

# Možnosti a principy vakcinace proti covidu-19

Michal Křupka<sup>1</sup>, Petr Kosztyu<sup>1</sup>, Mojmír Račanský<sup>1,2\*</sup>, Jan Schovánek<sup>3\*</sup>,

Kristýna Sloupenská<sup>1</sup>, Jan Strojil<sup>4\*</sup>, Milan Raška<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav imunologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>2</sup>Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>4</sup>Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

\*Lékaři pracující na covidových pracovištích Fakultní nemocnice Olomouc

Rok 2020 zůstane pro většinu lidské populace nerozlučně spjat s pandemií onemocnění covid-19 způsobeného virem SARS-CoV-2. K 1. 1. 2021 bylo celosvětově hlášeno téměř 84 milionů potvrzených případů a více než 1,8 milionu úmrtí. Ačkoliv intenzivní protiepidemická opatření silně ovlivnila společenský život, vzdělávací systém i ekonomiku ve většině světa, jejich výsledkem zatím vždy bylo jen přechodné zpomalení šíření infekce. Po zmírnění omezení dosud pokaždé následovalo další šíření viru v populaci. Některými autoritami původně očekávaná imunita spojená s promořením populace se dosud výrazněji neprojevila. Vzhledem k absenci efektivní terapie jsou velké naděje vkládány do zavedení preventivní vakcinace. V současnosti se první vakcíny již stávají dostupnými, možným rizikem pro jejich úspěšné použití se však stává nedůvěra části laické, ale bohužel i odborné veřejnosti. Cílem této práce je podat aktuální přehled problematiky očkování proti SARS-CoV-2 včetně základních principů fungování nových typů genových vakcín.

**Klíčová slova:** covid-19, SARS-CoV-2, vakcína, mRNA, adenovirus.

## Possibilities and principles of vaccination against COVID-19

For the majority of people, the year 2020 will be inseparably linked to the COVID-19 pandemic which was caused by SARS-CoV-2. By January 1, 2021, nearly 84 million COVID-19 cases and more than 1.8 million COVID-19 associated deaths were confirmed worldwide. Implemented intensive anti-epidemic measures contributed to temporal reduction of the infection spread but they substantially influenced the social life, education system and economy on a global scale. After the anti-epidemic measures were relaxed, virus spread rate increased in the population immediately. Initially expected elicitation of herd immunity is under doubt. Great expectations are therefore pinned on the introduction of preventive vaccination. The first vaccines are now available, however, the distrust of a part of the general public and, unfortunately, also a part of the health-care professionals seems to be a possible obstacle for its successful use. The aim of this article is to present the topical overview of the issue of SARS-CoV-2 vaccination including basic principles of new types of gene vaccines.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, mRNA, adenovirus.

## Úvod

Koronaviry (čeleď Coronaviridae) jsou čeledí obalených virů, jejichž genom tvoří jednovláknová RNA s pozitivní polaritou (+ssRNA). Na povrchu viru jsou nápadné výstupky tvořené

silně glykosylovaným proteinem S (Spike), které se na elektronmikroskopických snímcích jeví jako korunu připomínající lem, který dal jméno celé čeledi (corona = lat. koruna). Spike protein je imunogenní a je schopen vyvolat

tvorbu protilátek neutralizujících virus. Čeleď obsahuje více než 40 druhů patogenních pro široké spektrum živočichů od netopýrů až po kytovce, člověka nevyjímaje. Čtyři druhy koronavirů v lidské populaci způsobují onemoc-

nění s mírnými příznaky (druhy HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCov-NL63 a HCov-OC43) a spolu s rhinoviry jsou majoritními původci běžných onemocnění z nachlazení (common cold), u imunosuprimovaných osob ale mohou vyvolat i pneumonii. Celkový podíl koronavirů na vyvolání běžných nemocí z nachlazení je stejně jako podíl jednotlivých druhů jen odhadován, díky nezávažnosti příznaků se laboratorní stanovení původce v běžné praxi neprovádí. Protilátky značící prodělání infekce jsou nalézány u většiny populace, reinfekce je pravděpodobně častá (1–3).

V roce 2003 se ale čeleď koronavirů nečekaně rozrostla. Počátkem roku byl v privátní nemocnici ve vietnamské Hanoji hospitalizován pacient s neobvyklým respiračním onemocněním vzbuzujícím podezření na ptačí chřipku. 28. února 2003 nemocnice požádala o spolupráci Světovou zdravotnickou organizaci (WHO) a následně byl na místo vyslán italský specialista dr. Carlo Urbani. Ten rozpoznal hrozbu nové infekce a informoval WHO a vietnamskou vládu. Dr. Urbani sám na infekci zemřel následující měsíc. Původ infekce byl dopátrán přes hotel Metropol v Hong-Kongu do provincie Guangdong v pevninské Číně. Tam infekce epidemie probíhala už od listopadu 2002 a rozšířena byla lékařem, který se při cestě do Hong-Kongu ubytoval v již zmíněném hotelu a nakazil více než deset dalších hostů. Ti infekci rozšířili do Vietnamu, Kanady, USA, Singapuru a Taiwanu. Čínské úřady následně čelily kritice za odkládání informování mezinárodních autorit o probíhající neznámé infekci. Pro onemocnění se vžilo pojmenování SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) a jako původce byl záhy identifikován nový koronavirus nazvaný SARS-CoV. Během epidemie v letech 2002 a 2003 bylo identifikováno 8 422 případů infekce a 916 úmrtí. Smrtnost závisela především na věku, u osob mladších než 35 let nepřesáhla 2 %, u osob starších 75 let se pohybovala kolem 70 %. Epidemii se podařilo zvládnout i díky tomu, že u infikovaných jedinců onemocnění probíhalo s klinicky výraznými projevy. To umožnilo jejich efektivní dohledávání a izolaci. Jak bylo později zjištěno, původním zdrojem viru SARS-CoV byli netopýři a přenos na člověka byl pravděpodobně zprostředkovan cibetkou (3, 4).

Další člen do rodiny koronavirů patogenických pro člověka přibyl v roce 2012, kdy byl v Saudské Arábii hospitalizován 60letý muž s pneumonií. Tento muž následně zemřel na respirační a renální selhání. Z jeho sputa byl na buněčné kultuře zachycen dosud neznámý druh koronaviru. Onemocnění bylo nazváno Middle East Respiratory Syndrome (MERS), virus jej způsobující potom MERS-CoV. Do konce roku 2019 bylo podle WHO zaznamenáno celkem 2 502 onemocnění a 861 úmrtí, smrtnost tedy přesahovala 34 %. Většina onemocnění se objevila na Arabském poloostrově, virus je na člověka přenášen velbloudy (5).

Koncem roku 2019 se v Číně začalo šířit další neznámé respirační onemocnění, jehož původce dostal název 2019-nCoV, později změněný na SARS-CoV-2 a jím způsobované onemocnění budeme znát jako covid-19.

### Covid-19

Epidemiologické a virologické studie WHO předpokládají, že se infekce šíří zejména od symptomatických nakažených na ostatní pomocí kapének a aerosolu z dýchacích cest, přímým kontaktem s nakaženou osobou nebo kontaktem s kontaminovanými předměty/povrchy. Největší koncentrace viru byly prokázány u infikovaných osob v horních cestách dýchacích (nos a krk) v prvních 3 dnech od vzniku příznaků. Za asymptomatické jsou považovány osoby, u kterých se nevyvinou žádné z klinických příznaků onemocnění. Lehká forma je definována jako onemocnění u symptomatického pacienta bez známek virové pneumonie nebo hypoxie. Jako středně těžká forma se hodnotí onemocnění, kdy dochází ke vzniku virové pneumonie, ale pacient ještě nemá známky těžké pneumonie (dechová frekvence nad 30/min, známky dechové tísně nebo pokles saturace krve kyslíkem pod 90 %). Kritická forma onemocnění se dle WHO ještě dále dělí na formu s rozvinutým syndromem akutní dechové tísně (ARDS), na formu septickou a formu s rozvinutým septickým šokem.

Toto rozdělení se využívá ke stratifikaci léčby a indikaci eventuální hospitalizace. Všem lidem s prokázanou infekcí je nařazena domácí izolace v minimální délce 10 dní. U pacientů s mírnou formou onemocnění je doporučena symptomatická léčba, zejména

antipyretika a rehydratace. Pro pacienty se středně závažnou formou, tedy pneumonií bez tachypnoe a hyposaturace, platí stejné doporučení jako pro formu mírnou, včetně nedoporučení antibiotik v případech bez prokázané bakteriální superinfekce. Tito pacienti by však měli důkladně sledovat svůj zdravotní stav, měli by být v telefonickém kontaktu se svým praktickým lékařem a při známkách zhoršování klinického stavu by měli vyhledat lékařskou péči (zejm. rozvoj dechové tísně). Hospitalizace by měla být zvážena i u pacientů se středně těžkou formou onemocnění a současně s některým z rizikových faktorů vzniku těžké formy, mezi které se počítají: věk nad 60 let, kouření, diabetes, hypertenze, chronické onemocnění srdce, plic či ledvin, cerebrovaskulární onemocnění, imunosuprese a aktivní onkologické onemocnění. Těžké a kritické formy onemocnění jsou indikovány k hospitalizaci vždy a vyžadují různé varianty oxygenoterapie a rozšířené orgánové podpory, dle průběhu onemocnění a případných komorbidit (6).

Za poslední rok byla v terapii covidu-19 vyzkoušena řada látek, ale pouze u několika máme v ruce robustní důkazy jejich účinnosti. Mezi standardy léčby patří trombopropylaxe u hospitalizovaných pacientů (7) a dexamethason u pacientů vyžadujících oxygenoterapii (8). Role remdesiviru zůstává nejistá, dnes se preferuje jeho užití u pacientů vyžadujících nízký průtok O<sub>2</sub>, nicméně někteří jej již nedoporučují (9). Mezi látky s klinickými daty podporujícími účinnost patří i monoklonální protilátky, např. bamlanivimab či kombinace kasirivimabu a imdevimabu, které mohou sloužit jako pasivní imunizace.

Iniciální anekdotické zprávy o riziku použití nesteroidních antiflogistik se ukázaly jako nepodložené (10), stejně tak obavy z ACE inhibitorů (11). Přínos rekonvalescentní plazmy nebyl jednoznačně potvrzen a její podání mimo klinická hodnocení je kontroverzní (12).

Selhal hydroxychlorochin (13) a ani azithromycin již nepatří do léčby, podobně jako lopinavir-ritonavir (14). Diskuze pokračuje o možném efektu antiparazitika ivermektinu, ale jeho *in vitro* účinnost byla prokázána při koncentracích vysoko převyšujících dosažitelné hladiny *in vivo* (15). Další léčiva, u kterých nebyl klinický přínos prokázán, zahrnují

fluvoxamin, famotidin, kolchicin, vitamin D či zinek. Českým specifíkem je potom diskuze o možném účinku inosin pranobexu (Isoprinosine®). Na toto téma dosud ale byla publikována jediná retrospektivní studie, která je diskutována pro řadu metodických a etických pochybení, a její závěry tak nelze považovat za validní (16). Použití těchto léčivých látek mimo klinická hodnocení nelze obecně doporučit.

SARS-CoV-2 indukuje u většiny infikovaných jedinců tvorbu protilátek tříd IgM, IgA a IgG proti virovému N nebo S proteinu. Protilátky se objevují podle obvyklého schématu, IgM jsou prvními protilátkami produkovány u většiny infikovaných do 14 dnů po objevení symptomů. Jejich hladina nicméně rychle klesá a v průměru po 60 dnech již není detekovatelná. IgG protilátky mají největší důležitost pro dlouhodobou ochranu před infekcí a pro sérologické testování prodělané infekce. Vznikají obvykle do 7–14 dnů po objevení symptomů. Nejvyšší hladiny dosahují IgG 3.–7. týden po objevení symptomů a jejich koncentrace klesá výrazně pomaleji než u IgM. Většina studií ukazuje, že hladina vzniklých IgG je relativně stabilní a IgG byly detekovatelné po dobu nejméně 3–5 měsíců od objevení symptomů. Ukazuje se, že hladina protilátek koreluje se závažností onemocnění. Většina studií ukazuje vyšší hladiny protilátek IgM, IgA i IgG u více závažného průběhu (17).

Mezi IgG protilátkami mají nejdůležitější zastoupení tzv. neutralizační protilátky, jejichž funkcí je odstranění viru a ochrana před reinfekcí po přirozeně prodělané infekci nebo imunizaci. Je důležité zmínit, že přetrvávání specifických IgG protilátek nemusí nutně znamenat přetrvávání neutralizačních protilátek.

O vývoji hladin postinfekčních specifických protilátek v delším časovém období je dosud dostupné jen omezené množství dat. Recentní studie ale ukazuje, že zatímco u středně těžkých a těžkých forem infekce sérologická pozitivita přetrvává více než 210 dnů, u bezpříznakových forem onemocnění, které jsou nejčastější, protilátky většinou mizí během několika desítek dnů (18). Dosud ale není jasné, do jaké míry jsou postinfekční protilátky schopny poskytnout tzv. sterilizující imunitu zabraňující nejen vzniku symptomů, ale i přenosu viru na další osoby. V literatuře již byly publikovány případy

reinfekce osob, které covid-19 v minulosti prodělaly, zatím ale jde jen o jednotlivé kazuistiky bez dostatku dat k vyvození obecných závěrů.

### Příliš rychlé vakcíny?

Rychlost vývoje vakcín proti infekci virem SARS-CoV-2 je ovlivněna několika zásadními faktory. Prvním z nich je fakt, že intenzivní výzkum byl již v minulosti zaměřen na vývoj vakcín proti virům SARS-CoV-1 a MERS-CoV. Struktura a imunogenita koronavirového spike proteinu tak díky poměrně vysoké míře homologie mezi druhy byla již poměrně dobře prozkoumána. Druhým faktorem je využití nových typů „genových“ vakcín, umožňujících mnohem rychlejší vývoj samotné očkovací látky oproti již zavedeným typům vakcín. O atenuované vakcíně proti tuberkulóze je známo, že vznikala 13 let a bylo potřeba 231 pasáží, než původní mikroorganismus nasbíral dostatek mutací pro ztrátu patogenity. Vývoj inaktivovaných, toxoidových, subjednotkových a rekombinantních vakcín je už o poznání rychlejší, stále však zahrnuje zdlouhavou purifikaci, charakterizaci a standardizaci obsažených antigenů. Tento proces u genových vakcín odpadá, protože cílový antigen je produkován až buňkami očkovaného jedince. Genový konstrukt nesoucí informaci pro syntézu antigenu pak lze moderními metodami připravit v řádu několika málo dnů, pokud jsou jako v tomto případě k dispozici již otestované nástroje molekulární biologie. Zásadní vliv na rychlost vývoje má samozřejmě také alokace zdrojů, kdy vzhledem k závažnosti pandemické situace byly výzkumným týmům ochotně uvolněny

dostatečné finanční a personální prostředky. Neopomenutelným faktorem je také pandemie samotná, kdy vysoká frekvence výskytu infekce umožňuje mnohem rychlejší stanovení efektivity vakcíny, než je obvyklé u běžných infekcí. Pro statistické vyhodnocení efektivity je totiž nutné nasbírat dostatečný počet exponovaných a následně infikovaných jedinců v kontrolní skupině, což u vzácnějších chorob nebo chorob s omezeným geografickým rozšířením může trvat poměrně dlouhou dobu. Opomenout nelze ani urychlení administrativních procedur spojených se schválením jednotlivých přípravků spojené se všeobecnou snahou umožnit rychlé uvedení přípravků na trh. Z hlediska rychlosti produkce vakcín je důležitá ochota farmaceutických firem riskovat masivní investice do zahájení velkoobjemové výroby už před finálním schválením přípravků registračními autoritami. Díky kombinaci všech zmíněných faktorů tak došlo k uvedení prvních vakcín do praxe v rekordním čase, ale za dodržení obvyklých požadavků pro registraci očkovací látky.

### Genové vakcíny přicházejí

Ačkoliv jsou metody využití vakcín založených na nukleových kyselinách nesoucích informaci pro syntézu antigenu přímo v buňkách očkovaného jedince často chápány jako převratná novinka, první publikace zabývající se úspěšným využitím plazmidové DNA nebo komplexu RNA/lipidová nanočástice ve vakcinačním experimentu jsou staré více než čtvrt století (19, 20). Klasické DNA vakcíny založené na injekci prosté cirkulární DNA (plazmidu)

Tab. 1. Vakcíny smluvně předjednané k dodávkám do Evropské unie

Výrobce (země)	Typ vakcíny	Schválení pro použití v EU	Plánovaný objem dodávky
BioNTech (Německo)/Pfizer (USA)	mRNA/lipidové částice	schválena 21. 12. 2020	600 milionů
Moderna (USA)	mRNA/lipidové částice	schválena 6. 1. 2021	160 milionů
Johnson & Johnson (USA)	adenovirus Ad26	2. čtvrtletí 2021?	400 milionů
AstraZeneca/Oxford University (GB)	adenovirus ChAdOX (Chimpanzee Adenovirus Oxford)	leden/únor 2021?	400 milionů
GlaxoSmithKline (GB)/Sanofi (Francie)	rekombinantní protein + adjuvans	poslední čtvrtletí 2021?	300 milionů
Curevac (Německo)	mRNA/lipidové částice	duben 2021?	405 milionů
Novavax (USA)	rekombinantní protein + saponinové adjuvans Matrix-M™	?	160 milionů

(zdroj: webové stránky Evropské komise, dostupné na adrese: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/cs/qanda\\_20\\_2467](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/cs/qanda_20_2467))

prokázaly slibné výsledky při experimentech na laboratorních hlodavcích, u velkých zvířat a člověka se ale jejich imunogenita ukázala jako nízká. Jedním z předpokládaných hlavních důvodů je nízká efektivita přestupu plazmidové DNA přes buněčné membrány, zejména přes membránu jadernou. Další výzkum se tak soustředil hlavně na vývoj různých nosičů umožňujících tyto bariéry překonat, včetně virových vektorů (21). Vakcinační využití mRNA bylo dlouhou dobu limitováno dvěma faktory – nízkou stabilitou a jejich rozeznáváním receptory buněk nespecifické imunity (tzv. Toll-like receptory) vedoucím k aktivaci těchto buněk spojené mimo jiné s nežádoucí vysokou produkcí cytokinu interferonu  $\alpha$ . Tento mechanismus imunity fyziologicky namířený proti infekci RNA viry mimo jiné silně omezuje syntézu antigenu kódovaného aplikovanou mRNA v cílových buňkách. Jako řešení se ukázala náhrada uridinu v sekvenci mRNA vakcíny jeho analogem. Uridin je jeden z nukleosidů tvořících RNA, jeho modifikovaným analogem používaným pro přípravu vakcinační mRNA je pseudouridin. Taková mRNA vakcína už není sama rozeznávána imunitním systémem, ale zůstává pro buňky „čitelná“ (22). V roce 2018 potom bylo lékovými agenturami EU i USA schváleno první léčivo založené na principu RNA/lipidová nanočástice s názvem patisiran (výrobní název Onpattro), a to pro léčbu vzácné vrozené formy polyneuropatie. Zde však nejde o mRNA nesoucí informaci pro tvorbu antigenu, ale naopak krátkou interferující siRNA snižující nechtěnou expresi konkrétního proteinu (23). mRNA vakcíny byly paralelně testovány v klinických studiích již mnoho let. V roce 2017 bylo registrováno více než 40 klinických studií s mRNA vakcínami zejména u infekčních (HIV, chřipka, vztekliny) a nádorových (myeloidní leukemie, glioblastom, karcinom ledvin, karcinom prostaty, ovariální karcinom) onemocnění, kde mRNA vykázala velmi dobrý bezpečnostní profil (24).

Cestou modifikované mRNA v lipidovém částicovém nosiči se vydaly i vědecké týmy firem BioNTech/Pfizer, Moderna a dalších. Vakcinační RNA v těchto přípravcích je vyráběna *in vitro* enzymatickým přepisem z biotechnologicky připraveného úseku DNA. Při výrobě tedy není použito buněčných kultur a složení vakcíny je tak přesně chemicky definováno.

U obou vakcín je RNA uzavřena v lipidových nanočásticích obsahujících lipid modifikovaný polyethylenglykolem. Nevýhodou těchto přípravků je poměrně nízká stabilita, kvůli které je vakcíny pro delší skladování nutné zamrazit. Výsledky klinického testování byly ke konci roku 2020 publikovány u dvou vakcín. Do studie vakcíny BioNTech/Pfizer (BNT162b2) bylo zahrnuto 43 548 osob, randomizovaných do experimentální a placebo skupiny. Po dvou dávkách byla prokázána efektivita 95 % v zabránění příznakové infekce (25). Studie vakcíny firmy Moderna (mRNA-1273), zahrnující v obou skupinách celkem 30 420 osob potom prokázala efektivitu 94,1 % (26).

Jinou strategií zvolila firma AstraZeneca ve spolupráci s Oxford University, která k dopravě genetické informace do buňky použila adenovirový vektor nesoucí gen pro syntézu spike proteinu. Adenoviry jsou DNA viry běžně se vyskytující u člověka, infekce může být asymptomatická nebo probíhat jako lehká infekce horních cest dýchacích. Na nemocech z nachlazení se podílí přibližně 5 % a s věkem promožují většinu populace. Adenovirové vektory jsou pro konstrukci vakcín výhodné z několika důvodů, jako je jejich schopnost vpravit virovou DNA (včetně sekvence kódující vakcinační antigen) do jádra buňky a vyvolat silnou imunitní odpověď, jejich poměrně snadná genová modifikace a stabilita virové částice. Z hlediska bezpečnosti je důležité, že adenoviry postrádají schopnost měnit DNA cílových buněk vkládáním vlastních genů. Vakcinační adenovirus nese gen pro S protein pocházející z koronaviru SARS-CoV-2, nikoliv však protein samotný. Tento gen se dostane s očkovacím adenovirem do buněk očkované osoby, kde se přepíše do mRNA, podle níž vznikne samotný imunogenní S protein. Ke konstrukci adenovirových vakcín jsou vždy používány replikačně defektní kmeny, vzniklé modifikací virů lidských nebo opičích, které jsou neschopné vyvolat systémovou infekci. Toho je dosaženo odstraněním nebo změnou genů zásadních pro replikaci viru. Problémem pro použití v praxi je vysoká frekvence výskytu protilátek proti adenovirům v běžné populaci. Ty jsou schopny vakcinační virus neutralizovat ještě před průnikem do cílové buňky, a způsobit tak selhání vakcíny. Tento problém lze vyřešit použitím adenovirů s nízkou séroprevalencí (např. AdV26 a Adv35) nebo adenovirů zvířecích (27, 28).

Vakcína firmy AstraZeneca je založena na vakcinačním vektoru Chimpanzee Adenovirus Oxford (ChAdOx), který je odvozen od izolátu šimpanzího adenoviru (29). Podobné vakcinační kmeny již byly v minulosti předmětem obsáhlého preklinického testování ve spojení s antigeny malárie, HIV, chřipky, vztekliny, hepatitidy C, eboly, horečky údolí Rift, a co je důležité, testovány byly i kmeny nesoucí spike protein virů SARS a MERS. První výsledky testování vakcíny nesoucí antigen SARS-CoV na zvířecím modelu byly přitom zveřejněny již v roce 2006, u vakcíny ChAdOx1 MERS byly dokonce zveřejněny i výsledky I. fáze klinického testování (30, 31).

Výsledky klinického testování adenovirové vakcíny ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) byly zveřejněny v prosinci roku 2020, kde protektivita při aplikaci dvou standardních dávek byla 62,1 %, ale při redukcii první dávky dosáhla až 90 % (32). Výhodou adenovirové vakcíny AZD1222 oproti mRNA vakcínám je vyšší stabilita umožňující skladování při 2–8 °C. Tento očkovací přípravek byl dosud schválen k užití ve Velké Británii, Indii a Brazílii.

Na principu adenovirového vektoru je založena také ruská vakcína Sputnik V (Gam-KOVID-Vac), která byla vůbec první vakcínou uvedenou na trh. Je založena na vektoru odvozeném z lidského adenoviru Ad26 (první dávka) a Ad5 (druhá dávka). Vakcína je však stále součástí odborných polemik kvůli uvedení do praxe před dokončením klinického testování fáze III. V různých fázích vývoje je i několik dalších adenovirových vakcín jiných výzkumných týmů. Schematicky je princip tvorby a funkce zmíněných vakcín znázorněn na Obr. 1.

## A co dál?

Očkování vakcínou BioNTech/Pfizer bylo zahájeno 8. prosince 2020 ve Velké Británii. V USA bylo zahájeno očkování 14. prosince. Následoval Izrael, kde byl 19. prosince prvním očkovaným premiér Benjamin Netanyahu. První země Evropské unie následovaly 27. 12. Nákup vakcín pro země EU je organizován centrálně prostřednictvím Evropské komise. Komise se rozhodla vytvořit diverzifikované portfolio vakcín založených na různých technologiích s cílem zajistit dostatečný počet dávek i v případě, že by některé z vyvíjených přípravků měly problémy s registrací, a došlo tak k problémům s plněním dohodnutých dodávek. Celkově byly

předjednány dodávky více než 2 miliard dávek od sedmi firem (Tab. 1). Tímto postupem se podařilo dosáhnout prioritnosti dodávek a smluvní ceny, které by byly zvláště pro menší země jednotlivě jen těžko dosažitelné. U první schválené vakcíny BioNTech/Pfizer bylo původně dojednané množství 300 milionů dodatečně zdvojnásobeno.

V České republice je plánováno rozdělení očkovací kampaně do několika fází. Ve fázích I.A a I.B je zahrnuto centralizované očkování zdravotnických pracovníků, pracovníků záchranných složek, zaměstnanců a klientů domovů pro seniory, příslušníků Armády ČR, zaměstnanců krizové infrastruktury, chronicky nemocných a seniorů starších 65 let. Tato fáze by měla trvat cca do dubna 2021 a měla by být zajištěna dodávkami vakcín založených na mRNA, které jsou náročné na skladování a budou proto aplikovány v očkovacích centrech nemocnic. Od března až dubna 2021 se předpokládá souběžné zahájení decentralizované fáze II pro registrovanou veřejnost. Tato část kampaně by měla být prováděna především v ordinacích praktických lékařů pomocí očkovacích přípravků skladovatelných v běžné lednici, jako první takový přípravek se očekává vakcína AstraZeneca/Oxford University. Postupné proočkování veřejnosti je plánováno přibližně do přelomu let 2021/22.

Protože celá očkovací kampaň je založena na dobrovolnosti, tak její výsledek je silně závislý na důvěře veřejnosti v bezpečnost a efektivitu vakcinace. Klíčovou roli tak může sehrát kvalitní informační kampaň včetně intenzivní komunikace mezi zdravotníky a jejich pacienty. Na druhou stranu je třeba respektovat reálné možnosti očkování a neklást na něj nereálné nároky. Všechny postupně schvalované vakcíny jsou testovány na efektivitu v zabránění symptomatického onemocnění, zatím ale není známo, do jaké míry jsou schopny zabránit i přechodnému nosičství viru, a tak i jeho přenosu (to ale není vyjasněno ani u imunity postinfekční). Proočkování populace navíc bude probíhat postupně v průběhu velké části tohoto roku. Ačkoliv tak má očkování výrazný potenciál zastavit pandemické šíření viru covid-19, nelze od něj očekávat automatické rychlé rušení dosavadních protiepidemických opatření, jako je nošení ochranných roušek nebo limity pro počty osob na hromadných akcích. Pro dosažení tzv. kolek-

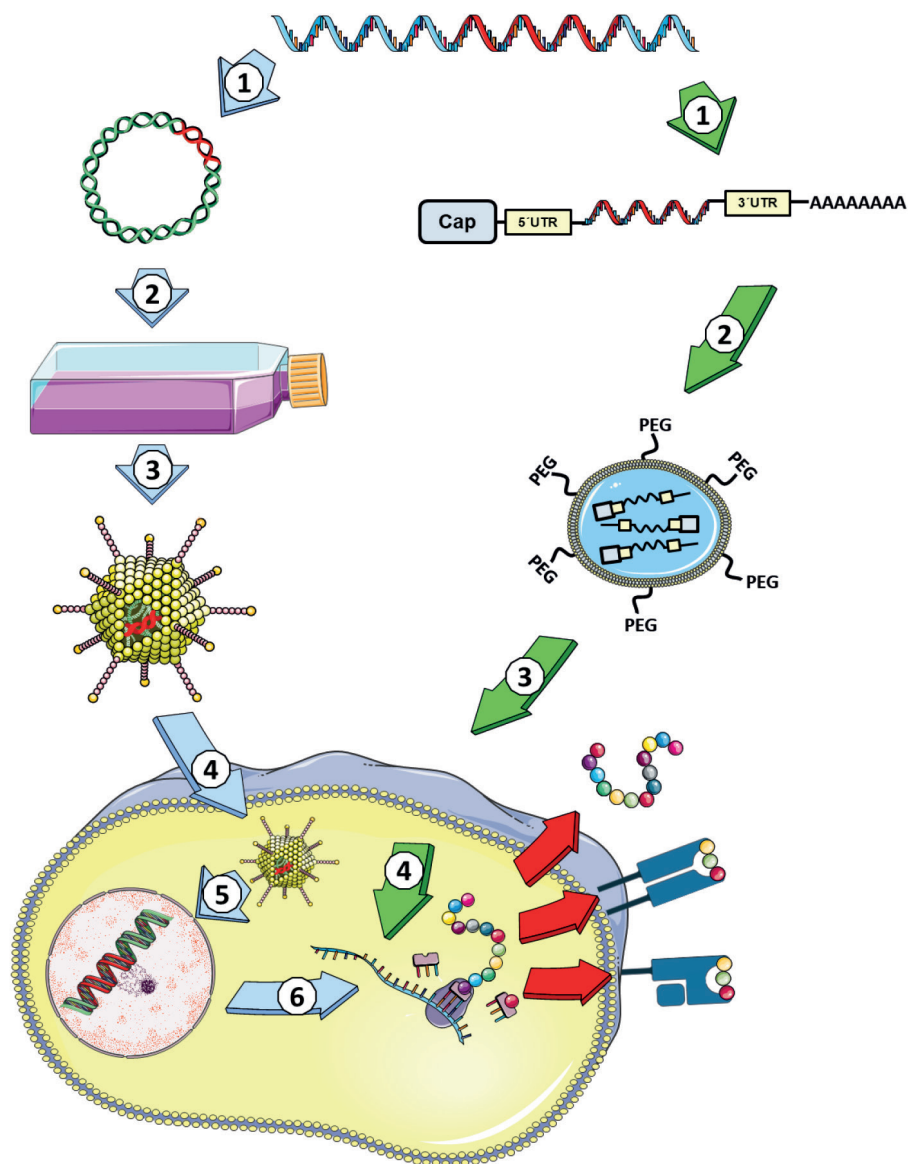
tivní imunity spojené se zastavením šíření viru v populaci je potřebný podíl imunních jedinců odhadován u SARS-CoV-2 na 60–75 %.

### První na cílové pásce

První vakcínou, která byla schválena pro použití v zemích EU, se stala očkovací látka

firem BioNTech/Pfizer uvedená na trh pod názvem Comirnaty®. Oproti zažitým standardům je vakcína dodávána ve formě vícedávkových injekčních lahviček, určených pro aplikaci 5 dávek. Jedna lahvička obsahuje 0,45 ml koncentráty pro injekční disperzi, před podáním se koncentrát ředí aseptickým přidáním 1,8 ml

**Obr. 1.** Základní principy tvorby a efektu působení vakcín založených na adenovirových vektorech (modré šipky) a komplexu mRNA/lipidová částice (zelené šipky). Vytvořeno za použití šablony Servier Medical Art (<https://smart.servier.com/>).



Adenovirové vakcíny vznikají vložením genového úseku pro tvorbu cílového antigenu do DNA kódující složky nosičového adenoviru (1). Tato DNA je vpravena do produkčních buněk kultivovaných *in vitro* (2), které na jejím základě produkují rekombinantní virový vektor (3). Ten je následně izolován, přečištěn a použit k vakcinaci (4). Virus umožní přenos rekombinantní DNA do jádra cílové buňky (5), kde dojde k přepisu genu pro antigen do mRNA a podle ní je v cytoplasmě syntetizován samotný antigenní protein (6).

Vakcíny založené na mRNA jsou produkovány pomocí enzymatického *in vitro* přepisu cílového genu do podoby lidské mRNA (1) obsahující klíčové struktury, jako je „čepička“ (cap) na 5' konci, poly(A) sekvence na 3' konci a nepřekladané sekvence (UTR). Tato struktura je potom obalena do lipidové nanočástice povrchově modifikované polyethylenglykolem (PEG), který zvyšuje stabilitu celé struktury v organismu (2). Po aplikaci tohoto přípravku ve formě vakcíny (3) dochází na základě informace v mRNA k tvorbě antigenního proteinu v cílové buňce.

Buňkou exprimovaný antigen může být následně sekretován z buňky nebo prezentován na jejím povrchu v komplexu s HLA molekulami I. nebo II. třídy.

fyzilogického roztoku (0,9% roztok chloridu sodného). Vznikne tak 2,25 ml roztoku určeného původně k aplikaci 5 dávek po 0,3 ml. Zbylý objem byl určen jako rezerva pro zajištění správného dávkování, ale dodatečně bylo schváleno jeho využití jakožto 6. dávky. Naředená vakcína je podle souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) použitelná po dobu 6 hodin. Neředenou vakcínu je možno skladovat 5 dnů při 2–8 °C, pro delší uchování je nutná teplota < -60 °C v hlubokomrazícím boxu nebo kontejneru se suchým ledem. Z tohoto důvodu se s tímto přípravkem počítá pouze pro použití v síti očkovacích center.

Druhou vakcínou, která již prošla evropským schvalovacím procesem a stala se dostupnou v době přípravy této publikace, je vakcína firmy Moderna, distribuovaná jako COVID-19 Vaccine Moderna. Na trh je dodávána jako vícedávková lahvička obsahující 10 dávek po 0,5 ml. Oproti předchozí vakcíně se již dále neředí a je možno ji dlouhodobě skladovat při běžné mrazákové teplotě (-15 °C až -25 °C). Neotevřená vakcína ale podle SPC může být skladována až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C (chladnička). Neotevřená vakcína může být uchována až 12 hodin při teplotě

do 25 °C, po odebrání první dávky však musí být spotřebována do 6 hodin.

Americký poradní sbor pro vakcinační postupy (The Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) zřízený při Centru pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention, zkratka CDC) vydal pro tyto dvě vakcíny prů-

běžné aktualizované doporučené postupy. Stručný překlad zásadních bodů předkládáme v této publikaci (Box 1). Vzhledem k tomu, že žádný z těchto dvou očkovacích přípravků není založen na obsahu živých mikroorganismů, které by mohly být rizikem pro imunosuprimované jedince, je jedinou absolutní kontraindikací pro jejich

Tab. 2. Složení vakcín proti covidu-19 registrovaných v EU

Složka	BioNTech/Pfizer	Moderna
<b>Účinná látka</b>	mRNA kódující spike (S) glykoprotein viru SARS-CoV-2 s modifikovanými nukleosidy	
<b>Složky lipidové nanočástice</b>	2[(polyethylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (lipid ALC-0159)	Polyethylenglykol 2000 dimyristoylglycerol
	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholin (kolfosceryl-steáráť)	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholin (kolfosceryl-steáráť)
	Cholesterol	Cholesterol
	(4-hydroxybut-1-yl)-bis [hex-1,6-diyl(hex-2-yl-dekanoát)] amin (lipid ALC-0315)	Lipid SM-102
<b>Složky puřrovacího roztoku</b>	Chlorid draselný	Trometamin (Tris)
	Dihydrogenfosforečnan draselný	Trometamin hydrochlorid (Tris-Cl)
	Chlorid sodný	Kyselina octová
	Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného	Octan sodný
	Sacharóza	Sacharóza
<b>Materiál zátky</b>	Syntetická brombutylová pryř	Syntetická chlorbutylová pryř

(zdroj: SPC přípravků; webové stránky CDC: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations>)

**Box 1. Souhrn doporučení amerického Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) pro použití mRNA vakcín proti SARS-CoV-2**

<b>Týká se mRNA vakcín formulovaných do lipidových nanočástic kódujících spike glykoprotein SARS-CoV-2 (tj. vakcín BioNTech/Pfizer a Moderna).</b>
Indikovaná věková kategorie: BioNTech/Pfizer ≥ 16 let, Moderna ≥ 18 let.
Způsob podání – intramuskulárně, ve dvou dávkách:
■ BioNTech/Pfizer (30 µg, 0,3 ml): třítydenní odstup (pozn. autora – podle SPC jde prodloužit až na 42 dnů).
■ Moderna (100 µg, 0,5 ml): měsíční odstup (28 dnů).
Žádná z obou vakcín není upřednostňována, v očkovacím schématu ale nejsou vzájemně zaměnitelné.
Kvůli absenci dat o možné koadministraci by vakcína měla být podána samostatně s odstupem min. 14 dnů od jiné vakcíny.
Data ukazují na bezpečnost vakcíny u osob, které prodělaly symptomatickou či asymptomatickou formu covidu-19 a těmto osobám se očkování doporučuje. Provádění sérologických testů pouze kvůli rozhodnutí o indikovanosti očkování se nedoporučuje.
U aktuálně infekčních osob se očkování odsouvá do doby po odeznění infekce (min. splnění podmínek pro ukončení izolace). Vzhledem k předpokládané dočasné imunitě je možné očkování odložit až o 90 dnů (např. při nedostatku očkovací látky).
U osob po léčbě covidu pomocí monoklonálních protilátek nebo rekonvalescentní plazmy se doporučuje očkování odložit o 90 dnů.
Vakcína se nedoporučuje jako způsob postexpoziční profylaxe.
K použití vakcín u imunokompromitovaných osob není dostatek dat. Očkování je možné, pokud nejsou přítomny obecné kontraindikace, ale pacient by měl být poučen o možné snížené efektivitě.
K použití vakcín u osob trpících autoimunitními chorobami není dostatek dat. Očkování je možné, pokud nejsou přítomny obecné kontraindikace očkování.
K použití vakcín u těhotných a kojících žen není dostatek dat, vzhledem k mechanismu účinku však nejsou předpokládána rizika. Rutinní provádění těhotenských testů před očkováním není doporučeno. Po očkování není nutné odkládat snahu o otěhotnění.
Byly pozorovány následující časté nežádoucí reakce:
■ lokální: bolestivost, otok a zarudnutí v místě aplikace, ohraničená axilární lymfadenopatie,
■ celkové: zvýšená teplota či horečka, bolest hlavy, zimnice, únava, artralgie a myalgie. Většina reakcí se objevuje do 3 dnů od aplikace a odeznívá za 1–3 dny. Častější jsou reakce po druhé dávce.
Ke zvládnutí reakcí je možno použít analgetika a antipyretika (NSAID, paracetamol), nedoporučuje se ale jejich preventivní podání.
Anafylaktická reakce po první dávce vakcíny nebo po některé z jejích složek je kontraindikací k podání druhé dávky. Kontraindikací je i alergie časného typu na jednotlivé složky vakcíny, včetně polyethylenglykolu a s ním zkříženě reagujícího polysorbátu (Tween®).
Pracoviště aplikující vakcínu musí být vybaveno pro zvládnutí anafylaktické reakce. Očkování jedinci by měli být sledováni minimálně 15 minut, osoby s historií těžší alergické reakce na injekční léčiva minimálně 30 minut.
Zdroj: <i>Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States</i> , dostupné na webové adrese: <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations">https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations</a>

podání těžká alergická reakce na vakcínu samotnou nebo některou z jejích složek. Z tohoto pohledu je velkou výhodou, že jde o chemicky podrobně definované očkovací látky neobsahující alergeny v jiných vakcínách obvyklé (neomycin, želatina, vaječné proteiny, formaldehyd, konzervanty, zvířecí proteiny). Z látek s alergenním potenciálem je v těchto přípravcích obsažen v podstatě jen polyethylenglykol vázaný na lipidy nosných nanočástic. Kompletní složení dvou uvedených očkovacích přípravků je uvedeno v tabulce 2.

## LITERATURA

1. Beneš J a kol. Infekční lékařství. Galén, Praha 2009, 651 s.
2. Collier L, Kellam P, Oxford J. Human Virology. Oxford University Press Inc. New York 2011, 365 s.
3. Cui J, Li F, Shi, Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(3):181-192.
4. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology* 2003; 8 Suppl 1: S9-14.
5. Al-Omari A, Rabaan AA, Salih S, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. MERS coronavirus outbreak: Implications for emerging viral infections. *Diagn Microbiol Infect, DiS.* 2019; 93(3): 265–285.
6. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 [online] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196> [cit. 2021-01-22].
7. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. American Society of Hematology [online] <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> [cit. 2020-12-24].
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; *NEJMoa2021436*.
9. Siemieniuk R, Rochwerf B, Agoritsas T, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020; 370: m3379.
10. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med* 2020; 17: e1003308.
11. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [online] [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) [cit. 2021-1-21].
12. Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; *NEJMoa2031304*.
13. US FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. June 15, 2020 [online]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and> [cit. 2021-1-21].

## Závěr

Očkování představuje dosud nejnadějnější způsob, jak se vypořádat s epidemií viru SARS-CoV-2. Přestože vakcíny, které byly uvedeny na trh, jsou svým principem inovativní a konkrétní formulace pro prevenci covidu-19 byly vyvinuty v rekordně krátkém čase, jde o přípravky s dobře prokázanou bezpečností a efektivitou a jejich podání má jen velmi málo reálných kontraindikací. Pro dosažení dostatečně vysoké proočkovnosti je kromě zvládnutí logistických problémů zásadní i získání dostatečné důvěry v očkování mezi laickou i odbornou veřejností

navzdory hojně se vyskytujícím zkresleným informacím či přímo záměrným dezinformacím, objevujícím se především v elektronických médiích.

Poděkování:

Práce byla podpořena projektem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy OPVVV CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16\_025/0007397, projektem MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a studentským grantem Lékařské fakulty Univerzity Palackého LF\_UP\_2020\_016.

14. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 96(10259): 1345–1352.
15. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)* 2020; 73: 593.
16. Smolej L. Posouzení publikace „Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic“. Beran J et al., *Pathogens* 2020. Český klub skeptiků Sisyfos [online] <https://bit.ly/3iKPQ4g> [cit. 2021-01-25].
17. Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15(12): e0244126.
18. Lau EHY, Tsang OTY, Hui DSC, Kwan MYW, Chan W-H et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections. *Nat Comm* 2021; 12: 63.
19. Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gomard E, et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur J Immunol.* 1993; 23(7): 1719–1722.
20. Ulmer, JB, Donnelly JJ, Parker SE, Rhodes GH, Felgner, PL et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. *Science* 1993; 259 (5102): 1745–1749.
21. Běláková J, Horynová M, Křupka M, Weigl E, Raška M. DNA vaccines: are they still just a powerful tool for future? *Arch Immunol Ther Exp* 2007; 55: 387–398.
22. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior non-immunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008; 16(11): 1833–1840.

23. Akinc A, Maier AM, Manoharan M, Fitzgerald K, Jayaraman M et al. The Onpattro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs. *Nature Nanotechnology* 2019; 14: 1084–1087.
24. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17(4): 261–279.
25. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383 (27): 2603–2615.
26. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020. *NEJMoa2035389*.
27. Wold WSM, Toth K. Adenovirus Vectors for Gene Therapy, Vaccination and Cancer Gene Therapy. *Curr Gene Ther.* 2013; 13(6): 421–433.
28. Garofalo M, Staniszewska M, Salmasso S, Caliceti P, Pancer KW, Wiecek M, Kuryk L. Prospects of Replication-Deficient Adenovirus Based Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)* 2020; 8(2): 293.
29. Dicks MDJ, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, et al. A Novel Chimpanzee Adenovirus Vector with Low Human Seroprevalence: Improved Systems for Vector Derivation and Comparative Immunogenicity. *PLoS ONE* 2012; 7(7): e40385.
30. Morris SJ, Sebastian S, Spencer AJ, Gilbert SC. Simian adenoviruses as vaccine vectors. *Future Virol.* 2016; 11(9): 649–659.
31. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect, DiS.* 2020; 20(7): 816–826.
32. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2020; 397(10269): 99–111.

## ERRATUM

V minulém čísle *Praktického lékařství* (2020; 16; 4: 204–207) vyšel článek „Jsou vakcíny bezpečné?“, kde byl chybně uveden vzorec hydratovaného hydroxidu hlinitého, který se ve formě gelu používá ve vakcínách jako imunoadjuvant. Vzhledem k odborným diskuzím o nejednoznačnosti jeho složení byl vzorec převzat od jednoho z dodavatelů substance, který zde mylně uvedl hydrid hlinitý s třemi molekulami vody. Omlouvám se proto čtenářům i redakci *Praktického lékařství*.

Aleš Franc, autor článku