku a více: 7 případů IPO. Celková smrtnost v roce 2020 byla na hodnotě 18,2% (v roce 2020 – 17%). Bylo hlášeno 48 úmrtí v souvislosti s průkazem pneumokoka v primárně sterilním klinickém materiálu. Nejvyšší smrtnost byla ve věkové skupině 65+ roků (32 úmrtí na IPO). Není evidováno žádné úmrtí ve věkové kategorii 1–4 roky.

Z 264 případů IPO bylo zasláno do NRL pro streptokokové nákazy (NRL/STR) k typizaci 259 (98 %) izolátů *Streptococcus pneumoniae*.

Sérotypy 3, 8, 19A a 6C byly v roce 2021 zastoupeny nejčastěji.

**Závěr:** Přestože je očkování možné v průběhu celého roku a je plně hrazeno ze zdravotního pojištění, příliš nestoupá od roku 2012 u dětí proočkovanosť pneumokokovými vakcínami. Ovšem narůstá počet a úmrtí na IPO ve věkové skupině děti pod 5 let věku.

## Naše zkušenosti s cocoon strategií – očkování proti pertusi

M. Křížová

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, Česká republika

Vzhledem k stoupajícímu počtu onemocnění černým kašlem u nás spustil již v roce 2012 Ústav pro péči o matku a dítě jako první porodnice v České republice projekt Ochrana novorozenců před černým kašlem v ÚPMD. Cílem projektu byla tehdy doporučovaná cocoon strategie, kdy je novorozenec chráněn tak, že jsou proti pertusi přeočkovány osoby, které o něj pečují, tj. jak zdravotnický personál, tak matka a další rodinní příslušníci.

Přeočkování bylo nabízeno zdravotníkům i matkám po porodu a jejich rodinným příslušníkům. Naprostá většina zdravotnického personálu této možnosti využila, zčásti ovšem proto, že při podání vakcíny byli přeočkováni i proti tetanu. Proočkovanosť nedělek nedosáhla očekávané výše,

především díky nepochopení jak jejich rodinných příslušníků, tak i ostatních lékařů, kteří těhotné od očkování po porodu zrazovaly. Náš pilotní projekt však přesto považujeme za úspěšný, protože část žen a jejich rodinných příslušníků jsme přeočkovali. Zároveň je možnost přeočkování nabízena každému nastupujícímu zdravotníkovi do naší nemocnice a možnost nechat se přeočkovat alespoň po porodu zůstává i nadále pro ty ženy, pro které je očkování v těhotenství nepřijatelné.

V dalších letech jsme se základě doporučení Národní imunizační komise zaměřili více na očkování v době těhotenství. Zájem o přeočkování je proměnlivý a narážíme na obdobné problémy jako u cocoon strategie, kdy je onemocnění pertusí jak laiky, tak lékaři významně podceňováno.

V letošním roce uplynulo 10 let od původního projektu. V souladu s doporučením NIKO je v současné době všem zájemcům z řad zaměstnanců aplikována bezplatně další dávka vakcíny, zájem mají i dosud nepreočkovaní a také někteří rodinní příslušníci zaměstnanců.

Zlepšení znalostí v vhodnosti přeočkování proti černému kašli u laické i odborné společnosti vnímáme jako dlouhodobý úkol, kterému se budeme i v následujícím období usilovně věnovat.

### **Epidemiologické podklady k očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění v České republice**

*P. Křížová*

*Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, SZÚ Praha, Česká republika*

Přesná epidemiologická data invazivního meningokokového onemocnění (IMO) v České republice poskytuje program surveillance IMO, zahájený Národní referenční laboratoří pro meningokokové nákazy (NRL) v roce 1993. Data surveillance IMO propojují NRL data s daty hlášení infekčních nemocí (EPIDAT/ISIN), s vyloučením duplicit. Případy IMO jsou v databázi surveillance zařazovány do jednotlivých roků a měsíců dle data počátku onemocnění. Surveillance data zahrnují i molekulární charakteristiku meningokoků, jsou mezinárodně srovnatelná a jsou hlášena do mezinárodních databází. Analýzy dat surveillance IMO v České republice jsou každoročně publikovány ve Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie a tyto články jsou dostupné na webu NRL (<http://www.szu.cz/nrl-pro-meningokokove-nakazy-publikace>).

Nemocnost IMO má v České republice v posledních letech sestupný trend, nicméně věkově specifická nemocnost dětí pod 1 rok věku se dlouhodobě drží na vysokých hodnotách. Druhou a třetí rizikovou skupinou jsou adolescenti ve věku 15–19 roků a děti ve věku 1–4 roky. Celková smrtnost IMO za celé období surveillance je průměrně 10 %, ale na rozdíl od postupně klesající nemocnosti, nedochází k poklesu smrtnosti. Doporučení k očkování proti IMO je v České republice průběžně aktualizováno a je dostupné na webových stránkách ČVS ČLS JEP (<https://vakcinace.eu/>

*doporuceni-a-stanoviska*) a na webových stránkách NRL (<http://www.szu.cz/ockovani-proti-meningokokovym-onemocnenim>).

V posledních letech se podařilo prosadit i legislativní zajištění bezplatného očkování proti IMO rizikovým skupinám, jak z hlediska zdravotního (osoby s poruchami imunity), tak z hlediska věkového (malé děti a nově i adolescenti).

Vakcinační strategie v jednotlivých zemích Evropy je dostupná na webových stránkách ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) a lze konstatovat, že Česká republika je jednou ze zemí, kde je očkování proti IMO hrazeno pro malé děti i pro adolescenty (<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>).

V EPIDAT/ISIN jsou hlášeny informace o očkování proti IMO u pacientů s tímto onemocněním, následně jsou zahrnuty do dat surveillance a každoročně komentovány ve Zprávách CEM. Těmito daty je doloženo, že v České republice nedochází k selhání vakcín proti IMO a pokud mají pacienti s IMO v anamnéze očkování, důvodem onemocnění je buď opomenutí přeočkování, nebo očkování proti neúplnému spektru séro skupin.

V souvislosti s opatřeními proti onemocnění covid-19 je celosvětově zaznamenán od roku 2020 pokles invazivních onemocnění způsobených bakteriálními agens přenášnými vzduchem, včetně IMO. Tyto změny jsou monitorovány v mezinárodní studii IRIS (Invasive Respiratory Infection Surveillance), které se Česká republika účastní v problematice invazivních onemocnění způsobených meningokoky, pneumokoky a hemofily. Mezinárodně je očekáváno, že s uvolněním opatření proti onemocnění covid-19 dojde opět k vzestupu IMO a je doporučováno pokračovat v očkování proti tomuto závažnému onemocnění.

### **Vakcína Trumenba – některé novinky z publikací**

*P. Křížová*

*Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika*

V České republice je k dispozici mezi vakcínami proti invazivnímu meningokokovému onemocnění i vakcína Trumenba a je tedy vhodné sledovat novinky publikované o této vakcíně. Trumenba je dvousložková MenB-FHbp vakcína s možností aplikace od 10 let věku. Účinnou složkou této vakcíny je faktor H binding protein (fHbp), který je ve vakcíně zastoupen stejným dílem podčeledí A a B. Tato bivalentní formulace MenB vakcíny s lipidovanými antigeny fHbp z obou podčeledí A a B poskytuje širokou protekci proti *Neisseria meningitidis* B. Metodou MEASURE (flow cytometric meningococcal antigen surface expression assay) bylo testováno baktericidní působení protilátek vyvolaných vakcínou Trumenba na souboru 1814 izolátů *N. meningitidis* B z USA, UK, Francie, Norska a České republiky. Tato studie prokázala, že více než 91 % všech izolátů exprimovalo fHbp z podčeledí A či B v dostatečném množství, aby byly

citlivé k baktericidnímu působení protilátek vyvolaných vakcínou Trumenba (McNeil LK et al., *mBio*, 2018). Pokrytí izolátů *N. meningitidis* B je nově studováno metodami genotypové analýzy. Studium souboru 276 *N. meningitidis* B působících invazivní meningokokové onemocnění v Kanadě v letech 2006–2012 prokázalo tvorbu fHbp u 95 % izolátů (Bettinger J.A. et al., *Vaccine*, 2020). Bylo prokázáno, že imunitní reakce na lipidovanou formu FHbp mají lepší zkřížený reakční profil než reakce vyvolané nelipidovanou formou (Findlow J. et al., *Vaccine*, 2020). V klinické studii bylo prokázáno, že dvoudávkové schéma MenB-FHbp vakcíny u adolescentů a mladých dospělých je dobře snášeno a vyvolává protektivní baktericidní protilátky proti různorodým meningokokům B (Drazan D. et al., *Vaccine*, 2022). Další studie sledující kromě jiného i přetrvávání baktericidních protilátek prokázala, že protektivní hladiny přetrvávaly po dobu 4 let bez ohledu na prvotní vakcinační schéma a přeočkování po 48 měsících bylo dobře snášeno a vyvolalo imunitní odpověď na dalších 26 měsíců. Posilovací očkování během pozdního dospívání může tedy prodloužit ochranu proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému séro skupinou B (Østergaard L. et al., *Vaccine*, 2021).

### Očkování těhotných žen proti chřipce

J. Kynčl, K. Fabiánová

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika

**Cíl:** Seznámit se závažností onemocnění chřipkou a významem očkování těhotných pro matku a dítě.

**Metody:** Zpracování odborných podkladů z publikovaných článků.

**Výsledky:** Těhotné ženy, zejména těhotné ve 3. trimestru, a nejmenší děti do 6 měsíců věku jsou v riziku těžkého průběhu chřipky. Očkování proti chřipce u těhotných žen je přístup, který poskytuje jak přímou ochranu těhotné ženě, tak nepřímou ochranu dítěti prostřednictvím transplacentárně přenesených protilátek. To je důležité i vzhledem k tomu, že vakcíny proti chřipce jsou licencovány pro použití u dospělých a u dětí ve věku od 6 měsíců. Z řady studií vyplývá, že děti narozené očkováným matkám mají nižší nemocnost, nižší riziko hospitalizace a komplikací (včetně pobytu na JIPu) a kratší hospitalizaci.

Očkování těhotných žen proti chřipce vede ke snížení nemocnosti o cca 50 % a též ke snížení nemocnosti novorozenců a kojenců do věku 2–3 měsíců.

Zkušenosti z Velké Británie a z dalších vyspělých zemí ukazují, že očkování těhotných žen proti chřipce je realizovatelné.

**Závěr:** Očkování těhotných žen může chránit samotné ženy před infekcí, a tím potenciálně i jejich nenarozené dítě. Může také přímo ochránit dítě prostřednictvím specifických mateřských protilátek přenesených od matky přes placentární bariéru během těhotenství.

### Proočkovanost proti pertusi a chřipce. Výsledky šetření v ÚPMD Podolí

M. Liptáková<sup>1</sup>, J. Košťálová<sup>1</sup>, J. Kynčl<sup>1</sup>, M. Malý<sup>2</sup>, M. Křížová<sup>3</sup>, H. Heřman<sup>4</sup>, K. Fabiánová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika; <sup>2</sup>Oddělení biostatistiky, Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika; <sup>3</sup>Neonatologické oddělení, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, Česká republika; <sup>4</sup>Porodnické pracoviště, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, Česká republika

**Cíle:** Přestože se očkování těhotných žen proti černému kašli v České republice (ČR) doporučuje od roku 2015 a proti chřipce od roku 2011, údaje o proočkovanosti v ČR nejsou k dispozici. Cílem studie bylo analyzovat získané informace, stanovit míru proočkovanosti a poskytnout podklady pro další odborné aktivity.

**Metody:** Pomocí dotazníkového šetření byla provedena prospektivní observační nemocniční studie k posouzení sociodemografických charakteristik matky, stavu očkování proti černému kašli a chřipce a zdrojů doporučení pro očkování matek během těhotenství. Dotazník byl distribuován těhotným ženám v předporodní ambulantní péči, při přijetí do porodnice k porodu nebo před opuštěním porodnice Ústav pro péči o matku a dítě (ÚPMD) v Praze v období 1. 9. 2020 – 31. 8. 2021. Výsledky jsou prezentovány formou deskriptivní analýzy pomocí softwaru STATA (verze 14).

**Výsledky:** Z 5475 žen, které během sledovaného období jednoho roku porodily, vyplnilo dotazník 4617 (84 %) a byly zahrnuty do analýzy. Průměrný věk účastnic studie ( $n=4592$ ) byl 33 let (rozmezí: 18–51 let), nejvíce (42 %) ve věkové kategorii 30–34 let. Většina (69,7 %) žen ukončila vysokoškolské vzdělání, nejvíce žen před zahájením studie bylo bezdětných (58,5 %) nebo mělo jedno dítě (32,5 %). Méně než 2 % žen uvedlo, že bylo během těhotenství očkováno proti černému kašli (1,6 %) nebo chřipce (1,5 %). Pouze 12 % žen vědělo o možnosti nechat se očkovat proti pertusi v těhotenství a 21 % o možnosti očkování proti chřipce v těhotenství.

**Závěr:** Počet žen, které byly v těhotenství očkovány proti černému kašli nebo chřipce, byl velmi nízký. Je potřebné zvýšit informovanost o existujícím doporučení očkování v těhotenství mezi laickou i odbornou veřejností a zdůraznit benefity tohoto očkování, aby se proočkovanost těhotných proti pertusi a chřipce zvýšila. Je nutné oslovit odborníky, zejména v oborech gynekologie a porodnictví a praktický lékař pro dospělé. Cílem je začlenit doporučení pro očkování těhotných do běžné prenatální péče v ČR.

### Výběr z literatury:

1. Bartolo, S., et al. Determinants of influenza vaccination uptake in pregnancy: a large single-Centre cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 2019, 19.1: 1–9.
2. Laenen, J., et al. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine*, 2015, 33.18: 2125–2131.

**Podpora projektu:** Tento projekt byl podpořen grantem institucionální podpory MZ ČR „Sledování proočkovánosti těhotných žen proti pertusi a chřipce“

### Očkování proti chřipce

P. Pazdiora

Ústav epidemiologie LF v Plzni, UK, Plzeň, Česká republika

Každoročně si řada obyvatel republiky klade otázku: Mám se nechat očkovat proti chřipce a proč?

V přednášce jsou shrnuty základní údaje o vhodnosti každoroční vakcinace proti této infekci.

Z dostupných podkladů jsou shrnuty důvody očkování i neočkování, tak jak je uváděli (uvádějí) respondenti. Významnou charakteristikou, která ovlivňuje zájem o očkování, je mj. vzdělání a věk. Získané údaje o proočkovánosti v různých částech populace ilustrují současný zájem o očkování proti chřipce. Podle předběžných dat bylo v roce 2021 očkováno 16,5 % osob s kardiovaskulárním onemocněním, 21,4 % s diabetes mellitus a 24,0 % s CHOPN. V rámci věkové skupiny 65letých a starších vakcinace proběhla u 26,7 % osob (rozpětí v jednotlivých krajích 22,0–30,1 %).

I když proočkovánost proti chřipce v ČR pomalu roste, patříme stále mezi země s nejnižší proočkováností bez ohledu na opakovaná doporučení odborníků.

### Respiračně syncytiální virus, význam a možnosti specifické prevence

P. Pazdiora

Ústav epidemiologie LF v Plzni, UK, Plzeň, Česká republika

Respiračně syncytiální virus (RSV) patří mezi RNA viry. V současnosti je řazen do čeledi Pneumoviridae; dělí se na dva základní subtypy A a B, v rámci kterých jsou rozlišovány četné genotypy. RSV vyvolává širokou škálu onemocnění. Mezi nejzávažnější projevy u dětí do 5 let věku patří bronchiolitidy a pneumonie s možným rozvojem astmatu. Častou komplikací u méně závažných průběhů (nasofaryngitis, bronchitis) je otitis media. U starších dětí a dospělých probíhá infekce klinicky méně závažně, ke zhoršení klinických projevů dochází u osob ve věku 65 let a více a u lidí s imunodeficitem. Celosvětově se odhaduje u dětí do 5 let věku roční výskyt hospitalizací v souvislosti s infekcí RSV na 3,4 miliónu a počet úmrtí na 55–200 000. Onemocnění se vyskytuje převážně v zimních měsících, k epidemickým výskytům došlo v sezóně 2018/2019 a 2021/2022.

V současnosti není k dispozici cílená specifická léčba. Z dostupných preventivních opatření je k dispozici pouze pasivní imunizace lidskými monoklonálními protilátkami (mAb). Využívají se před nástupem sezóny infekcí RSV v 1. roce života. Tato imunizace má řadu nevýhod, dotýká se jen cca 2 % dětí s indikací aplikace. Léčivo má krátký poločas rozpadu (19–27 dnů), a proto se musí aplikovat v měsíčních

intervalech. Situaci částečně řeší v současnosti vyvíjené mAb s delším poločasem rozpadu (63–73, resp. 73–88 dnů) a vyšším neutralizačním efektem.

Po problémech s aplikací formalínem inaktivované očkovací látky v 60. letech minulého století se vyvíjejí další očkovací látky na jiném principu. Reálnou možností, jak chránit novorozence a děti v prvních měsících života je očkování těhotných žen – zkoušejí se proteinové vakcíny bez adjuvans. Výsledky publikovaných klinických studií uvádějí snížení rizika hospitalizací o 6–37 % (děti ve věku 0–2 měsíce), resp. 30–46 % (děti ve věku 3–5 měsíců).

Klinické studie zaměřené na dlouhodobou ochranu starších dětí a dospělých vycházejí z proteinových vakcín s adjuvans a ze živých oslabených vakcín, případně vázaných na vektor. Reálně se počítá se zaváděním těchto očkovacích látek za 5–10 let.

Vzhledem k tomu, že v současnosti ve většině zemí chybí přesná epidemiologická a virologická data o cirkulaci původce těchto závažných infekcí, byl Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu nemocí vyhlášen surveillance program, do kterého se zapojí i Česká republika.

### Očkování rizikových pacientů

L. Petroušová

Klinika infekčního lékařství Ostrava, LF Ostravská univerzita, Česká republika

**Úvod:** Od roku 2018 je vakcinace proti pneumokokovému, meningokokovému, hemofilovému infekcím a chřipce hrazena rizikovým skupinám pacientů, jedná se o pacienty s asplenií a hyposplenismem, osoby po transplantaci hemopoetických buněk, osoby po prodělaném invazivním meningokokovém onemocnění (IMO) a invazivním pneumokokovém onemocnění (IPO) a dále osoby se závažným imunodeficitem. Od 1. 1. 2022 je možné zahájit vakcinaci i před plánovanou splenektomií.

Pro prevenci invazivních pneumokokových onemocnění je v současnosti s výhodou využít 20valentní konjugovanou vakcínu, která však doposud nemá schválenou úhradu. Plně hrazenou vakcínu je 23valentní polysacharidová vakcína. Další možnou variantou je kombinace 13valentní konjugované vakcíny za úhrady pacientem a za 8 týdnů přidat ještě 23valentní polysacharidovou vakcínu k rozšíření sérotypového pokrytí.

K prevenci meningokokových invazivních onemocnění jsou k dispozici vakcíny proti séroskupině B, které jsou aplikovány dle SPC dané vakcíny a tetravalentní vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W jsou aplikovány ve dvou dávkách v rozestupu 8 týdnů.

Vakcína Hiberix, určená k prevenci hemofilových infekcí, je podávána v 1 dávce, pro dospělé pacienty mimo SPC, využití je možné v rámci specifického léčebného postupu.

**Cíl:** Prezentace vlastních zkušeností s vakcinací rizikových skupin pacientů.

**Metody:** Pacienti očkováni na Klinice infekčního lékařství FN Ostrava v období 2018–8/2022.



**Výsledky:** V období od roku 2018 do srpna 2022 bylo očkováno celkem 85 pacientů po splenektomii, věkové složení pacientů bylo od 2 let do 85 let, 5 pacientů bylo očkováno před splenektomií, 41 pacientů bylo očkováno do 3 měsíců po operaci, 39 pacientů mělo delší odstup od splenektomie s maximem 50 let. V uvedeném období bylo očkováno 41 pacientů po transplantaci hemopoetických buněk, všichni nejméně půl roku po transplantaci. Jeden pacient po prodělaném IMO, 4 po prodělaném IPO, 8 pacientů v souvislosti s léčbou přípravkem Soliris. Očkování u všech pacientů proběhlo bez komplikací. Nebyla zaznamenána žádná průlomová infekce po očkování.

**Závěr:** Vakcinace rizikových skupin je žádoucí, je stále nutná edukace lékařů jiných odborností k provedení vakcinace nebo aspoň k nasměrování pacientů do center, kde jim bude očkování provedeno.

### Proč očkovat proti IMO? Má to smysl?

L. Siráková<sup>1</sup>, I. Hanovcová<sup>1</sup>, R. Kračmarová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové, Česká republika;

<sup>2</sup>Klinika infekčních nemocí FN a LF UK Hradec Králové, Česká republika

Invazivní meningokokové onemocnění (IMO) patří mezi velmi závažné, interhumánně přenosné infekční onemocnění. Původcem je *Neisseria meningitidis* (zkráceně meningokok), gramnegativní diplokok, opouzdřený, nesporulující, citlivý k vlivům vnějšího prostředí. Známé je 13 sérologických skupin meningokoků, invazivní formy onemocnění způsobují nejčastěji séro skupiny A, B, C, W, X a Y. Přenáší se kapénkami od manifestně nemocného jedince, ale i od asymptomatického nosiče. Nosičství (asymptomatická kolonizace horních cest dýchacích) dosahuje v ČR 10–15 %. Nosič sám není v riziku vzniku IMO, ale představuje potenciální riziko pro své okolí. Klinickou formou onemocnění (IMO) je meningokoková seps, meningokoková meningitida či jejich smíšená forma. I přes včasné zahájení léčby dosahuje smrti 8–15 % (v případě sepsy až 25 %) a k úmrtí může dojít za 24–48 hodin od objevení se prvních příznaků. Častý bývá perakutní průběh onemocnění s náhlým začátkem z pocitu plného zdraví. Incidence IMO je nejvyšší u dětí od narození do 11 měsíců věku a od jednoho do čtyř let, dále u adolescentů a mladých dospělých ve věku od 15–24 let. I v případě vyléčení hrozí trvalé následky, jakými jsou např. amputace, mentální retardace nebo hluchota. Anamnéza obtíží bývá zpravidla krátká, převládají febrilie, bolesti hlavy a schvácenost. U septické a smíšené formy onemocnění bývá patrný petechiální výsev. Vzhledem k rychlému nástupu nebývá úvodem elevace zánětlivých markerů, což může být někdy matoucí a může vést k oddálení diagnostiky i léčby. Diagnóza je ve většině případů klinická, doplněná následným vyšetřením krve a zejména likvoru (mikroskopie, kultivace, aglutinace a PCR). Při suspekci

na IMO je potřeba neprodleně převést pacienta na specializované lůžko a co nejdříve zahájit terapii (nejlépe už v přednemocničním prostředí). Lékem volby je cefalosporin 3. generace, při zjištěné dobré citlivosti lze stále použít vysoké dávky krystalického penicilinu G (G-PNC). Při alergii na betalaktamy pak makrolid, popř. záložní ATB chloramfenikol. Nejvýznamnější a neúčinnější ochranou proti vzniku IMO zůstává očkování a to zejména malých dětí a adolescentů. Vakcinování by měli být i cestovatelé a tzv. rizikové osoby. Novinkou od ledna 2022 je hrazené očkování proti onemocnění vyvolaném meningokokem séro skupiny B, bude-li očkování zahájeno první dávkou do dovršení 12. měsíce věku dítěte nebo v období od dovršeného 14. do dovršeného 15. roku věku adolescentů a očkování proti onemocnění vyvolaném séro skupinami A, C, W, Y pokud bude provedeno v období od jednoho do dvou let věku kojence a rovněž u adolescentů v období od 14 do 15 let věku. Tím se očekává nárůst proočkovanosti zejména v neohroženějších věkových skupinách a pokles rizika onemocnění v proočkované populaci.

**Kazuistiky:** předkládáme dvě kazuistiky IMO, pacientů hospitalizovaných na KIN FNHK v roce 2018 a 2019. První se týká 17leté dívky, bez výraznějších komorbidit, s krátkou anamnézou bolestí hlavy, zvracení a rychle nastupující poruchou vědomí. V likvorovém nálezu byly zmnožené elementy s převahou polymorfonukleárů, elevovaný protein i laktát, hypoglykorachie. Klinický stav odpovídal sepsi s meningitidou, na kůži byly patrné sufúze (dolní víčka, pravé rameno, levé lýtko). Kultivačně i metodou PCR byla v likvoru prokázána *Neisseria meningitidis* séro skupiny C, dívka byla léčena ceftriaxonem a kortikoidy. Hospitalizace byla komplikována rozvojem akalkulozní cholecystitidy a perikarditidou (nejspíše v důsledku meningokokémie) s nutností překlady na specializované kardiologické pracoviště. Druhá kazuistika se týká 6měsíčního děvčátka, které doposud nestonalo, s jednodenní vysokou horečkou a rychlým nástupem spavosti, vyklenutou velkou fontanelou. Při příjmu byly přítomny známky meningeálního dráždění a velmi nepatrné petechie na nártu a bérkách. Likvorový nálezu svědčil rovněž pro purulentní meningitidu, pleocytóza, hypoglykorachie, zvýšená hladina proteinu i laktátu. I v tomto případě byla prokázána *Neisseria meningitidis* séro skupiny C (kultivační a PCR vyšetření likvoru). Zaléčena byla úvodem ceftriaxonem a po zjištěné citlivosti vysokými dávkami G-PNC. I zde byla hospitalizace komplikována, a sice rozvojem pneumonického infiltrátu a lateralizovanými křečemi při opětovném vzestupu teplot. Obě dívky byly dispenzarizovány v neuroinfekční poradně KIN FNHK.

**Závěr:** IMO není sice onemocnění časté, je však život ohrožující a to zejména v nejmladších věkových kategoriích a u adolescentů. Je preventabilní očkováním. Snahou je zajistit co nejkomplexnější, nejdelší a nejčasnější ochranu očkovaných. S novinkami v úhradě očkování platnými od 1. 1. 2022 se ČR stává první evropskou zemí s hrazeným očkováním adolescentů.

## Očkujeme proti IMO a IPO – kde jsme a kam směřujeme

J. Smetana

*Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové, Česká republika*

Invazivní meningokoková onemocnění (IMO) a invazivní pneumokoková onemocnění (IPO) patří mezi významné bakteriální infekce preventabilní vakcinací. Jejich postavení v národním imunizačním programu je však odlišné, což je dáno jednak vývojem a dostupností vakcín a jednak i úhradou vakcinace očkovaným. V posledním období v obou oblastech došlo k významným změnám. Na trh přicházejí nové očkovací látky a mění se i úhrada očkovaní.

U IMO došlo od 1. 1. 2022 k úpravě úhrady vakcín u definovaných věkových skupin, u dětí a adolescentů. Aktuálně je hrazena vakcinace proti IMO způsobeným meningokokem skupiny B, je-li očkovaní zahájeno do dovršení 12 měsíce věku nebo od dovršení čtrnáctého do dovršení patnáctého roku věku, a skupin A, C, W a Y, je-li očkovaní provedeno jednou dávkou od dovršení prvního do dovršení druhého roku věku nebo od dovršení čtrnáctého do dovršení patnáctého roku věku. Hrazenou službou je i očkovaní provedené po uplynutí uvedených stanovených termínů, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu očkovaného. Nadále platí i úhrada očkovaní u osob s definovaným zdravotním rizikem. Částečná změna nastala u splenektomií, kdy došlo k rozšíření úhrady i na osoby s indikovanou splenektomií. Očkovaní provedené před plánovanou splenektomií má nepochybně lepší imunitní odezvu, než po provedení splenektomie. Všeobecně se pro dosažení co nejširší protekce doporučuje kombinované využití obou typů vakcín z důvodu pokrytí širšího spektra meningokoků.

V případě IPO je na místě zmínit zejména rozšiřování spektra dostupných vakcín u dospělých osob. Na trh přicházejí 15 a 20 valentní pneumokokové konjugované vakcíny (PCV), u kterých se dá předpokládat, že významně zasáhnou do odborných doporučení a reálné praxe, kdy mohou spektrum stávajících vakcín doplnit nebo je zcela nahradit. Výhodou těchto nových vakcín je nárůst sérotypového pokrytí vůči stávajícím vakcínám ve srovnání s polysacharidovou vakcínou PPSV23 (u PCV20 téměř vyrovnání), ale zejména vyšší imunogenita vůči polysacharidovým vakcínám. Je zde potenciál k významným změnám doporučených vakcinačních schémat, kdy je diskutováno o možném přechodu u sekvenčního schématu u osob starších 65 let nebo u osob s rizikovými faktory bez ohledu na věk a u institucionalizovaných osob z kombinace PCV13 + PPSV23 na kombinaci PCV15 + PPSV23, resp. na samostatné podávání pouze PCV20 bez nutnosti pokračovat v sekvenčním schématu. Toto jednorázové očkovaní jednou dávkou vakcíny by nepochybně vedlo k vyšší compliance očkovaných, ale i očkujících. Spolu s tím by se dal očekávat nárůst proočkovanosti.

## Infekční nemoci u uprchlíků: klinika a diagnostika

F. Stejskal

*Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK a FN Bulovka, Praha; Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN, Praha; Infekční oddělení, KN Liberec, Česká republika*

Největší migrační vlny se objevují v rámci válečných i občanských konfliktů a přináší zvýšené riziko šíření běžných, ale i závažných infekčních nemocí. V moderní historii České republiky proběhla řada migračních vln: v průběhu konfliktu v Bosně a Hercegovině (1992), v Kosovu (1999), během čechenské války (1999-2000), po ukončení války v Afghánistánu (2021) a po vypuknutí války na Ukrajině (únor 2022). Během Evropské uprchlické krize v důsledku války v Sýrii v letech 2015-16 přišlo do západní Evropy kolem 2 milionu uprchlíků. U migrantů z Afriky byly zaznamenány exotické infekce případy, epidemického návratného tyfu a kožní difterie. V posledních deseti letech, před válkou na Ukrajině, bylo v ČR každoročně evidováno kolem 1500 azylantů. Nejčastějšími chronickými infekcemi byly hepatitidy B, C, HIV, tuberkulóza, kapavka, syfilis a svrab.

K ukrajinským uprchlíkům se přistupuje jako k českým pacientům a vyšetřují se především ti se zdravotními potížemi. Převažují běžná respirační a střevní onemocnění, pouze vzácně jsou zachyceny hepatitidy B, C nebo HIV. U nich je důležitá včasná dispenzarizace a zajištění léčby. S trváním válečných operací, chladným zimním počasím může k šíření některých závažných infekcí dojít. Není však pravděpodobné, že by byly importovány na naše území.

Poslední měsíce ukázaly, že mohou být importovány a šířit se ve vyspělých zemích i dříve eradikované a vakcinací preventabilní, infekce. V červnu 2022 byl v odpadních vodách v Londýně opakovaně detekován vakcinační virus poliomyelitidy typu 2 (VDPV2). V červenci 2022 byl zachycen případ akutní chabé parézy způsobený VDPD2 u neočkované osoby v okrese Rockland ve státě New York v USA. V obou případech byly polioviry geneticky příbuzné izolátům detekovaným v odpadních vodách v Izraeli. V ČR, Rakousku a Švýcarsku se v roce 2022 objevily případy respirační i kožní formy difterie, většinou u uprchlíků z Afghánistánu. Přetrvává i riziko importu a šíření spalniček.

Při zvažování významu importu jednotlivých infekčních chorob je důležitá správná stratifikace zdravotních rizik. Nejdůležitější je stratifikace epidemiologická, odlišit rizika více a méně závažná, sledovat, z jakých oblastí uprchlíci přicházejí. Důležitá je i stratifikace časová, jak dlouho potíže trvají a kdy rizikovou oblast opustili. Rozdílná jsou rizika v dětské a dospělé populaci. Velmi užitečné, ale někdy nedostupné jsou informace o absolvovaném očkovaní, typu vakcín a počtu dávek. Současná situace klade vysoké nároky na praktické lékaře i ambulantní specialisty, kteří o uprchlíky pečují nebo v místech azylových zařízení pracují. V přednášce budou uvedeny algoritmy, která doporučí postup a vyšetření u migrantů s respiračními, průjmovými, horečnatými a kožními onemocněními či se žloutenkou.

## Očkování proti opičím neštovicím

M. Trojánek,<sup>1</sup> D. Dražan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol; <sup>2</sup>DD ordinace, s.r.o.

Virus opičích neštovic patří do stejné skupiny virů jako např. viry pravých a kravských neštovice a virus vaccinia. Edward Jenner, který úspěšně naočkoval virem kravských neštovic proti neštovicím pravým, je považován za vynálezce očkování. Díky vakcinaci se právě neštovice podařilo eradikovat a oficiálně to bylo potvrzeno Světovou zdravotnickou organizací v roce 1980. Virus opičích neštovic byl objeven v roce 1958 na laboratorních opičích v Dánsku. První lidský případ byl zaznamenan v roce 1970 v Zaire (dnešní Demokratická republika Kongo). Mimo Afriku, do USA, byl poprvé importován v roce 2003. Virus opičích neštovic je v porovnání s virem variola významně méně infekční i méně virulentní. V 80. letech 20. století, tedy v době již po eradikaci varioly a ukončení vakcinačního programu bylo zjištěno, že lidé očkováni proti variole mají nižší riziko získání opičích neštovic. Přibývání případů a malých epidemií pravděpodobně souviselo s postupnou ztrátou kolektivní imunity po ukončení vakcinačního programu. Globálně se virus opičích neštovic začal šířit na jaře tohoto roku a na konci července Světová zdravotnická organizace prohlásila opičí neštovice za "hrozbu pro veřejné zdraví mezinárodního významu" (PHEIC). V současné době je v České republice v omezeném množství dostupná očkovací látka MVA-BN (Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic), která byla v letošním roce na základě datech o imunogenitě schválena k prevenci opičích neštovic. Vakcínu je možné využít buď k preexpozici profylaxi u rizikových skupin nebo pro postexpozici profylaxi. Pro nízkou dostupnost bylo schváleno alternativní dávkovací schéma pro intradermální aplikaci. Vakcína nemá žádnou specifickou kontraindikaci ani známé specifické nežádoucí účinky. Je možné jí aplikovat současně s kteroukoli jinou očkovací látkou. Pro teoretické riziko myokarditidy jako nežádoucího účinku nemusí být vhodné aplikaci plánovat se současnou aplikací očkování proti nemoci covid-19. Některé otázky kolem očkování proti opičím neštovicím zatím nejsou vyjasněny.

## Hodnotenie vedľajších príhod po očkovaní

I. Urbančíková,<sup>1</sup> M. Jeseňák<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre očkovanie detí s komplikáciami po očkovaní a kontraindikáciami očkovania, Detská fakultná nemocnica Košice, Ústav epidemiológie UPJŠ LF Košice, Slovenská republika; <sup>2</sup>Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta UK v Martine, Univerzitná nemocnica Martin, Slovenská republika

Vedľajšie príhody po očkovaní sa vyskytujú pomerne zriedkavo v porovnaní s celkovým počtom podaných dávok

všetkých vakcín na celom svete. Vedľajším príhodám sa však venuje významná pozornosť z pohľadu hodnotenia bezpečnosti aplikácie konkrétnej vakcíny.

Najčastejšie sa v praxi vyskytujú očakávané vedľajšie príhody, ktoré môžu vzniknúť v časovej alebo príčinnej súvislosti s podaním ktorejkoľvek vakcíny. Vedľajšie príhody sa rozdeľujú do dvoch základných skupín: *skutočné príhody*, ktoré vznikli priamo z dôvodu podania konkrétnej vakcíny, zvyčajne ako dôsledok imunizácie a *sprievodné príhody*, ktoré sa môžu vyskytnúť po očkovaní, ale priamo príčinne nesúvisia s podaním vakcíny ani imunizáciou. V praxi, nie všetky hlásené príhody počas a po očkovaní spĺňajú diagnostické kritériá pre klasifikáciu vedľajších účinkov vakcín.

V súčasnosti sa pri posudzovaní vedľajších príhod využívajú štandardné definície prípadov, ktoré stanovujú klinické symptómy, laboratórne, zobrazovacie a patologické nálezy a postupy na zber údajov, analýzu a ich prezentáciu. Podľa uvedených kritérií sa vedľajšie príhody rozdeľujú do troch kategórií: definitívny potvrdený prípad, pravdepodobný prípad a možný prípad. Z pohľadu klinického prejavu sa vedľajšie príhody delia na *lokálne* a *celkové*. Samostatnú kategóriu predstavujú *alergické reakcie*.

Očakávané vedľajšie príhody a frekvencia ich výskytu sú uvedené v sumárnych charakteristikách produktov (SPC) vakcín. Frekvencia výskytu je hodnotená percentom výskytu vedľajších príhod u očkovaných osôb nasledovne: veľmi časté reakcie (> 10 %), časté (1–10 %), menej časté (0,1–1 %), zriedkavé (0,01–0,1 %) a veľmi zriedkavé (< 0,01%). Z individuálneho pohľadu sa hodnotí u očkovanej osoby intenzita vedľajšej príhody.

Väčšina očakávaných vedľajších príhod po očkovaní je prechodného charakteru, bez dlhodobých klinických následkov alebo komplikácií. Závažná vedľajšia príhoda po očkovaní však môže predstavovať u očkovanej osoby, ale aj u očkujúceho zdravotného personálu dôvod na obavy z ďalšieho očkovania. Z nasledovného dôvodu je potrebné poznať základné pravidlá manažmentu vedľajších príhod po očkovaní, ako aj správne kontraindikácie očkovania.

## Literatúra:

1. Bonhoeffer J., Kohl K., Chen R. a kol. The Brighton Collaboration: addressing the need for standardized case definitions of adverse events following immunization (AEFI), *Vaccine*, 21 (3-4), 2002, s. 298–302.
2. Galiza E.P., Heath P.T. Adverse events following immunisation – fact and fiction. *Pediatrics and Child Health*, 18:11, 2008, s. 508–512.
3. Stratton K., Ford A., Rusch E., Clayton E.W., eds. Institute of Medicine (IOM). Adverse Effects of Vaccines. Evidence and Causality. 2012, dostupné na internete: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13164](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164).
4. Urbančíková I., Prokopová E., Špániková M. Vedľajšie príhody po očkovaní – hodnotenie a manažment v pediatrickej praxi. In: Jeseňák M., Urbančíková I. a kol. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá Fronta a.s., 2019, 2.vydanie, s. 29–38.

### Pandemie COVID-19, spory o vakcinaci a konspirační peklo jako důsledek falešných kauzálních atribucí

M. Vašečka

Bratislava Policy Institute, Bratislava, Slovensko

Příspěvek se zaměřuje na příčiny exploze konspiračních tezí týkajících se pandemie COVID-19 a zasazuje je do kontextu paradigmálních změn, ke kterým dochází ve

společnosti pozdní moderny. Autor analyzuje výzkumy veřejného mínění, které mapují vývoj názorů na původ a řešení pandemie COVID-19 a na problém vakcinace samotné. Analýza, nabízející sociologická, sociálně-psychologická i psychologická vysvětlení, se opírá o koncepty sociálních reprezentací, kauzálních atribucí, ďábelské kauzality i filtrovací bubliny. Příspěvek tak analyzuje procesy, v rámci kterých se pandemie COVID-19 stala rozhodujícím momentem polarizace a fragmentarizace současné post-společnosti.

## POSTERY

### Séroprevalence klíšťové encefalitidy v dospělé populaci České republiky

I. Hanovcová<sup>1</sup>, M. Malíková<sup>1</sup>, R. Chlíbač<sup>1</sup>, J. Smetana<sup>1</sup>, L. Širáková<sup>1</sup>, P. Polcarová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové, Česká republika; <sup>2</sup>Sekce vojenského zdravotnictví Ministerstva obrany, Hradec Králové, Česká republika

**Cíle:** Česká republika patří dlouhodobě k zemím s nejvyšší incidencí virové klíšťové encefalitidy (TBE) v Evropě. V letech 2000-2010 patřila k nejvíce postiženým zemím Evropy a od roku 2015 dochází v ČR ke kontinuálnímu nárůstu incidence TBE. Cílem séroprevalenční studie bylo stanovení IgG protilátek proti viru klíšťové encefalitidy (TBEV) u dospělých osob ze tří oblastí ČR.

**Metody:** Hladiny protilátek IgG proti TBEV byly stanoveny metodou ELISA. Od 3 tisíc účastníků studie byly formou dotazníkového šetření získány kromě základních demografických dat i údaje o frekvenci jejich pobytu v přírodě, expozici kousnutí klíštětem, prodělání klíšťové encefalitidy a očkování proti TBEV.

**Výsledky:** Dle údajů z dotazníků respondentů byla průměrná proočkovanost ve sledované skupině v roce 2015 27,67 %, nejvyšší v regionu s dlouhodobě nejvyšší incidencí TBE v Českých Budějovicích – 51,83 %, v regionu Brno 34,02 % a v regionu Hradec Králové 19,96 %. Průměrná zjištěná séropozitivita v celém souboru byla 27,74 %, nejvyšší ve věkové skupině 18–29letých (35,3 %) a klesala s přibývajícím věkem až do věkové kategorie 50–59 let (22,7 %), ve starších věkových skupinách pak zůstávala na stejné úrovni. Anti-TBEV protilátky byly nalezeny u 88,2 % očkovaných osob a u 4,4 % neočkovaných jedinců. Hladiny protilátek se u očkovaných a neočkovaných osob statisticky významně lišily a jejich koncentrace se snižovala u obou skupin s věkem. Mezi muži a ženami nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly. Ve skupině osob udávajících aplikaci poslední dávky vakcíny proti TBE před 15 až 20 lety byly nalezeny protilátky ještě u 73,7 % osob s průměrnou koncentrací 1 184 VIEU/ml.

**Závěr:** Proočkovanost proti TBE v ČR je na velmi nízké úrovni, v průměru dosahuje necelých 30 %, a značně se liší v jednotlivých regionech. Více jak 50% proočkovanost byla

zjištěna jen v regionu s dlouhodobě nejvyšší incidencí TBE. Je známo, že klíšťata infikovaná virem TBE se v posledních letech objevují i v oblastech, kde se dříve nevyskytovala. Zvyšující se incidence onemocnění TBE v ČR jasně ukazuje, že protekce obyvatelstva je nedostatečná.

Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – Dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

### Pohled vojáků Armády České republiky na očkování proti covidu-19

K. Lesňáková<sup>1,2</sup>, M. Malíková<sup>1</sup>, R. Chlíbač<sup>1</sup>, P. Polcarová<sup>2</sup>, J. Smetana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové, Česká republika; <sup>2</sup>Sekce vojenského zdravotnictví Ministerstva obrany, Hradec Králové, Česká republika

Prevence ve formě očkování proti covidu-19 zásadně změnila průběh a pomohla snížit dopady pandemie. Názory na toto očkování jsou však různé zejména napříč laickou veřejností. Cílem prezentovaného dotazníkového šetření bylo zjistit pohledy vojáků z povolání k očkování proti covidu-19 a analyzovat důvody vedoucí k odmítání tohoto očkování. Dotazníkové šetření probíhalo v rezortu Ministerstva obrany ČR ve dvou etapách v roce 2021. Dotazníky byly odeslány cestou štábního informačního systému na vojenské útvary a zařízení, kde odpovědné osoby zodpovídaly za jejich vyplnění a distribuci vojákům z povolání. Všichni dotazovaní byli starší 18 let s různým stupněm dosaženého vzdělání. Březnová etapa šetření se zabývala potenciálním zájmem o očkování proti covidu-19. Zářijová etapa se zaměřila na zájem o posilující dávku u již plně očkovaných osob. V rámci obou etap jsme se neočkovaných osob dotazovali na nejčastější důvody vedoucí k tomuto rozhodnutí. První etapy dotazníkového šetření se účastnilo 23 886 vojáků z povolání a celkem 62 % z nich projevilo zájem o očkování proti covidu-19. Osoby odmítající toto očkování v březnu 2021 uvedly v 36 % obavy z bezpečnosti vakcín, v 27 % nedůvěru v dostatečnou účinnost očkování,

v 25 % spoléhaly na prodělání nemoci a v 12 % měly negativní postoj vůči očkování obecně. Dotazníkového šetření v září se účastnilo 23 245 vojáků z povolání a 79 % z nich již bylo plně naočkováno. Neočkované osoby v září 2021 uvedly v 31 % obavy z bezpečnosti vakcín, v 27 % nedůvěru v dostatečnou účinnost očkování, v 27 % spoléhaly na prodělání nemoci a v 15 % měly negativní postoj vůči očkování obecně. Zájem o posilující dávku mělo v září 61 % všech dotazovaných vojáků z povolání s dokončeným základním očkováním proti covidu-19. Z výsledků vyplynulo, že ve sledovaném období bylo u vojáků z povolání dosaženo vysoké míry proočkování proti onemocnění covid-19. Zájem o posilující dávku byl u většiny plně očkových vojáků z povolání. Nejčastějšími příčinami odmítání očkování byly obavy z bezpečnosti a nedůvěra v účinnosti vakcín.

### Nosičství *Neisseria meningitidis* u nastupujících mladých vojenských profesionálů v období pandemie onemocnění COVID-19

*L. Siráková, I. Hanovcová, M. Malíková, J. Smetana, R. Chlábek*  
Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

**Cíl práce:** Invazivní meningokoková onemocnění (IMO) představují stále jednu z velkých hrozeb nejen pro nejmladší věkovou kategorii dětí, ale i pro adolescenty a mladé dospělé. Vyšší počet meningokokových onemocnění je zaznamenáván i u specifických rizikových skupin, např. u studentů středních a vysokých škol a příslušníků armády. K nákaze dochází po úzkém kontaktu s klinicky nemocným jedincem, nejčastěji však s asymptomatickým nosičem. Cílem naší studie bylo zjistit výskyt nosičství *N. meningitidis* u mladých osob nově nastupujících do Armády České republiky (AČR).

**Materiál a metodika:** V průběhu srpna 2021 byly osoby nově nastupující ke službě v AČR požádány k účasti v prezentované studii schválené etickou komisí. Účastníkům studie byly provedeny výtěry z nazofaryngu a z orofaryngu. Současně bylo u každého z nich realizováno dotazníkové šetření a podepsán informovaný souhlas. Získané biologické vzorky byly v den odběru kultivačně zpracovány. U většiny účastníků studie byly výtěry zopakovány po 2–3 měsících.

**Výsledky:** Do naší studie bylo zahrnuto celkem 252 nově nastupujících mladých vojenských profesionálů, 201 mužů a 51 žen. Nosičství *N. meningitidis* bylo prokázáno u 13 osob, což činí 5,2 % ze všech testovaných, s převahou pozitivních nálezů v letním období. Nosiči byli pouze muži, u žen nebyl meningokok zachycen. U nosičů převažoval meningokok skupiny B nad netypovatelnými (NG) kmeny. Nebyly prokázány meningokoky skupiny A, C, W, X ani Y. Úspěšnost izolace meningokoků byla výrazně lepší při výtěru provedeném z orofaryngu oproti výtěrům z nazofaryngu. Pouze v pěti případech ze 17 pozitivních výtěrů šlo o současný záchyt meningokoků z orofaryngu i z nazofaryngu, samostatná izolace z nazofaryngu nebyla prokázána.

**Závěr:** Nižší procento nosičství meningokoků u mladých vojenských profesionálů ve sledovaném období roku 2021 v ČR ve srovnání s podobnými studii vojenských kolektivů v jiných zemích lze přičíst aktuální epidemické situaci, kdy přijatá opatření v souvislosti se snahou zabránit šíření onemocnění COVID-19 měla za následek ztrátu sezónnosti respiračních nákaz a rovněž jejich podstatně nižší výskyt s čímž koreluje i snížení nosičství oproti obvyklé úrovni ve sledované věkové kategorii.

**Klíčová slova:** nosičství, meningokok, *N. meningitidis*, invazivní meningokoková onemocnění, vojenský kolektiv

*Tato práce vznikla za finanční podpory Ministerstva obrany České republiky – Specifického výzkumu č. SV/FVZ 202106 Fakulty vojenského zdravotnictví a Dlouhodobého záměru rozvoje organizace Zdravotnická problematika zbraní hromadného ničení Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.*

*Přijato v podobě článku k tisku do časopisu Epidemiologie Mikrobiologie Imunologie.*

### Ambulantní poskytovatelé zdravotnej starostlivosti a postoje k očkovaniu proti ochoreniu COVID-19

*R. Ulbrichtová, V. Švihrová, J. Zibolenová, H. Hudečková*  
Ústav verejného zdravotníctva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

**Ciel:** Hlavným cieľom práce bolo zistiť a analyzovať názory a postoje k očkovaniu proti ochoreniu COVID-19 u poskytovateľoch ambulantnej zdravotnej starostlivosti v Žilinskom kraji.

**Metódy:** Prierezová štúdia bola realizovaná v priebehu mesiaca september 2021. Do súboru bolo celkovo zapojených 1905 poskytovateľov ambulantnej zdravotnej starostlivosti. Prostredníctvom emailových adries bol distribuovaný anonymný online dotazník. Distribúcia dotazníkov prebiehala pod záštitou Žilinského samosprávneho kraja.

**Výsledky:** Návratnosť dotazníka predstavovala 27,9 % (532 pracovníkov), z toho 417 lekárov, 88 iných zdravotníckych pracovníkov a 27 nezdravotníckych pracovníkov. Súbor tvorilo 390 (73,3 %) žien a 142 (26,7 %) mužov. Zaočkovanosť v sledovanom súbore predstavovala 92,6 %. Priemerný vek bol  $51,8 \pm 12,6$  rokov s priemernou dĺžkou pracovnej expozície  $21,8 \pm 13,5$  rokov. Strach z ochorenia COVID-19 vykazovali vo väčšej miere zaočkovaní respondenti v porovnaní s neočkovanými ( $6,1 \pm 2,8$  vs.  $4,1 \pm 2,9$ ;  $p = 0,001$ ). Medzi najčastejšie motívy k očkovaniu patrili snaha chrániť rodinu a snaha zabrániť nákaze pri výkone povolania. Ako najčastejšie uvádzané dôvody odmietania očkovania boli obavy z bezpečnosti vakcín a nedôvera v účinnosť vakcín.

**Záver:** Zdravotníci zohrávajú významnú úlohu pri ovplyvňovaní rozhodnutí o očkovaní a môžu byť nápomocní pri presadzovaní očkovania u širokej verejnosti. Naše výsledky potvrdili, že lekári majú vyššiu zaočkovanosť a nižšiu váhavosť dať sa zaočkovať ako nelekári.

### Literatúra:

1. Štěpánek, L., Janošíková, M., Nakládalová, M., Štěpánek, L., Boríková, A., Vildová, H. Motivation to COVID-19 Vaccination and Reasons for Hesitancy in Employees of a Czech Tertiary Care Hospital: A Cross-Sectional Survey. *Vaccines* 2021, 9, 863. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080863>
2. Ulbrichtová, R., Švihrová, V., Tatarková, M., Hudečková, H., Švihra, J. Acceptance of COVID-19 Vaccination among Healthcare and Non-Healthcare Workers of Hospitals and Outpatient Clinics in the Northern Region of Slovakia. *International journal of environmental research and public health*, 2021, 18(23), 12695. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312695>

**Podpora projektu:** *Táto práca vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Nové možnosti manažmentu závažných ochorení v liečebno-preventívnej starostlivosti s ohľadom na bezpečnosť zdravotníckych profesionálov, kód ITMS: 313011AUA5, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.*

### Sérotypy vyvolávajúce invazívny versus neinvazívny pneumokokový ochorenie u detí pod 5 rokov v rokoch 2014–2021, údaje Národnej referenčnej laboratória pre streptokokové nákazy

S. Vohrnová, J. Kozáková

Národná referenčná laboratór pro streptokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika

**Úvod:** Cílem práce je srovnat sérotypy *Streptococcus pneumoniae* způsobující invazivní pneumokokové onemocnění (IPO) se sérotypy vyvolávající neinvazivní pneumokokové onemocnění (non-IPO) u dětí do 5 let věku.

**Metoda:** V České republice je zaveden surveillance program k monitorování výskytu IPO. Surveillance non-IPO není zavedena. V letech 2014 až 2021 bylo do Národní referenční laboratoria pro streptokokové nákazy (NRL/STR) doručeno celkem 399 izolátů *S. pneumoniae*, které vyvolaly infekční onemocnění u dětí do 5 let věku. Ve 156 případech se jednalo o IPO (pneumonie se sepsí, sepse, meningitida), v 243 případech o non-IPO (převážně infekční onemocnění horních cest dýchací a akutní otitis media).

**Výsledky:** V letech 2014 až 2021 bylo invazivní pneumokokové onemocnění u dětí do 5 let věku nejčastěji způsobeno sérotypem 3 (22,4 % všech případů IPO), druhý nejčastější byl sérotyp 19A (14,7 %), třetí nejčastější sérotyp byl 10A (4,5 %), následovaly sérotypy 6B, 14 a 35F (3,2 % každý) a sérotypy 8, 22F a 23B (2,6 % každý), ostatní sérotypy se vyskytovaly v méně než 2% případů IPO.

U neinvazivních pneumokokových onemocnění u dětí do 5 let byl nejčastěji identifikován sérotyp 19A (23,5 % všech případů non-IPO), následován sérotypem 3 (22,6 %),

třetí nejčastější byl sérotyp 19F (6,2 %), následovaly sérotypy 10A (4,5 %), 15C a 23B (4,1 % každý), 15A (3,3 %), ostatní sérotypy se vyskytovaly v méně než 3 % případů.

**Závěr:** V letech 2014 až 2021 bylo do NRL/STR doručeno 399 izolátů vyvolávajících pneumokokové onemocnění u dětí do 5 let věku. Nejčastější sérotypy vyvolávající jak invazivní tak neinvazivní pneumokokové onemocnění byly 3 (22,4 % případů IPO, 22,6 % non-IPO) a 19A (14,7 % případů IPO, 23,55 % non-IPO).

Celkem 12,8 % případů všech IPO a 11,9 % případů non-IPO bylo vyvoláno sérotypy, které jsou obsaženy v 10-valentní pneumokokové vakcíně, a 51,3 % všech případů IPO a 59,3 % případů non-IPO bylo způsobeno sérotypy, které jsou obsaženy v 13-valentní pneumokokové vakcíně.

### *Corynebacterium ulcerans* jako původce difterie

J. Zavadilová, J. Šimlová, K. Tomanová

NRL pro pertusi a difterii, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika

**Cíle:** Do Národní referenční laboratoria (NRL) pro pertusi a difterii byl 20.4. 2022 doručena izolát *Corynebacterium ulcerans* od imunosuprimované pacientky k ověření identifikace a stanovení produkce difterického toxinu. Kmen byl izolován z výtěru z nosohltanu. V průběhu epidemiologického šetření Krajské hygienické stanice kraje Vysočina bylo vyšetřeno i domácí zvíře (pes), které rodina pacientky chová a u kterého bylo podezření, že je zdroj infekce. 13.5. 2022 byl v NRL přijat výtěr z nosu a tlamy psa.

**Metody:** Materiál byl nasazen na kultivaci na krevní agar (KA) a Claubergův teluritový agar. Suspektní kolonie z Claubergova teluritového agaru byly dále izolovány na KA. Identifikace bakteriální kultury byla provedena hmotnostní spektrofotometrií přístrojem MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight). Druhá identifikace byla potvrzena biochemickým testem API Coryne. Metodou real-time PCR byl detekován *tox* gen. Izolát byl pomnožen 48 h v BHI (Brain-Heart-Infusion) bujónu, aby byl připraven na fenotypový test toxicity. Průkaz produkce difterického toxinu byl proveden metabolicko-inhibičním kolorimetrickým testem na tkáňových kulturách. U všech 3 izolátů *C. ulcerans* byla provedena Multilokusová sekvenční typizace (MLST) pro zjištění genotypu vzorků.

**Výsledky:** U imunosuprimované pacientky byla potvrzena identifikace *Corynebacterium ulcerans* a byla potvrzena produkce difterického toxinu. Jako zdroj infekce byl potvrzen pes, kterého rodina chová. Ve výtěru z nosu i tlamy psa byl nalezen *C. ulcerans* s produkcí difterického toxinu. Izoláty od pacientky a od psa byly geneticky shodné, sekvenčního typu ST-331. Tento sekvenční typ je u izolátů *C. ulcerans* v České republice převažující.

**Závěr:** Jedná se o první záchyt toxigenního korynebakteria v ČR po 27 letech.

## Identifikácia kohort, ktoré prirodzene prekonalí osýpky prostredníctvom dvoch metód – séroprevalenčný a epidemiologický prístup

J. Zibolenová, H. Hudečková, E. Malobická, R. Ulbrichtová  
Ústav verejného zdravotníctva, Jesseniova lekárska fakulta  
v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská  
republika

**Úvod:** Predpokladá sa, že trvanie imunity v prípade očkovania proti osýpkam je dlhodobé. Aj keď sa v súčasnosti považuje podanie dvoch dávok vakcíny za dostatočné na ochranu pred ochorením, do budúcnosti nie je možné vylúčiť diskusiu o potrebe tretej dávky. Preto je potrebné identifikovať imunitné diery/cieľové skupiny v dospelých populácii, u ktorých by bolo opodstatnené uvažovať o preočkovaní.

**Ciel:** Cieľom práce je identifikovať kohorty z rozsahu ročníkov narodenia 1955–1985, ktoré veľmi pravdepodobne ochorenie prekonalí, kohorty, ktoré s veľmi veľkou pravdepodobnosťou boli len očkované a do kontaktu s vírusom sa nedostali a zmiešané kohorty, v ktorých časť osôb ochorenie prekonalá a časť bola len očkovaná. V poslednej skupine kohort vyjadríme pravdepodobnosť prekonania ochorenia v závislosti od roku narodenia.

**Metódy:** Identifikáciu kohort sme urobili dvoma metódami: prostredníctvom analýzy hladín protilátok z dát z Imunologického prehľadu 2018 (IP 2018) na Slovensku a pomocou historických epidemiologických dát (EPIS). Na určenie podielu prekonaných v každom ročníku narodenia (kohorte) bola v oboch metódach použitá nelineárna regresia. Závislou premennou bol v prvom prípade logaritmus mediánu hladiny protilátok v danom ročníku narodenia, v druhom prípade podiel nahlásených prekonaných

do veku 25 rokov. Nezávislou premennou bol v oboch prípadoch ročník narodenia. Funkcia bola zvolená v tvare logistickej krivky.

**Výsledky:** Po aproximácii mediánov logistickou krivkou zisťujeme, že zlom v hladine protilátok nastáva približne v kohortách narodených okolo roku 1966, následne nastáva prudký pokles mediánovej hodnoty hladiny protilátok, k ustáleniu dochádza približne od kohorty 1975. Po transformácii epidemiologických dát na kohorty zisťujeme, že odhad podielu prekonaných prostredníctvom historických epidemiologických dát je veľmi podobný s prvou metódou.

**Záver:** Aj keď seroprevalencia nedáva kompletný obraz o vnímavosti voči ochoreniu, poskytuje veľmi dôležité informácie o tom, kde potenciálne hľadať imunitné diery. Indikátorom prekonania nie je séropozitivita ako taká, ale práve kvantitatívna výška hladiny protilátok. Tento netradičný prístup prináša so sebou výhodu, že pri rozhodovaní sa, či danú kohortu označiť ako rizikovú alebo nie, berie do úvahy nielen informáciu o prítomnosti/neprítomnosti protilátok ale aj o ich mediánovej hladine v kohorte. Preto dokáže táto metóda spolu v kombinácii s historickými epidemiologickými dátami spraviť toto rozhodovanie presnejším. Je prekvapujúce, že aj keď sú oboje metódy úplne od seba nezávislé, dávajú veľmi podobné výsledky.

### Literatúra:

1. Úrad verejného zdravotníctva SR: Imunologický prehľad v Slovenskej republike v roku 2018 (séroprevalenčná štúdia). Záverečná správa. [Online] Available at: [http://www.uvzsr.sk/docs/info/ip/IP2018\\_Zaverecna\\_sprava.pdf](http://www.uvzsr.sk/docs/info/ip/IP2018_Zaverecna_sprava.pdf)
2. Zibolenová J, et. al: Estimation of the Population Susceptibility Against Measles in Slovakia. *Cent Eur J Public Health*. 2017;25(1):46–54. doi:10.21101/cejph.a4914

Abstrakty jsou uvedeny v původní podobě.

# Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP k očkování proti onemocnění covid-19

8. listopadu 2022

Vakcinologie 2022;16(3):155–160

Toto doporučení nahrazuje a doplňuje všechna předchozí doporučení týkající se očkování nebo přeočkování proti onemocnění covid-19 vydaná Českou vakcinologickou společností ČLS JEP před datem 7. listopadu 2022.

V současné době je Evropskou komisí a Evropskou lékovou agenturou schváleno nebo podmíněně schváleno šest očkovacích látek proti nemoci covid-19:

1. mRNA očkovací látka Comirnaty společností Pfizer-BioNTech (standardní registrace),
2. mRNA očkovací látka Spikevax společnosti Moderna (standardní registrace),
3. vektorová očkovací látka Vaxzevria společnosti AstraZeneca (standardní registrace),
4. vektorová očkovací látka Jcovden společnosti Janssen (podmíněná registrace),
5. proteinová subjednotková očkovací látka Nuvaxovid společnosti Novavax (podmíněná registrace),
6. inaktivovaná adjuvantní očkovací látka COVID-19 Vaccine společnosti Valneva (podmíněná registrace).

K datu tohoto doporučení nejsou očkovací látky Vaxzevria a COVID-19 Vaccine (Valneva) v České republice distribuovány.

## 1. Doporučení k očkování v jednotlivých skupinách obyvatel, v rizikových skupinách a kontraindikace

Doporučujeme očkování všem osobám, pro které je očkovací látka schválena Evropskou komisí a Evropskou lékovou agenturou a které nemají žádnou kontraindikaci.

Z důvodů dat o účinnosti, bezpečnosti a dostupnosti dat jsou preferovány mRNA vakcíny jak pro základní očkování (primovakcinaci), tak pro přeočkování.

## Věk

mRNA očkovací látka Comirnaty je podmíněně schválena pro děti ve věku 6 měsíců až 4 roky v dávce 3 mcg, standardně schválena pro děti ve věku 5–11 let v dávce 10 mcg a pro děti od 12 let a dospělé v dávce 30 mcg.

mRNA očkovací látka Spikevax je podmíněně schválena pro děti ve věku 6 měsíců až 5 let v dávce 25 mcg, standardně schválena pro děti ve věku 6–11 let v dávce 50 mcg a pro děti od 12 let a dospělé v dávce 100 mcg.

Vektorové očkovací látky Vaxzevria a Jcovden jsou podmíněně schváleny pro dospělé od 18 let věku.

Proteinová očkovací látka Nuvaxovid je podmíněně schválena pro děti od 12 let a dospělé.

Inaktivovaná adjuvantní očkovací látka COVID-19 Vaccine od společnosti Valneva je podmíněně schválena pro dospělé ve věku 18–50 let.

## Osoby, které prodělaly onemocnění covid-19

Vakcinace se doporučuje všem osobám, včetně těch, které onemocnění prodělaly. Doba postinfekční protektivní imunity po prodělaném onemocnění covid-19 není známa a tato imunita není navozena u všech osob po prodělané infekci. Postinfekční imunita po prodělaném onemocnění vyvolaném původní variantou SARS-CoV-2, variantou předcházející variantám omikron, včetně subvarianty omikronu BA.1, nemusí být dostatečná v případě aktuálně dominujících subvariant omikronu BA.5 a BA.4, které cirkulují v populaci. Vakcinace snižuje riziko reinfekce a závažných průběhů. Ve studiích byla prokázána bezpečnost očkování pro osoby po prodělaném onemocnění. Očkování je možné zahájit kdykoli po vymizení příznaků akutní infekce a ukončení izolace. Zahájení vakcinace i podání kterékoli dávky u imunokompetentních

osob s nízkým rizikem závažného průběhu doporučujeme odložit o 3–6 měsíců po onemocnění.

K očkování osob, dětí nebo dospělých, které prodělaly multisystémové zánětlivé onemocnění, není k dispozici dostatek dat. U těchto osob se doporučuje odložení vakcinace nejméně 90 dní od prodělaného onemocnění, do kompletního uzdravení a očkovat na základě pečlivého zvážení individuálního rizika infekce a jejích komplikací. K faktorům, kterými může být toto rozhodnutí ovlivněno, patří věk, zdravotní a imunitní stav pacienta a rozsah komunitního šíření SARS-CoV-2 v populaci. V případě rozvoje multisystémového zánětlivého onemocnění u osob, které již dříve byly očkovány, se podání další dávky nedoporučuje.

Očkování je možné provést bez ohledu na předchozí aplikaci monoklonálních protilátek nebo rekonvalescentní plazmy.

## Osoby s komorbiditami

Některá chronická onemocnění zvyšují riziko závažného průběhu nemoci covid-19 a úmrtí. Ve studiích byla prokázána bezpečnost i účinnost vakcín pro osoby s chronickými onemocněními, která je srovnatelná s bezpečností a účinností pro zdravé osoby. Vakcinace se osobám s chronickými onemocněními doporučuje.

## Osoby, které prodělaly myokarditidu nebo perikarditidu

Po očkování mRNA vakcínami proti nemoci covid-19 dochází vzácně k myokarditidám a perikarditidám. Tyto případy probíhají v převážné většině případů mírně a jsou častější u mladších osob mužského pohlaví a po druhých dávkách mRNA vakcíny. Případy myokarditidy byly hlášeny také po očkovací látce Nuvaxovid.





Osoby, které v minulosti prodělaly myokarditidu nebo perikarditidu, bez souvislosti s očkováním proti nemoci covid-19, mohou být očkovány kteroukoli vakcínou proti covidu-19.

Osobám, které prodělaly myokarditidu nebo perikarditidu po podání kterékoli dávky vakcíny, se podání další dávky nedoporučuje. Výjimečně je možné následující dávku očkovací látky aplikovat po zvážení individuálního rizika nemoci covid-19 pro očkovanou osobu.

#### *Imunokompromitované osoby*

Doporučujeme očkování všem imunokompromitovaným osobám, včetně osob s onkologickými onemocněními a osob s imunosupresivní terapií. Tyto osoby mají zvýšené riziko komplikovaného průběhu nemoci covid-19 včetně zvýšeného rizika úmrtí, a i když u nich může být účinnost vakcinace snižena, její předpokládaný prospěch převyšuje její možná rizika.

Pokud to zdravotní stav pacienta umožňuje, očkování by mělo být provedeno alespoň 2 týdny před zahájením imunosupresivní terapie. Pokud tento postup není možný, očkovat je možné během nebo v jakémkoli intervalu před nebo po imunosupresivní terapii. Vakcinace není důvodem ke změně terapie, ale pokud to zdravotní stav umožňuje, snížení dávky v době 14 dní před a po očkování může zvýšit imunogenitu vakcíny.

Středně a těžce imunokompromitované osoby mají indikaci dodatečných dávek (viz níže).

Imunokompromitované osoby by měly být poučeny o riziku nižší účinnosti vakcinace a z toho vyplývající potřebě dodržovat běžná protiepidemická opatření a o potřebě očkování jejich blízkých kontaktů.

#### *Osoby s autoimunitními onemocněními*

Základní onemocnění i jeho léčba mohou zvyšovat riziko vážného průběhu nemoci covid-19. Vakcinace se osobám s autoimunitními onemocněními doporučuje.

#### *Osoby s neurologickými onemocněními*

Někteří pacienti s neurologickými onemocněními mohou mít zvýšené riziko těžkého průběhu nemoci covid-19 a úmrtí díky respiračním a neurobehaviorálním komorbiditám. Žádné neurologické onemocnění není kontraindikací očkování. Pacienti s roztroušenou sklerózou, epilepsií, neurodegenerativními a jinými neurologickými onemocněními by měli být očkováni.

Během klinických studií došlo k případům parézy lícního nervu. Nebyla prokázána příčinná souvislost parézy lícního nervu s vakcinací. Není vyloučen velmi vzácný výskyt Guillainova-Barrého syndromu v souvislosti s očkováním vektorovými vakcínami.

#### *Dermální výplně*

U osob, kterým byla aplikována dermální výplň, může ojediněle po očkování mRNA vakcínami dojít k přechodnému otoku v oblasti výplně. Dermální výplně nejsou kontraindikací mRNA vakcín.

#### *Osoby s trombofilními stavy*

Po vektorových vakcínách dochází velmi vzácně k tzv. syndromu trombózy s trombocytopenií (TTS). Tento syndrom je závažný a v některých případech končí i úmrtím. Častěji k němu dochází u mladších žen. Kromě věku a pohlaví nebyly identifikovány žádné rizikové faktory.

Riziko TTS syndromu po vektorových očkovacích látkách je jedním z důvodů pro preferenční použití mRNA vakcín.

Osoby, které prodělaly TTS po kterékoli vektorové vakcíně, mají kontraindikaci vektorových vakcín. Může jim být podána očkovací látka založená na jiné platformě.

U osob, které v minulosti prodělaly heparinem indukovanou trombocytopenii (u které se předpokládá podobný mechanismus jako u TTS), jsou vektorové vakcíny kontraindikované a měly by být očkovány vakcínou založenou na jiné platformě.

Očkovací látka Vaxzevria je také kontraindikována u osob, které prodělaly syndrom kapilárního úniku (capillary leak syndrome).

Osoby s jinými tromboembolickými stavy v anamnéze a s trombofilními stavy nemají zvýšené riziko TTS a nemají kontraindikaci žádné očkovací látky.

Z důvodu plánovaného očkování není indikováno profylaktické podávání antikoagulační ani antiagregační terapie.

#### *Osoby s krvácivými diatézami a s antikoagulační terapií*

Krvácivé diatézy nebo antikoagulační terapie mohou zvýšit riziko krváčení po podání injekce do svalu. Stabilizovaná krvácivá porucha nebo antikoagulační terapie není kontraindikací vakcinace. Antikoagulační léčba nemusí být kvůli očkování vysazována. U pacientů s poruchami koagulace na substituční terapii je vhodné očkovat krátce po její aplikaci. Po očkování by mělo být místo vpichu alespoň na 2 minuty stlačeno a před zakrytím zkontrolováno.

Po podání vakcíny Vaxzevria byly velmi vzácně hlášeny případy trombocytopenie. U osob s imunitní trombocytopenií nebo s trombocytopenií nejasné etiologie v anamnéze doporučujeme aplikaci jiné očkovací látky.

#### *Těhotné ženy*

Gravidní ženy mají proti netěhotným ženám stejného věku zvýšené riziko závažného průběhu onemocnění covidu-19 včetně úmrtí. Covid-19 zvyšuje riziko předčasného porodu a dalších perinatálních komplikací.

Nejsou známa žádná specifická rizika vakcín proti covidu-19 pro těhotnou ženu ani pro její plod. Podle dostupných dat je vakcinace v těhotenství imunogenní a účinná.

Vakcinace poskytuje ochranu těhotné ženě před onemocněním, snižuje riziko komplikací v graviditě a poskytuje ochranu plodu do prvních postnatálních měsíců.

Očkování se doporučuje všem těhotným ženám. Očkovat je možné v kterémkoli stadiu gravidity. Těhotenství je také indikací pro podání posilující dávky (viz níže).

Očkování se též doporučuje ženám, které těhotenství plánují. Po vakcinaci není nutné odkládat graviditu. Očkování je možné také u žen, které podstupují léčbu neplodnosti.

Podle omezených dat může očkování způsobit mírné přechodné změny menstruačního cyklu. Vakcíny nemají žádný negativní vliv na plodnost žen ani mužů.

### *Kojící ženy*

Riziko závažného průběhu nemoci covidu-19 není pro kojící ženu zvýšené. Je velmi nepravděpodobné, že by očkování kojící ženy mohlo představovat nějaké specifické riziko pro ni nebo její kojené dítě. Protilátky vytvořené po vakcinaci se dostávají do mateřského mléka, což může být prospěšné pro kojené dítě. Očkování se pro kojící ženy doporučuje.

Po očkování kojící ženy není třeba žádné opatření v případě plánovaných očkování u kojeného dítěte.

### *Osoby s alergickými onemocněními*

V průběhu používání vakcín proti onemocnění covid-19 v běžné praxi, mimo klinické studie, byly hlášeny u některých očkováných osob anafylaktické reakce po očkování. Riziko anafylaktické reakce je vyšší než po jiných, běžně používaných vakcínách, ale je stále velmi nízké. K převážně většině anafylaktických reakcí dochází během 15 minut po očkování a převážná většina osob s anafylaxí měla v anamnéze alergie nebo alergické reakce, včetně reakcí anafylaktických. Výskyt závažné alergické reakce (anafylaxe) na jakoukoli jinou očkovací látku nebo injekční terapii (např. intramuskulární, intravenózní nebo subkutánní) v minulosti musí vést k opatrnosti při vakcinaci, ale není kontraindikací očkování. Těmto osobám mohou být vakcíny aplikovány, ale měly by být poučeny o možném riziku rozvoje závažné alergické reakce a mělo by být porovnáno riziko reakce s přínosem očkování. Před očkováním se k prevenci alergické reakce nepodávají žádné léky.

Dostupné vakcíny proti covidu-19 obsahují velmi málo alergenních složek, v úvahu přichází především po-

lyetylenglykol (PEG) u mRNA vakcín a polysorbát u vektorových vakcín. Proteinová vakcína Nuvaxovid obsahuje polysorbát a Matrix-M adjuvans. Inaktivovaná očkovací látka společnosti Valneva obsahuje adjuvans CpG 1018. Alergie na tyto a příbuzné molekuly jsou velmi vzácné. PEG není součástí žádné jiné registrované vakcíny. Polysorbát se využívá i v některých dalších očkovacích látkách jako stabilizátor.

Osobám, které mají v anamnéze bezprostřední alergickou reakci na jakoukoli složku vakcíny, by měla být podána očkovací látka, která tuto složku neobsahuje. Při očkování těchto osob je nutné postupovat opatrně a vždy individuálně zvážit prospěch a riziko vakcinace.

Osobám s bezprostřední alergickou reakcí po dávce vakcíny je možné jako následující dávku podat očkovací látku založenou na jiné platformě.

Za bezprostřední alergickou reakci jsou považovány příznaky hypersenzitivity – anafylaxe, urticaria, angioedém, respirační tíseň (pískoty nebo stridor) objevující se během hodin po aplikaci vakcíny.

Kontaktní alergie, alergie na potraviny, pylové alergie, alergie na latex, ani jiné alergie nejsou kontraindikací očkování.

Očkovací zdravotnická zařízení musí být vybavena k léčbě anafylaktické reakce. Všichni pracovníci očkovacího místa musí být proškoleni k rozeznání anafylaktické reakce a k jejímu řešení. Očkovací zdravotnické zařízení musí být vybaveno minimálně adrenalinem, tonometrem a fonendoskopem. Zařízení může být vybaveno i dalšími prostředky ke zvládnutí anafylaktické reakce. Všichni očkování s bezprostřední alergickou reakcí na jakoukoli vakcínu nebo jinou injekční látku v anamnéze musí být v očkovacím místě sledováni 30 minut po aplikaci očkovací látky, v ostatních případech je minimální dobou 15 minut.

*Osoby s akutním onemocněním, osoby v izolaci a po kontaktu s nemocí covid-19*

Očkování by mělo být odloženo u osob se středně těžce až těžce

probíhajícím akutním onemocněním do zlepšení stavu. Mírně probíhající afebrilní onemocnění není kontraindikací vakcinace. Léčba antibiotiky není kontraindikací očkování. Osoby v izolaci nebo které byly v kontaktu s nemocí covid-19 v posledních 7 dnech, by neměly být očkovány z důvodu rizika přenosu infekce na jiné osoby v očkovacím místě a z důvodu možné záměny klinických projevů infekce a nežádoucích účinků po vakcinaci.

## **2. Očkovací schéma a způsob očkování**

*Definice očkovacích schémat a jednotlivých dávek*

**Primovakcinace:** 2 dávky u všech vakcín kromě očkovací látky Jcovden, u které se za primovakcinaci považuje 1 dávka, a kromě očkovací látky Comirnaty 3 mcg pro děti ve věku 6 měsíců až 4 roky, u které se za primovakcinaci považují 3 dávky.

**Dodatečná dávka:** Dávka aplikovaná osobám, u nichž lze předpokládat nedostatečnou imunitní odpověď na primovakcinaci. Dodatečná dávka se doporučuje středně těžce a těžce imunokompromitovaným osobám s imunodeficitními stavy a/nebo na imunosupresivní terapii.

**Posilující (booster) dávka:** Dávka, jejímž cílem je obnovení imunity, která „vyvanula“ s časem po primovakcinaci.

**Homologní posilující (booster) dávka:** Stejná posilující dávka, jaká byla použita pro primovakcinaci.

**Heterologní posilující (booster) dávka:** Tzv. „mix-and-match“ schéma, pro posilující dávku se použije jiný produkt než pro primovakcinaci.

*Doporučené intervaly mezi dávkami primovakcinace*

Očkovací látku Comirnaty doporučujeme aplikovat v intervalu 3–8 týdnů (21–56 dnů) mezi dávkami.

Očkovací látku Comirnaty 3 mcg pro děti ve věku 6 měsíců až 4 let

doporučujeme aplikovat ve 3 dávkách v intervalech 8 týdnů (56 dnů). Minimální interval mezi první a druhou dávkou jsou 3 týdny (21 dnů) a mezi druhou a třetí dávkou 8 týdnů (56 dnů).

Očkovací látku Spikevax doporučujeme aplikovat v intervalu 4–8 týdnů (28–56 dnů) mezi dávkami.

Očkovací látku Vaxzevria doporučujeme aplikovat v intervalu 4–12 týdnů (28–84 dnů) mezi dávkami.

Očkovací látku Nuvaxovid doporučujeme aplikovat v intervalu 3–8 týdnů (21–56 dnů) mezi dávkami.

Očkovací látka Jcovden se aplikuje v jedné dávce. Druhá dávka se považuje za booster a je uvedena dále v textu.

Očkovací látku COVID-19 Vaccine (Valneva) doporučujeme aplikovat v intervalu 4–8 týdnů (28–56 dnů) mezi dávkami.

V případě, že druhá dávka vakcíny není aplikována v doporučeném intervalu, chybějící dávka se aplikuje, jakmile je to možné. Pozdní aplikace druhé dávky vakcíny vede k pozdnímu dosažení maximální účinnosti vakcinace.

V době vysoké úrovně komunitního šíření viru v populaci doporučujeme respektovat minimální intervaly mezi dávkami s cílem co nejrychlejšího dosažení ochrany.

U středně těžce a těžce imunokompromitovaných osob doporučujeme respektovat minimální intervaly mezi dávkami s cílem co nejrychlejšího dosažení ochrany.

Druhá dávka by se nikdy neměla plánovat v kratším intervalu, než je interval minimální. Pokud je druhá dávka podána dříve maximálně o 4 dny, než je interval minimální, není nutné ji opakovat. Pokud je druhá dávka podána dříve o více než 4 dny, než je minimální interval, dávka není platná a je nutné ji opakovat, a to nejdříve v minimálním intervalu od chybně podané dávky.

#### *Zaměnitelnost vakcín pro primovakcinaci*

V případě dvoudávkového i třídávkového očkovacího schématu je doporučeno pro další dávky primovakci-

nace použít stejnou očkovací látku. Vakcíny od různých výrobců nejsou zaměnitelné. V případě chybné aplikace druhé dávky od jiného výrobce se dávka počítá a další dávka není indikována. V některých ojedinělých případech, především při kontraindikaci druhé dávky stejné vakcíny, je možné použít tzv. heterologní „prime-boost schéma“, tedy jinou vakcínu pro druhou dávku. V případě heterologního schématu musí být interval mezi dávkami nejméně 28 dní.

#### *Dodatečné dávky*

Dodatečné dávky se podávají osobám, u kterých je vysoká pravděpodobnost selhání primovakcinace. Některé imunokompromitované osoby po základním schématu nevytvoří dostatečnou imunitní odpověď. K závažnějším průlomovým infekcím dochází disproporčně častěji u těchto osob. Podle dostupných údajů dodatečná dávka navodí protilátkovou odpověď u části osob, u kterých ji nenavodilo základní schéma. U osob s protilátkovou odpovědí po základním schématu se protilátková odpověď dále zvyšuje. Pro osoby, u nichž je vysoká pravděpodobnost selhání primovakcinace, doporučujeme dodatečnou dávku.

Aplikaci dodatečné dávky doporučujeme středně těžce a těžce imunokompromitovaným osobám 4–8 týdnů po dokončení základního schématu, bez ohledu na věk. Po očkování dětí ve věku 6 měsíců až 4 roky 3 dávkami očkovací látky Comirnaty 3 mcg se podání dodatečné dávky nedoporučuje.

Jedná se například o tyto stavy:

- CAR-T léčba nebo transplantace hematopoetických buněk (do 2 let po transplantaci nebo na imunosupresivní terapii),
  - pacienti očkovaní před nebo během této léčby by měli být revakcinováni celým primovakcinačním schématem nejméně 12 týdnů po transplantaci nebo CAR-T léčbě,
- aktivní léčba solidních nádorů a hematologických malignit,
- imunosuprese po transplantacích solidních orgánů,

- středně těžké a těžké primární imunodeficity,
- pokročilá nebo neléčená infekce HIV,
- anatomická a funkční asplenie,
- chronické renální selhání stupně 4 nebo 5,
- aktivní léčba vysokými dávkami kortikosteroidů ( $\geq 20$  mg prednisonu denně déle než 2 týdny), alkylujícími látkami, antimetabolity, imunosupresivními léky po transplantacích, silně imunosupresivní nádorovou chemoterapií, blokátory TNF a dalšími imunosupresivními a imunomodulačními léky.

Dodatečná dávka by neměla být nikdy plánována dříve než 4 týdny (28 dní) po předchozí dávce. Pokud dojde k chybnému zkrácení tohoto intervalu, platí stejná pravidla jako při zkrácení intervalu mezi první a druhou dávkou. Dávka aplikovaná v intervalu 24 dní a více je platná. Dávka aplikovaná v intervalu kratším než 24 dní se nepovažuje za platnou a je nutné ji opakovat nejdříve 28 dní po chybně aplikované dávce.

Pro dodatečné dávky doporučujeme použití stejné vakcíny jako pro primovakcinaci.

#### *Posilující (booster) dávky*

Posilující dávky se podávají z důvodu postupného vyvanutí imunity po vakcinaci a cirkulace nových subvariant SARS-CoV-2 v populaci.

Všem osobám ve věku 12 a více let, které dokončily primovakcinaci kteroukoli očkovací látkou proti covidu-19 (k níž patří u středně těžce a těžce imunokompromitovaných osob i dodatečná dávka), doporučujeme podání jedné posilující dávky bivalentní mRNA vakcíny zaměřené na omikron BA.4 a BA.5, nejdříve 3 měsíce po předchozí dávce. Tato dávka je doporučena bez ohledu na počet předchozích posilujících dávek původní monovalentní vakcíny. U osob, které dostaly kteroukoli bivalentní vakcínu proti covidu-19 (např. omikron BA.1) není další posilující dávka indikována. Pro děti ve věku 5–11 let doporučujeme podání jedné posilující dávky původní monovalentní vakcíny Comirnaty nejdříve 6 měsíců po dokončení primovakcinace.

Tabulka očkovacího schématu

Název vakcíny	Výrobce	Konstrukce vakcíny	Věk (roky)	Dávka (mcg)	Objem dávky (ml)	Počet dávek primovakcinace	Minimální interval mezi dávkami (dny)	Minimální interval k dodatečné dávce (dny)	Minimální interval k posilující dávce (měsíce)
Comirnaty	Pfizer-BioNTech	mRNA	6 měsíců až 4 roky	3	0,2	3	21 (mezi 1. a 2. dávkou) 56 (mezi 2. a 3. dávkou)	-	-
			5–11	10	0,2	2	21	28	6
			≥12	30	0,3	2	21	28	3
Spikevax	Moderna		6 měsíců až 5 let	25	0,25	2	28	28	-
			6–11	50	0,25	2	28	28	6
			≥12	100	0,5	2	28	28	3
Vaxzevria	AstraZeneca	Vektorová	≥18	2,5 × 10 <sup>8</sup> Inf.U	0,5	2	28	28	3
Jcovden	Janssen		≥18	8,9 log <sup>10</sup> Inf.U	0,5	1	-	28	2
Nuvaxovid	Novavax	Protein	≥18	5	0,5	2	21	28	3
COVID-19 Vaccine	Valneva	Inaktivovaná, adjuvantní	18–50 let	33 AU	0,5	2	28	28	3

Inf.U – infekční jednotka; AU – antigenní jednotka (Antigen Units)

#### Velikost dávky

Pro primovakcinační, dodatečné i posilující očkování se použije vždy celá dávka vakcíny. Pouze pro posilující dávku očkovací látky Spikevax se použije půl dávky (50 mcg; 0,25 ml). Pokud dojde k chybné aplikaci vyšší dávky, považuje se dávka za platnou a pokračuje se ve standardním schématu. Pokud dojde k chybné aplikaci nižší dávky, není dávka platná a je nutné ji opakovat co nejdříve.

Očkovací látka Comirnaty společností Pfizer-BioNTech je dodávána ve třech dávkováních: 30 mcg (0,3 ml) pro děti ve věku 12 let a více a dospělé, 10 mcg (0,2 ml) pro děti ve věku 5–11 let a 3 mcg (0,2 ml) pro děti ve věku 6 měsíců až 4 roky. V případě očkovací látky Comirnaty pro

děti ve věku 6 měsíců až 4 roky v dávce 3 mcg a pro děti ve věku 5–11 let v dávce 10 mcg by měla být dokončena primovakcinace stejnou dávkou jako byla podána první dávka, i když v době podání druhé nebo třetí dávky primovakcinace došlo k dosažení věku 5 let pro vakcínu Comirnaty 3 mcg, respektive 12 let pro vakcínu Comirnaty 10 mcg.

Při překročení doporučených intervalů se dávka podá při nejbližší možné příležitosti. Každá dávka se do očkovacího schématu počítá.

#### Způsob aplikace

Všechny očkovací látky se aplikují intramuskulárně standardním způsobem, preferenčně do deltového svalu nedominantní paže (z důvodu očeká-

vané lokální reakce). Pro intramuskulární aplikaci vakcíny lze využít i jiné aplikační místo (dominantní paže, anterolaterální část stehna). U kojenců se vakcína aplikuje do anterolaterální části stehna, u batolat do anterolaterální části stehna nebo deltového svalu.

#### Simultánní aplikace

Vakcíny proti nemoci covid-19 je možné aplikovat současně nebo v jakémkoli intervalu od jiných očkovacích látek. Simultánní aplikace v jeden den spolu s očkováním proti chřipce je možná. V případě současného podání se vakcíny aplikují do různých aplikačních míst; v případě nezbytnosti aplikace do stejné končetiny musí být místa vpichů vzdálena nejméně 2,5 cm.

*Časové odstupy při podávání různých vakcín*

Vakcíny proti covidu-19 je možné aplikovat s jakýmkoli odstupem od aplikace jiných očkovacích látek (živých i neživých) a naopak, jakékoli jiné živé nebo neživé vakcíny je možné aplikovat v jakémkoli odstupu od aplikace očkovací látky proti covidu-19. Před podáním další vakcíny je nezbytné, aby vždy odezněla případná

nežádoucí reakce po předchozí očkovací látce.

*Vyšetření před a po očkování*

Provedení vakcinace není důvodem pro testování na přítomnost SARS-CoV-2 (PCR test, antigenní test) nebo protilátek. Pokud bylo provedeno vyšetření protilátek, jeho výsledek neovlivňuje doporučení k očkování. Vyšetření protilátek u očkované oso-

by nemá v současné době z individuálního pohledu vakcinovaného žádný význam.

Před očkováním se nedoporučuje preventivní podávání žádných léků. Není znám účinek preventivního podávání analgetik na imunogenitu vakcín. Analgetika či antipyretika je možné použít v léčbě nežádoucích reakcí (bolesti nebo horečky). Nedoporučuje se preventivní podávání antihistaminik, kortikosteroidů ani jiných léků.



Časopis Vakcinologie si klade za cíl být důležitým zdrojem informací pro praktické lékaře, infektology, imunology, alergology, lékaře očkovacích center a pediatry v oblasti vakcinologie. Časopis Vakcinologie, jako hlavní časopis České vakcinologické společnosti ČLS JEP vychází pravidelně od roku 2007 coby čtvrtletník. Všechny publikované články procházejí dvojitou recenzí (peer review), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Redakce přijímá příspěvky v českém, slovenském nebo anglickém jazyce. Název, souhrn a klíčová slova původních vědeckých prací a přehledových článků musí být uveden zároveň v anglickém jazyce.

## Časopis přijímá tyto druhy příspěvků:

- editorial
- původní vědecké práce
- přehledové články
- kazuistiky
- aktuality
- krátká sdělení
- zprávy, recenze, informace (pozvánky na odborné akce, zprávy ze sjezdů, diskuzní příspěvky, recenze tuzemských i zahraničních publikací, biografie významných osobností, dopisy redakci atd.)
- imunizační schémata
- poradna

## Náležitosti rukopisu:

- Příspěvek pište na počítači v textovém editoru a odevzdejte ho v elektronické podobě, přičemž prosím dbejte následujících technických připomínek:
- doporučený rozsah pro přehledové a původní práce cca 20 normostran;
  - reference v textu, tabulkách nebo popisech obrázků číslujte arabskými číslicemi v kulatých závorkách;
  - používejte soustavu jednotek SI;
  - používejte výhradně ustálené zkratky; nepoužívejte zkratky v nadpisu a souhrnu, vždy uveďte plný název (před prvním použitím zkratky v textu).

## Titulní strana obsahuje:

- stručný a výstižný název článku v českém i v anglickém jazyce;

- plná jména a příjmení všech autorů a jejich akademické hodnosti, názvy pracovišť jednotlivých autorů, kontaktní adresa, telefon, e-mailová adresa korespondujícího autora;
- abstrakt/souhrn v českém a anglickém jazyce, maximum pro původní práce 1 800 znaků, 1000 pro přehledové články a 200 pro kazuistiky;
- klíčová slova v českém a anglickém jazyce, minimum 3, maximum 8;
- zdroje podpory (granty, přístrojové vybavení, léky);
- poděkování (lze umístit před seznamem literatury).

## Struktura původní práce/studie:

- **Abstrakt/Souhrn** – zahrnuje shrnutí obsahu článku do stručné formy. Nutné jsou důležité údaje z článku. Struktura souhrnu původní práce kopíruje strukturu celé práce, tedy obsahuje kapitoly „Úvod, Metoda a materiál, Výsledky a Diskuze“
- **Klíčová slova** – nebo krátké obraty umožňující dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Materiál a metoda** – popis souboru, popis hypotézy a postup studie, včetně postupu hodnocení
- **Výsledky** – získaná data a jejich hodnocení, vlastní zpracování
- **Diskuze** – stručná konfrontace s obdobnými studii a pracemi v posledních dvou a více letech, hodnocení efektu studie
- **Závěr** – zobecnění výsledků
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

## Struktura přehledového článku:

- **Abstrakt/Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku
- **Klíčová slova** – nebo krátké obraty umožňující dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky

- **Zhodnocení problematiky** – stručné základní myšlenky sdělení, vlastní přístup autora, základní charakteristika
- **Závěr** – důvod sdělení
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

## Struktura kazuistiky:

- **Abstrakt/Souhrn** – stručné shrnutí obsahu příspěvku
- **Klíčová slova** – nebo krátké obraty umožňující dokumentační podchycení práce z hlediska jejího obsahu; doporučuje se užít hesla uváděná v Index Medicus
- **Úvod** – stručný důvod vzniku článku, nastínění problematiky
- **Popis případu**
- **Diskuze**
- **Závěr**
- **Literatura** – citovaná dle pokynů pro autory

## Obrazová dokumentace:

Je možno zaslat e-mailem v elektronické podobě:

- fotografie nebo sken do CMYK ve velikosti výsledného tisku v rozlišení barevné 300 dpi, odstíny šedi 600 dpi, černobílé 1200 dpi;
- grafy – originální soubor v Excelu (případně jiný tabulkový editor).

Obrázky k článkům dodávat, jak ve vlastním článku (kvůli orientaci), tak v samostatné složce.

- Obrázky ve formátu JPG, BMP, TIFF, v rozlišení barevné 300 dpi, odstíny šedi 600 dpi, černobílé 1200 dpi.
- Vektorové obrázky v CMYK.

Všechny obrazové přílohy označte číslem, pod kterým jsou zařazeny do textu. Přetiskuje-li se obrazová dokumentace uveřejněná jinde, je nutno uvést původní pramen a doložit písemný souhlas držitele výhradního práva.

Obrazová dokumentace nemůže být přijímána v programu MS Powerpoint.

## Etické aspekty:

Podmínkou publikování klinických výzkumů je, aby použité postupy odpovídaly etickým principům Helsinské

deklarace a byly schváleny příslušnou etickou komisí. Neuvádí se, zvláště na jakémkoli ilustrujícím materiálu, jména nemocných, jejich iniciály nebo nemocniční (ošetřovací, evidenční) čísla.

### Seznam literatury:

- Smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává nebo práce skutečně významné, nesmějí se uvádět práce jen z důvodů formálních;
- u odkazů na práce dosud nepublikované, avšak přijaté k uveřejnění, uveďte název časopisu s poznámkou „v tisku“;
- řazení odkazů je konsekutivní (po sobě jdoucí).

### Příklady správných forem citací (norma Vancouver):

- Odborný článek v časopise: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347(4):284–7. [pokud je počet autorů vyšší než 3, uveďte první 3 autory a zkratku et al.]
- Tištěná monografická publikace: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* St. Louis: Mosby, 2002.
- Kapitola v monografické publikaci: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill, 2002. s. 93–113.

- Článek v elektronické seriálové publikaci:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

### Zasílání rukopisů:

- Průvodní dopis musí obsahovat prohlášení, že článek nebyl zaslán celý ani zčásti do jiného časopisu, a souhlas autorů;
- publikované články jsou vlastnictvím časopisu. Kopie článků nebo jejich částí mohou být publikovány pouze se souhlasem redakce s uvedením zdroje;
- redakce si vyhrazuje právo navrhnout autorovi zkrácení rukopisu, provedení oprav (jazykové úpravy rukopisu);
- korektury vracejte obratem, na pozdě došlé není možné brát ohled.

### Rukopisy odpovídající výše uvedeným požadavkům odesílejte v elektronické podobě na adresu:

[vakinologie@eezy.cz](mailto:vakinologie@eezy.cz)

### Recenzní řízení:

- je oboustranně anonymní;
- redakce provede anonymizaci textu, tj. odstranění údajů usnadňujících identifikaci autorů, předtím, než text postoupí do recenzního řízení.

### Průběh recenzního řízení:

- Každý text nabídnutý k publikaci v časopise *Vakcinologie* je (kromě krátkých sdělení, aktualit, recenzí, zpráv a některých dalších méně závažných textů) postoupen k posouzení dvěma recenzentům, v případě kazuistiky jednomu recenzentovi;
- k posouzení příspěvku vybírá šéfredaktor odborníky na problematiku, již se text zabývá, přihlíží také k tomu, aby recenzenti nebyli s autorem úzce pracovně, institucionálně nebo osobně spjatí;
- recenzenti vyplňují do standardizovaného formuláře, zda text doporučují k přijetí, přepracování nebo zamítnutí. Svě rozhodnutí zdůvodňují v posudku, do něž mohou také zahrnout doporučení k úpravám textu.

Na základě vyjádření recenzentů šéfredaktor autorovi sdělí, zda text přijímá, požaduje přepracování, nebo zamítá. V případě, že autora žádá o přepracování nebo jeho text zamítá, uvede důvody. V případě autorova nesouhlasu se stanoviskem šéfredaktora může autor vyložit své důvody v dopise, který šéfredaktor předloží redakční radě.

### Potvrzení o přijetí k tisku:

Potvrzení o tom, že článek byl přijat k tisku v časopise *Vakcinologie*, redakce poskytuje teprve poté, co s přijetím článku vyjádřili souhlas oba recenzenti.