

Vývoj očkovacích látek – kam se ubírá jejich vývoj, typy, působení, nová doporučení

MUDr. Pavel Slezák

Středisko očkování a cestovního lékařství, s. r. o., Pardubice

Očkovací látky a princip očkování jsou jedním z největších objevů na poli medicíny. I když má očkování dlouhou historii, stále se vyvíjí a rychlost vývoje, včetně nástupu nových typů vakcín a jejich využití, se zrychluje. Článek je metodickým úvodem do problematiky očkování se zaměřením na dospělé. Popisuje základní směry vývoje vakcín, jejich typologické rozdělení a základní principy jejich účinku. V závěru jsou formulována základní doporučení pro očkování dospělých: dodržovat předepsaná pravidelná očkování, doporučovat sezónně důležitá očkování, očkovat těhotné, zaměřit se na chronicky nemocné a seniory a neodrazovat od očkování, pokud o něj sám pacient projeví zájem.

Klíčová slova: očkování, očkovací látka, vakcína, očkování dospělých.

The progression of vaccines – where it's going, sorts, effect, new recommendations

The development of vaccines, types, effects, new recommendations. Vaccination is one of the greatest discoveries in the field of medicine. Although vaccination has a long history, it is still evolving, and the development is accelerating. The article is a methodical introduction to the issue of vaccination with a focus on adults. It describes the basic directions of vaccine development, types of vaccines, and the basic principles of their effect. In the conclusion, basic recommendations for vaccination of adults are formulated: comply with prescribed regular vaccinations, recommend seasonally important vaccinations, vaccinate pregnant women, focus on the chronically ill and the elderly, and do not discourage vaccination.

Key words: vaccination, vaccine, vaccination of adults.

Úvod

Očkování je účinnou zbraní v prevenci nemoci a bylo prokázáno, že významně snižuje přenos infekcí a počet úmrtí na celém světě (1).

Obecným principem očkování je ve stručnosti nabídka charakteristické imunogenní molekuly (antigenu) imunitnímu systému organismu za účelem vyvolání imunitní odpovědi. Ideálně s vytvořením dlouhodobé imunitní paměti, která povede k dlouhodobé protekci vůči zamýšlenému patogenu. Princip očkování se ale dá využít i k imunomodulaci, tj. ovlivnění imunitního systému např. ke snížení aktivity autoimunitních procesů (2).

Historie očkování je velmi dlouhá. O variolizaci jako ochraně před těžkým průběhem

pravých neštovic se údajně zmiňují už staroindické vědy z let 1400–800 př. Kr. (3). První vědecký pokus s vakcinací proti variole publikoval Edward Jenner v roce 1798. K rozvoji vakcinologie a masovému využívání očkování došlo až ve 20. století (4).

Podobně jako jiné oblasti vědy a lidského poznání vůbec urychluje se vývoj vakcín a technologií očkování v posledních letech. Obrovský posun pak byl zaznamenán díky pandemii covidu-19, ve které světová vědecká komunita i příslušné autority prokázaly schopnost nejen vyvinout účinnou vakcínu proti novému původci, ale i zajistit očkování v historicky zcela bezprecedentním rozsahu.

Vzhledem k náplni časopisu se článek věnuje především očkování dospělých. Očkování dětí je mnohem více propracováno a věnuje se mu rovněž mnohem více publikací.

Vývoj vakcín

Vývoj očkovacích látek se ubírá několika směry. Přibývají nová agens, proti kterým je očkování k dispozici. Nejsou to nutně jen původci infekčních onemocnění (z poslední doby připomeňme např. malárii, dengue a všeobecně známý SARS-CoV2, způsobující covid-19). Ve stadiu klinických studií jsou i vakcíny proti neinfekčním nemocem (zejména autoimunitním onemocněním, jako je revmatoidní artritida, nebo třeba diabetes mellitus 1. typu) (5).



MUDr. Pavel Slezák
Středisko očkování a cestovního lékařství, s. r. o., Pardubice
slezak@ockovani-zahranici.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(4):219-222

Článek přijat redakcí: 30. 6. 2023

Článek přijat k tisku: 29. 8. 2023

U stávajících očkování směřuje úsilí k ideálnímu vybalancování poměru mezi účinností vakcíny a její reaktogenitou. Jestliže jsme na počátku vývoje vakcíny vděční za účinnost proti trvalým následkům onemocnění a úmrtí, nároky se postupně zvyšují směrem k účinnosti na snížení potřeby hospitalizace, výskytu onemocnění, nebo dokonce proti infekci původcem nemoci samotné. K tomuto účelu poslouží třeba konjugace slabého polysacharidového antigenu na mohutnější proteinový nosič a/nebo přidání vhodného adjuvans. Typickým příkladem jsou v tomto směru vakcíny proti meningokokům a proti virové hepatitidě typu B. Slabě imunogenní polysacharidové antigeny se zde konjugují na tetanický toxoid nebo difterický toxin, resp. jeho derivát CRM₁₉₇ (6, 7). Adjuvantní vakcína proti virové hepatitidě typu B s obsahem adjuvans AS04 je určena pro jinak špatně reagující dialyzované či jinak imunosuprimované pacienty (7).

Další směry vývoje vakcín se ubírají k různým aplikačním cestám. Nejvíce se používá intramuskulární a subkutánní aplikace. Intradermální aplikace vakcín umožňuje použít mnohem nižší dávku, což šetří náklady a snižuje potenciál reaktogenity. Vyžaduje však speciálně zaškolený personál (např. u očkování proti tuberkulóze). Naopak perorální aplikace je pohodlná, zvládne ji sám očkovaný, vakcína je však v trávicím traktu vystavena velmi nepřátelskému prostředí, což může snižovat její účinnost. Jako příklad perorálního podání můžeme uvést vakcínu proti choleře nebo orální Sabinovu poliovakcínu. Uplatňují se i jiné formy slizniční a kožní (topické) aplikace. Například živá atenuovaná intranazální vakcína proti chřipce (LAIV) byla u dětí s úspěchem používána v České republice už v uplynulé sezóně 2022/2023. V různé fázi klinických testů jsou nejrůznější kožní aplikační systémy využívající mikroehličky, které zajistí intradermální aplikaci očkovací látky prakticky bez jakéhokoli znatelného poškození kůže (1, 8).

A konečně je třeba zmínit také technologický vývoj výroby očkovacích látek, který směřuje k urychlení (např. mRNA vakcíny proti covidu-19), zlevnění výroby, transportu i skladování vakcín.

Typy vakcín

Vakcíny lze dělit podle různých kategorií. Podle formy zastoupení účinné látky (antige-

nu) lze rozlišovat vakcíny celobuněčné, resp. celovirionové, subjednotkové, na bázi nukleových kyselin (RNA či DNA vakcíny) a vektorové (9).

Celobuněčné, resp. celovirionové vakcíny jsou vývojově nejstarší. Podání oslabeného původce nemoci vede k vyvolání imunitní odpovědi v menším rozsahu než v případě onemocnění, ale zároveň k vytvoření imunitní paměti, která umožní organismu při příštím setkání s virulentním původcem nemoci rychleji zareagovat a nákladem potlačit.

Je možné je dále dělit na živé a neživé, bakteriální a virové, určené k parenterálnímu nebo perorálnímu podání. Jako příklad živých celovirionových vakcín lze uvést očkování proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám nebo nově proti horečce Dengue. Neživá celovirionová vakcína je například očkovací látka proti virové hepatitidě typu A nebo proti poliomyelitidě. Ještě na konci 20. století se k očkování dětí proti pertusi používala celobuněčná vakcína (Pw).

Subjednotkové vakcíny obsahují větší nebo menší část původce onemocnění, obsahující jeden nebo více specifických antigenů z povrchu patogenního agens. Výhodou subjednotkových vakcín je, že se imunitní odezva soustředí na vybrané antigeny. Lze tedy očekávat nižší reaktogenitu. Ta však bývá často vykoupena také nižší imunogenitou. S tou se výrobci vakcín vypořádávají např. konjugací nízkomolekulárních antigenů na velké proteinové nosiče, přidáním vhodných adjuvans či uspořádáním do imunogenních forem (virus like particles – VLP, outer membrane vesicles – OMV).

K nejstarším subjednotkovým vakcínám patří vakcíny s obsahem toxoidů. Jsou to inaktivované proteinové toxiny, které produkují některé patogenní bakterie. Vakcína sice nezabrání infekci, působení bakteriálních toxinů však omezí nebo mu zcela zabrání. Příkladem jsou jedny z nejstarších vakcín: proti tetanu a proti záškrtu (difterii).

Vakcína proti virové hepatitidě typu B je vyrobena rekombinantní technologií, kdy je produkce specifického povrchového antigenu viru hepatitidy B (HBsAg) svěřena jinak nepatogennímu mikroorganismu. V tomto případě pivovarské kvasince rodu

Sacharomyces (7). Rekombinantní technologie byla využita i v případě vakcín proti papilomavirům nebo meningokokům typu B.

Příkladem konjugace méně imunogenního antigenu na potentnější proteinový nosič jsou vakcíny proti meningokokům typu A, C, W, Y, pneumokokům a hemofilu typu b (jako nosič je použit právě výše zmíněný tetanický nebo difterický anatoxin, resp. jejich derivát).

Uspořádáním antigenních jednotek vakcíny do tvarů připomínajících původní virion lze také dosáhnout lepší imunitní odezvy organismu při zachování vysoké bezpečnosti (neobsahují genetickou informaci) a nízké reaktogenity. Tzv. virus like particles – VLP se používají ve vakcínách proti virové hepatitidě B a papilomavirům.

Vnější membránové vezikuly (outer membrane vesicles – OMV) jsou útvary, které přirozeně produkují některé bakterie. Na svém povrchu nesou množství specifických antigenů schopných vyvolat imunitní odpověď, avšak podobně jako VLP nenesou genetickou informaci, nejsou schopny se samy množit a vyvolat onemocnění. Tato technologie je použita u vakcíny proti meningokokům skupiny B.

S RNA i DNA vakcínami se již dlouho experimentuje, jejich praktické využití však přinesla až nedávná pandemie covidu-19. V principu jde o vnesení genetické informace, na jejímž základě buňky imunitního systému samy produkují specifické antigeny, proti nimž se pak vytváří příslušná imunitní odezva (10). Výroba mRNA probíhá kompletně in vitro mimo organismus, a dokonce i mimo buňky. Je proto bezpečná, rychlá a dobře standardizovatelná. Kromě SARS-CoV-2 jako původce covidu-19 probíhají klinické testy na mRNA vakcíny proti malárii, tuberkulóze, vzteklině, HIV a dalším původcům nemocí (10).

DNA onkologické vakcíny se ukázaly jako slibný nástroj k aktivaci imunitního systému, směřující k potlačení růstu nádorů. Zatím není žádná DNA vakcína v praxi používána, ale probíhají jak předklinické, tak klinické studie, zejména u onkologických vakcín (11).

Vektorové vakcíny využívají k přenesení genetického kódu pro vakcinační antigen jinak neškodný virus – vektor. Buňky s novým kódem pak samy vyrábí antigen a stimulují tak imunitní systém organismu k vytvoření obranyschopnosti (9). Tyto vakcíny se pěstují

na buněčných kulturách, což umožňuje levnou a rychlou výrobu vakcín v široké škále působení. Vektorové vakcíny se dále dělí na replikující a nereplikující. Příkladem replikující vektorové vakcíny je očkovací látka proti ebrole Ervebo (rVSV-ZEBOV), založená na rekombinantním viru vezikulární stomatitidy. Efekt replikujících vakcín je díky kontinuální „výrobě“ antigenů větší než u jiných typů. Ve srovnání s nereplikujícími vakcínami je zde o něco větší reaktogenita. Příkladem používané nereplikující vakcíny je očkovací látka proti covidu-19 od firmy Astra Zeneca, využívající modifikovaný šimpanzí adenovirus.

Principy očkování a účinek vakcín

V počátcích vakcinologie byl vývoj vakcín založen na empirickém poznání, že lze stimulovat organismus tak, aby si vytvořil obranyschopnost proti infekční nemoci, a přitom nevykazoval žádné nebo jen mírné příznaky onemocnění.

S dalším rozvojem znalostí o fungování imunitního systému bylo možné vyvíjet stále bezpečnější a přitom dobře účinné vakcíny proti infekčním i neinfekčním chorobám. Přesto byla a stále je většina „klasických“ vakcín založena na principu stimulace protilátkové imunitní odpovědi.

Zásadní posun v chápání imunitních reakcí organismu, a tedy i ve vývoji nových vakcín přinesla ve 2. polovině 90. let hypotéza, že imunitní reakce je nejen schopností specifických buněk a orgánů imunitního systému, ale že je vlastní všem buněčným strukturám organismu. Podstatou je rozlišování „bezpečných“ a „nebezpečných“ podnětů ve smyslu ohrožení homeostázy buňky, tkáně, orgánu či organismu jako celku. Tyto podněty mohou být jak exogenní (patogenní mikroorganismy), tak endogenní (např. nádorové bujení, abnormální bílkoviny u neurodegenerativních onemocnění či pouhé krystaly cholesterolu a urátů) (4).

Při antigenní stimulaci specifické populace B lymfocytů dochází k rychlé primární protilátkové odpovědi s převahou tvorby imunoglobulinů třídy IgM. Teprve druhá část diferenciace B lymfocytů, která je závislá na úzké kooperaci s TH₂ lymfocyty (hovoříme o thymus dependentní odpovědi), vede k tvorbě

mnohem specifičtějších protilátek dalších tříd (nejvíce IgG a IgA) a zároveň k tvorbě paměťových buněk, které zajišťují mnohem rychlejší a přesnější reakci při následném novém setkání s již známým antigenem.

Pro stimulaci účinné odpovědi proti virovým a dalším intracelulárním agens, stejně jako proti neinfekčním podnětům je důležité ovlivnění T lymfocytárního systému. Ukazuje se, že imunitní paměť tvořená subpopulací paměťových CD8+ T lymfocytů je zásadní pro průběh virových infekcí, jako je chřipka či nově covid-19 (12).

Rozsah, intenzita i charakter imunitní odpovědi se také mění s věkem. Nejde jen o prosté kvantitativní ubývání schopnosti stimulace diferenciace populace T a B lymfocytů. Po narození převládá aktivita TH₂ lymfocytů a dominuje tvorba protilátek. Organismus se nachází v období intenzivního „seznamování“ s okolím, včetně infekčních agens. V časně dospělosti naopak převládá aktivita TH₁ lymfocytů, umožňující obranu proti intracelulárním parazitům. S narůstajícím věkem pak přibývají endogenní signály poškození a opět dochází k převládnutí aktivity subpopulace TH₂ lymfocytů (4).

Doporučení k očkování dětí a dospělých se tedy logicky musí lišit. V následující kapitole bude heslovitě zmíněno několik základních doporučení pro očkování dospělých.

Doporučení pro očkování dospělých

Dodržovat předepsaná pravidelná očkování (17, 18). K očkování proti tetanu je výhodné využívat kombinovanou vakcínu proti tetanu, záškrtu a černému kašli. Důvodem je stále vysoký výskyt pertuse mezi dospělými, kteří se pak stávají zdroji nákazy pro novorozence a kojence. Ti jsou dávným kašlem ohroženi přímo na životě. Druhým důvodem je znovu se objevující záškrta, a to nejen v zemích třetího světa. V ČR bylo v roce 2022 hlášeno 5 případů onemocnění diftérií. Poprvé od roku 1995 (13).

Doporučovat pacientům sezónně důležitá očkování. V letní sezóně je to především očkování proti klíšťové encefalitidě. Středoevropská klíšťová encefalitida, jak název napovídá, se vyskytuje zejména v našem regionu. Česká republika patří mezi země s vůbec

nejvyšším výskytem nákazy. Zahraniční cestovatelé jsou vyzýváni k očkování před návštěvou ČR (14). Aktivita klíšťat zřejmě souvisí s klimatickými a krajinnými změnami (teplejší podnebí, přibývá vegetačních celků, ve kterých se klíšťatům daří, atd.). Očkování proti klíšťové encefalitidě lze provádět celoročně bez ohledu na sezónu. V sezóně je třeba jen u primovakcinovaných upozornit na nástup imunity, který lze očekávat ne dříve než 10 dní po druhé dávce vakcíny. Při použití zkráceného schématu s aplikací druhé dávky za 14 dní je to zhruba do měsíce od zahájení očkování.

Na podzim pak přichází sezóna očkování proti chřipce. Nově doprovázená i předsezónním očkováním proti původci covidu-19, tedy SARS-CoV-2. Očkování proti chřipce lze vhodně doplnit zejména u starších a zdravotně disponovaných pacientů očkováním proti pneumokokům. V roce 2023 schválily evropské lékové regulační orgány také novou vakcínu proti RS virům, vhodnou k použití u starších osob (15).

Očkovat těhotné. Dříve platilo doporučení neočkovat těhotné a kojící ženy. S dostupnými výsledky mnoha klinických studií u řady vakcín se i tato doporučení mění. V plném rozsahu to dnes platí pouze u živých vakcín. Na základě silných vědeckých důkazů hodnotících prospěch a možná rizika je v těhotenství naopak doporučováno očkování proti chřipce a covidu-19 (v kterékoli fázi gravidity) a proti tetanu, záškrtu a černému kašli (ve 3. trimestru) (16). Toto očkování funguje jako ochrana novorozence před pertusí v prvních 6 měsících života díky získaným mateřským protilátkám.

Zaměřit se na seniory a chronicky nemocné. S narůstajícím věkem dochází k jevu, označovanému jako imunosenescence, tedy vyvanutí, resp. modifikace imunity. Efekt očkování i přirozené imunizace v důsledku prodělaných onemocnění se během stárnutí mění. Proto je důležité v rámci péče o zdraví seniorů věnovat velkou pozornost potřebným očkováním. Na sezónní virové infekce (chřipka, covid-19, RS viry) často nasedají pneumokoky, které mohou být terminálním inzultem vedoucím k úmrtí. Očkování proti pneumokokům je proto vhodné doporučovat už od 50 let věku. Ve věku nad 65 let je plně hrazeno ze zdravotního pojištění (19). Pásový

opar je onemocněním, které může významně zhoršovat kvalitu života nejen u seniorů. K očkování je nyní k dispozici neživá rekombinantní vakcína Shingrix (GSK), vhodná pro očkování jak nad 50 let věku, tak u imuno-deficitních (na rozdíl od starších vakcín proti herpes zoster je Shingrix vakcína neživá, a může tak být podána i této rizikové skupině). Osoby s chronickým onemocněním a zejména s vrozenými či získanými defekty imunity jsou podobně ohrožené infekcemi jako senioři a vztahují se na ně stejná doporučení.

Neodrazovat od očkování. Pacient může sám z různých důvodů projevit zájem o další očkování. Dospělí do 30 let jsou vystaveni zvýšenému riziku meningokokových infekcí. Ještě před pandemií covidu-19 proběhla epi-

demie spalniček, postihující i osoby očkované v dětství v 70. a 80. letech. Mladí rodiče předškolních dětí docházejících do mateřských školek projevují obavy z nákazy varicelou, pokud ji v minulosti neprodělali. A konečně cestování do zahraničí včetně těch nejvíce exotických destinací není dnes nic neobvyklého. Předcestovní zdravotní příprava je komplexní doporučení, týkající se nejen povinných a doporučených očkování, ale i léků a dalších prostředků ochrany zdraví.

Závěr

Očkování je levnou, účinnou a nesrovnatelně bezpečnou metodou ochrany před více nebo méně nebezpečnými infekcemi. Imunomodulační efekt vakcín může být vy-

užit i terapeuticky u autoimunitních a nádorových onemocnění. Aplikace vakcíny představuje pro organismus vždy mnohem menší zátěž než kontakt se skutečným původcem nemoci. Proto lze až na výjimky bez obav podat (koaplikovat) i více vakcín najednou, je-li to potřebné (např. při přípravě cestovatele, před sezónou apod.). Odstupy mezi očkováními (u vakcíny které nejsou koaplikované) je třeba dodržovat zejména po živých vakcínách. Odstupy po neživých vakcínách nejsou nutné, nicméně pokud je to možné, je vhodné očkovat po 1–2 týdnech. Složitější schémata a kombinace vakcín, např. u cestovatelů, je vždy lepší svěřit specializovaným ambulancím očkování a cestovního lékařství.

LITERATURA

1. Kehagia E, Papakyriakoulou P, Valsami G. Advances in intranasal vaccine delivery: A promising non-invasive route of immunization. *Vaccine*. 2023;41(24):3589–3603.
2. Kamei K. Live attenuated vaccines in patients receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Nephrol. Pediatr Nephrol*. 2023 Apr 20;1–12.
3. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén; 2005.
4. Chlíbek R, et al. Očkování dospělých. Praha: Mladá Fronta; 2018.
5. Plocica J, Fengguang G, Das JK et al.: Engineering live attenuated vaccines: Old dogs learning new tricks. *J Transl Autoimmun*. 2023;6:100198.
6. Bröker M, Berti F, Costantino P: Factors contributing to the immunogenicity of meningococcal conjugate vaccines, *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Jul 2;12(7):1808–24.
7. [Internet] Souhrn údajů o přípravku. Přehled léčiv. SÚKL. [cited 2023 June 13]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

8. Prymula R, Arnoštová LT. Nové trendy ve vývoji vakcín s důrazem na aplikační formy. *Vakcinologie*. 2022;16(3):110–119.
9. Types of vaccine. *Vaccine Knowledge*. Oxford Vaccine Group. The University of Oxford. [cited 2023 June 13]. Available from: <https://vk.ovg.ox.ac.uk/types-of-vaccine>.
10. Matarazzo L, Bettencourt PJG. mRNA vaccines: a new opportunity for malaria, tuberculosis and HIV. *Front. Immunol*. 2023;14:1172691.
11. Pandya A, Shah Y, Kothari N, et al. The future of cancer immunotherapy: DNA vaccines leading the way. *Med Oncol*. 2023;40(7):200.
12. Almendro-Vázquez P, Laguna-Goya R, Paz-Artal E. Defending against SARS-CoV-2: The T cell perspective. *Front Immunol*. 2023;14:1107803.
13. Fabiánová K, Košťálová J, et al. Surveillance záškrtu v České republice. *Zprávy CEM. (Praha/SZÚ)*. 2023;32(1): 24–29.
14. Travel Health Pro: Country Information: The Czech Republic. UK Health Security Agency. [cited 2023 June 27].

Available from: <https://travelhealthpro.org.uk/country/62/czech-republic>.

15. FDA Approves First Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine. FDA NEWS RELEASE. May 03, 2023. [cited 27 June 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>.
16. Aktualizace doporučení očkování proti pertusi u těhotných. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. 10. 6. 2021. [cited 2023 June 12]. Available from: https://vakcinace.eu/storage/files/3/doporučení_a_stanoviska/2021/aktpertuseockotehot10_06_2021final.pdf.
17. Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, a o změně některých souvisejících zákonů v platném znění.
18. Vyhláška MZ č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem v platném znění.
19. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů v platném znění.