



LEKÁRSKA
VAKCINOLÓGIA
NIELEN PRE MEDIKOV

Elena Nováková - Vladimír Oleár - Cyril Klement

OBSAH

1 Pochopme očkovanie.....	7
1.1 Úvod	7
1.2 Vakcíny	8
1.2.1 Priaznivé účinky.....	8
1.2.2 Imunizácia dospelých.....	9
1.2.3 Kvalita vakcín	9
1.3 Imunitný systém.....	10
1.3.1 Orgány imunitného systému	11
1.3.2 Bunky imunitného systému	12
1.4 Imunita proti mikroorganizmom	13
1.4.1 Prirodzene získaná imunita	13
1.4.2 Umelo získaná imunita	13
1.5 Rôzne typy vakcín	14
1.5.1 Tradičné vakcíny	15
1.5.2 Nové typy vakcín a vakcíny druhej generácie	17
1.5.3 Vývoj vakcín a ich testovanie.....	18
1.5.4 Vedľajšie účinky a nežiaduce reakcie.....	19
2 História a súčasnosť očkovania na Slovensku	21
2.1 Chronológia očkovania a očkovacieho programu na území SR	22
2.2 Súčasný výzvy očkovania na Slovensku	25
3 Imunológia antimikrobiálnych vakcín	26
3.1 Imunitný systém.....	26
3.1.1 Leukocyty.....	26
3.1.2 Lymfocyty.....	26
3.2 Prezentácia antigénu.....	30
3.2.1 MHC – hlavný histokompatibilný komplex.....	30
3.2.2 Aktivácia B buniek k tvorbe protilátok	30
3.2.3 Aktivácia T buniek.....	31
3.3 Typy imunizácie a očkovacích látok.....	31
3.3.1 Pasívna imunizácia.....	32
3.3.2 Aktívna imunizácia	32
4 Antivakcinačné argumenty a realita.....	41
4.1 Antivakcinačné argumenty	41
4.2 Skutočnosť	43

5	Intervaly medzi očkovaniami	52
5.1	Imunitný systém a očkovanie	52
5.2	Nedodržanie očkovacej schémy	54
5.2.1	Simultánne podanie viacerých vakcín	55
5.2.2	Premlčané očkovanie.....	55
5.2.3	Neznámy, alebo neistý očkovací status	55
6	Manipulácia s očkovacími látkami	58
6.1	Správne uskladnenie očkovacej látky v ambulancii.....	58
6.2	Manipulácia s očkovacou látkou pri jej príprave na aplikáciu.....	60
6.3	Správna aplikačná technika vakcín (ID, IM, SC...)	61
6.3.1	Správne aplikačné miesto	62
7	Monitorovanie špecifickej imunity jednotlivca a kolektívu	64
7.1	Imunogenita vakcín.....	64
7.2	Monitorovanie individuálnej špecifickej imunity.....	65
7.3	Imunologické prehľady.....	67
8	Očkovanie imunokompromitovaných.....	69
9	Očkovanie pred cestou do zahraničia	74
10	Bioterorizmus, biologické zbrane a očkovacie látky	76
10.1	Mikroorganizmy ako nástroj bioterorizmu	76
10.1.1	Charakteristika pojmov.....	76
10.1.2	Vzťah biologických zbraní a vakcín	80
10.2	Klasifikácia biologických agensov	81
10.3	Očkovanie a opatrenia u niektorých ochorení.....	89
	Terminológia	103
	Skratky	106
	Prílohy.....	109

1 POCHOPME OČKOVANIE

Nováková, Oleár, Klement

1.1 ÚVOD

Informácie o tom, ako účinkujú očkovacie látky, ako sa vyrábajú, ako sa testuje ich účinnosť a bezpečnosť, sú potrebné na pochopenie ich užitočnosti. Nie je možné obsiahnuť všetky dostupné informácie, ani by to nebolo vhodné, ale fakty, s ktorými sa stretnete v tejto kapitole, možno vyprovokujú ďalší záujem a otázky. A to bude ten správny podnet, aby ste pokračovali v štúdiu a siahli po ďalších kapitolách, detailnejších, konkrétnejších, komplexnejších a vedeckejších publikáciách. Napokon vakcíny samotné, ich vývoj, výroba a testovanie sú komplexným javom, rovnako ako sú komplexné aj ochorenia, ktorým majú vakcíny predchádzať, a imunitné reakcie, ktoré stimulujú.

Pred viac ako 200 rokmi si vidiecky praktický lekár v Anglicku Edward Jenner všimol, že dojičky kráv zriedkakedy ochoreli na vtedy časté pravé kiahne. Pravé kiahne, medzi ľuďmi známe ako čierna smrť, bolo ochorenie, ktoré zabíjalo 40 % tých, čo na ne ochoreli. Dojičky často trpeli na lokálne prejav vykravských kiahní. Tie, ktoré ochoreli na kravské kiahne (podobné, ale pre ľudí omnoho menej závažné ochorenie), nikdy nedostali pravé kiahne. V experimente, ktorým chcel dokázať svoju tézu, Jenner zobral niekoľko kvapiek tekutiny z kožnej pustuly ženy s kravskými kiahňami a injikoval tekutinu do ramena zdravého chlapca, ktorý nikdy nemal ani kravské, ani pravé kiahne. Po šiestich týždňoch Jenner podal chlapcovi injekciou tekutinu z kožnej pustuly pravých kiahní. Chlapec neochorel na obávané kiahne. Dr. Jenner objavil a experimentálne dokázal základný princíp imunizácie. Použil takmer neškodnú cudziu substanciu na vyvolanie imunitnej odpovede, ktorá ochráni prijímateľa pred ochorením vyvolaným patogénnym mikroorganizmom.

Šťastie praje pripraveným. Dnes sa nás zmocňuje panika, keď si uvedomíme, koľko rizikových faktorov, aj nesúvisiacich s vlastným experimentom, mohlo zmeniť priaznivý výsledok tohto pokusu. Rovnako môžeme len ďakovať, že nejaká náhoda nespôsobila jeho zlyhanie a tým aj zastavenie úvah o očkovaní. Akú dôveru vo svojho lekára mali ľudia, ktorí podstupovali takéto očkovanie! Akú odvahu mali lekári, ktorí podávali novovyvinuté očkovacie látky svojim deťom! Aké riziko brali na seba lekári, podávajúci novú, neznámu očkovaciu látku svojim pacientom...!

V tých dňoch zomierali každoročne v Európe milióny ľudí na pravé kiahne a väčšinou to boli deti. Tie, ktoré prežili, boli navždy poznačené jazvami, slepotou alebo deformitami. Keď Jenner zakladal nadáciu pre moderné

vakcíny v roku 1776, začal dodnes trvajúci beh na dlhé trate, ktorý zmierňuje utrpenie ľudí na celom svete. Začiatkom minulého storočia sa k očkovaniu proti kiahňam pridalo očkovanie proti besnote, záškrtu, týfusu a moru. Samozrejme, že vakcinácia nebola okamžite akceptovaná a často ani dnes nie je. Myšlienka, dobrovoľne vpraviť potenciálneho patogéna do ľudského organizmu, bola podozrivá a odmietaná dokonca mnohými zdravotníkymi a vedeckými inštitúciami. Verejná mienka bola takmer vždy rozštiepená názormi na význam vakcinácie. Trvalo nejaký čas, kým sa ľudia presvedčili, že priaznivé účinky vakcinácie prevyšujú možné riziká. Dnes sú systémy bezpečnosti, protektivity a kontroly vakcín súčasťou ich vývoja a sú neporovnateľné s procesom prípravy pôvodných vakcín. S postupom vývoja vedy sú vyvíjané nové prístupy zamerané na prípravu očkovacích látok.

1.2 VAKCÍNY

1.2.1 Priaznivé účinky

Prevenencia ochorení je kľúčovou úlohou verejného zdravotníctva. Vakcína je prínosom predovšetkým pre človeka, ktorému bola podaná. Súčasne však vakcinovaní nemôžu preniesť ochorenie na iných, ktorí neboli očkovaní. Infekcia sa nemôže šíriť, ak nezasiahne vhodný objekt. Infekčné ochorenia spôsobujú obrovské utrpenie, zamestnávajú veľkú časť zdravotníctva a odčerpávajú finančné zdroje. Úlohou očkovania nie je ušetriť peniaze, ale udržať zdravie jednotlivca aj kolektívu. Pre jednotlivca, zdravotnícke zariadenie a pre zachovanie ľudských a finančných zdrojov je vždy výhodnejšie ochoreniu predchádzať, ako ho liečiť. Dokonca aj zvieracie – veterinárne vakcíny majú význam pre človeka. Niektoré ochorenia, napríklad besnota, antrax, niektoré typy zápalu mozgu (encefalitíd) sú prenosné zo zvierat na ľudí. V mnohých prípadoch je vakcinácia dobytku alebo zvieracích miláčikov užitočná nielen pre zachovanie ich zdravia, ale aj pre ochránenie zdravia majiteľov. Vo väčšine vyspelých krajín zaisťuje očkovanie pre deti verejné zdravotníctvo. Mnoho detských chorôb, ktoré boli súčasťou rastu a dospievania generácií, je preventabilných. Osýpky, ružienka, príušnice, čierny kašeľ, kiahne – to boli ochorenia, ktoré prekonal takmer každý. Mnoho detí nedospelo bez toho, aby v ich rodine alebo medzi priateľmi nebol niekto postihnutý následkami infekčného ochorenia, alebo smrťou následkom infekcie. Obvykle deti prekonal ochorenie a vrátili sa do školy s prirodzene získanou imunitou, s nejakými úlohami na dobehnutie učiva a s malými kožnými jazvičkami. Avšak boli prípady úmrtia, ohluchnutia alebo tragických následkov vážnej infekcie na celý život.

1.2.2 Imunizácia dospelých

Hoci mnohí z nás dostali väčšinu imunizačných dávok v detstve, je dôležité si uvedomiť, že vakcíny nie sú len pre malé deti. Až do konca 2. svetovej vojny bola jediným očkovaním v detskom veku variolizácia – očkovanie proti pravým kiahňam. Dnešní dospelí, narodení pred započatím pravidelného očkovania proti jednotlivým ochoreniam, nie sú chránení (príloha). Dnešní šesťdesiatnici proti diftérii, päťdesiatnici proti pertussis (čiernemu kašľu), tridsiatnici proti morbilám (osýpkam), rubeolle (ružienke), parotitíde (prúšniciam) – hoci väčšina ľudí prekonala tieto choroby v pravidelne sa opakujúcich epidémiách. Dospievajúci a dospelí by mali sledovať dátum poslednej imunizácie proti tetanu (väčšina bola základne očkovaná pri celonárodnej kampani v 70-tych rokoch). Dospelí, ktorí neprekonali diftériu, osýpky, parotitídu alebo ovčie kiahne v detstve, alebo neboli proti nim očkovaní, by mali zvážiť očkovanie predovšetkým pri cestách do oblasti ich výskytu. Detské choroby, akými sú osýpky, prúšnice a ovčie kiahne, majú omnoho ťažší priebeh v dospelosti. Ľudia, ktorí plánujú cestu do exotických krajín, by sa mali poradiť o vakcínach, ktoré by mohli byť vhodné pre ich destináciu. Účinné vakcíny sú dostupné na prevenciu žltej horúčky, poliomyelitídy, týfusu, hepatitídy A, cholery a iných bakteriálnych a vírusových ochorení, ktoré sa vyskytujú za hranicami vlasti. Každý rok s prípravou na zimnú sezónu by mali dospelí zvážiť priaznivé účinky chrípkovej vakcíny, u starších osôb a osôb s kardiovaskulárnym alebo iným chronickým ochorením spolu s očkovaním proti pneumokokovým infekciám. U rizikových skupín osôb je možné odporučiť očkovanie proti hepatitíde A, hepatitíde B, besnote a kliešťovej encefalitíde (pracovníci kanalizácií, zdravotníci pracovníci, poľovníci, lesníci).

1.2.3 Kvalita vakcín

Odlíšnosti medzi ľuďmi a ich imunitnými systémami alebo schopnosťou imunologicky reagovať sú nespočetné a veľmi nenápadné, takže vakcína nemusí vyvolať rovnakú reakciu u každého jednotlivca. Na to, aby bola vakcína povolená na používanie, musí spĺňať viaceré prísne požiadavky, ktoré zohľadňujú aj nasledovné vlastnosti.

- **Bezpečnosť vakcíny.** Hoci je dosť nepravdepodobné, že by sa dala na 100 % vylúčiť akákoľvek nepriaznivá reakcia na vakcínu, podmienkou je, aby očkovač látka vyvolala tvorbu ochrannej (protektívnej) imunity

s minimálnymi, prípadne prijateľnými sprievodnými prejavmi (začervenanie, bolesťivosť v mieste) u väčšiny očkovaných. Väčší diskomfort možno akceptovať, ak preváži závažnosť ochorenia, ktorému má zabrániť. Napr. ľudia by považovali vedľajšie účinky podobné chrípke (proti ktorej sa napokon tiež dá zaočkovať) za prijateľné, keby ich vakcína ochránila napríklad pred infekciou HIV alebo rakovinou.

- **Imunogenita vakcín.** Cieľom očkovania je, aby očkovacia látka navodila silnú a merateľnú imunitnú odpoveď. Vakcíny obvykle obsahujú antigény, biologicky významné častice mikroorganizmu spôsobujúceho ochorenie, ktoré môžu vyprovokovať (stimulovať) imunitný systém k odpovedi. Úlohou odpovede je zlikvidovať budúcu potenciálnu infekciu. Keď je vakcína imunogénna, zmení imunitný systém prijímateľa tak, aby bol schopný rozpoznať konkrétny mikroorganizmus a spustiť protiútok skôr, ako sa ochorenie vyvinie. Vakcína musí navodiť tiež správny typ imunity. Mikroorganizmy, ktoré napádajú organizmus, môžu spôsobiť ochorenie rôznymi cestami a rôzne časti imunitného systému odpovedajú a bojujú s nimi. Vakcíny musia teda stimulovať špecifické časti imunitného systému, ktoré chránia proti konkrétnemu mikroorganizmu.
- **Stabilita vakcín.** Je nevyhnutné, aby vlastnosti a schopnosť vyvolať reakciu imunitného systému (imunogenita) ostali nezmenené v priebehu celého obdobia použiteľnosti vakcíny až po expiráciu. Mnoho inaktivovaných vakcín sa uchováva veľmi jednoducho preto, lebo sa dodávajú v práškovej podobe a pripravujú sa rozriedením vo vhodnej tekutine krátko pred podaním. Živé oslabené vakcíny vyžadujú chladenie od výroby až po podanie prijímateľovi. Zmrazenie, rovnako ako vysoká teplota, môže niektoré vakcíny znehodnotiť. Všetky prístupy k vývoju vakcín sa zameriavajú na imunitný systém a prirodzené obranné mechanizmy proti napádajúcemu mikroorganizmu. Na pochopenie toho, ako vakcíny pracujú, je najlepšie začať s poznaním funkcie imunitného systému. Imunitný systém spolu s vakcínami sú mohutnými spojencami v boji proti infekcii.

1.3 IMUNITNÝ SYSTÉM

Telo má celú škálu obranných mechanizmov. Jednou z úloh zdravého imunitného systému je rozpoznávať štruktúry, ktoré nie sú jeho vlastné. Väčšina cudzích patogénov, ktoré vstupujú do boja s ľudským imunitným systémom,

je mikroskopická. Mikroorganizmy, t. j. huby, parazity, baktérie a vírusy, osídľujú našu planétu v omnoho väčšom množstve ako akýkoľvek iný žijúci organizmus. Niektoré mikroorganizmy sú pre nás priaznivé a pôsobia symbioticky v našom zažívacom, dýchacom alebo pohlavnom trakte. Tieto baktérie pomáhajú predísť infekciám patogénnymi (choroboplodnými, škodlivými) organizmami. Niektoré mikroorganizmy zažívacieho traktu pomáhajú pri trávení. Či už je účinok mikroorganizmov priaznivý alebo škodlivý, všetky cudzorodé mikroorganizmy v ľudskom tele obsahujú rôzne štruktúry na svojich antigénoch, ktoré nazývame antigénne determinanty, alebo epitopy. Sú to práve tieto antigény a ich determinanty, ktoré imunitný systém rozpoznáva ako škodlivé a určené na likvidáciu.

1.3.1 Orgány imunitného systému

Imunitný systém je komplex orgánov – vysoko špecializovaných buniek a cirkulujúceho systému oddeleného od krvných ciev – pričom všetky pracujú koordinovane a ich cieľom je odstrániť infekciu z tela. Orgány imunitného systému sú rozložené po celom tele a sú súčasťou lymfatického systému. Slovo lymfa pochádza z gréčtiny a znamená čistý priehľadný prameň. Slovo vystihuje vzhľad a ciele imunitného systému, ktorým je vyčistiť organizmus od škodlivých a cudzorodých látok. Lymfatické cievy a lymfatické uzliny sú časťou cirkulujúceho systému, v ktorom prúdi lymfa, priesvitná tekutina obsahujúca biele krvinky, predovšetkým lymfocyty. Lymfa omýva tkanivá a lymfatické cievy ju zbierajú a posúvajú do krvného prúdu. Lymfatické uzliny vymeriavajú sieť lymfatických ciev a vytvárajú miesta nahromadenia buniek imunitného systému, ktoré bojujú proti patogénom. Slezina v ľavej hornej časti brucha je miestom dozrievania a konfrontácie buniek imunitného systému s cudzími mikroorganizmami.

Imunitné bunky a cudzorodé molekuly vstupujú do lymfatických uzlín cez krvné alebo lymfatické cievy. Imunitné bunky vystupujú z lymfatického systému a môžu sa vrátiť do krvného riečišťa. Lymfocyty sú krvou transportované do tkanív celého tela, kde pôsobia ako vyhľadávače cudzorodých antigénov.

Ako pracuje imunitný systém

V kostnej dreni sú produkované bunky, ktoré sa vyvinú do mnohých typov špecializovaných buniek. Kostná dreň je na živiny bohaté, hubovité tkanivo. Nachádza sa v tele niektorých dlhých a plochých kostí (napr. panvových). Najdôležitejšie pre pochopenie vakcinácie sú lymfocyty, ktorých je

v tele takmer tisíc miliárd. Dve najdôležitejšie triedy lymfocytov sú B bunky, ktoré dozrievajú v kostnej dreni, a T bunky, ktoré dozrievajú v týmuse – orgáne nachádzajúcom sa v hrudníku za hrudnou kosťou.

1.3.2 Bunky imunitného systému

B bunky

B bunky sa po stretnutí s antigénom a jeho spracovaní menia na plazmatické bunky, ktoré produkujú protilátky. Tie cirkulujú v krvnom a lymfatickom riečišti, nachádzajú sa na povrchu slizníc. Ich úlohou je vychytávať cudzorodé antigény. Označia ich ako vhodné na deštrukciu inými imunitnými bunkami. B bunky sú časťou toho, čo sa nazýva protilátková alebo humorálna imunita. Takto sa nazýva preto, lebo protilátky cirkulujú v krvi a lymfe, ktoré starí Gréci nazývali telesnými tekutinami (humor).

Protilátky, ktoré sú produkované B bunkami, niekedy za pomoci T buniek, sú v podstate odtlačkami antigénu. Sú vysoko špecifické a zamerajú konkrétny antigén. Rôzne typy protilátok sú určené na rôzne ciele. Niektoré obalia cudzorodé mikroorganizmy, aby sa stali atraktívnejšie pre cirkulujúce upratovacie bunky (fagocyty), ktoré zlikvidujú nevitane mikroorganizmy. Keď sa niektoré protilátky spoja s antigénmi, aktivujú kaskádu deviatich proteínov nazvaných komplement, ktoré cirkulujú v inaktívnej podobe v krvi. Komplement vytvára partnerský vzťah s protilátkami hneď, keď reagovali s antigénom a pomáha zničiť cudzorodého útočníka a odstrániť ho z tela. A zase iné typy protilátok blokujú vírusy a nedovolia im vstúpiť do cieľovej bunky.

T bunky

T bunky sú zodpovedné za bunkami sprostredkovanú imunitu. T bunky tiež riadia, regulujú a koordinujú celú imunitnú odpoveď. T bunky spolupracujú s jedinečnými molekulami prítomnými na povrchu takmer všetkých buniek ľudského tela, ktoré nazývame molekuly MHC – molekuly hlavného histokompatibilného komplexu. Ten je zodpovedný za rozpoznávanie rôznych antigénnych fragmentov.

T bunky majú dve hlavné úlohy v imunitnej odpovedi. Sú dôležité pri riadení odpovede a vytváraní rôznych typov imunitných buniek. T helper bunky majú na svojom povrchu molekuly CD4, upozornia B bunky, aby začali produkovať protilátky, aktivizujú ostatné T bunky a makrofágy a ovplyvňujú to, aké triedy protilátok sú produkované. Niektoré T bunky, ktoré dozierajú v krvi a lymfe a vyhľadávajú cudzích útočníkov, môžu urobiť aj viac,

ako len rozpoznáť antigén. Môžu zaútočiť a zničiť vírusom napadnutú alebo nádorom zmenenú bunku, ktorú rozpoznávajú ako cudziu. Takéto T bunky majú na svojom povrchu receptor CD8 a ich úlohou je zmeniť sa na zabíjače, ktoré napádajú a ničia infikované bunky. Zabíjačmi sú tiež nazývané cytotoxické T bunky alebo CTL.

1.4 IMUNITA PROTI MIKROORGANIZMOM

1.4.1 Prirodzene získaná imunita

Existujú záznamy zo starého Grécka o tom, že už pred 2500 rokmi si ľudia boli dostatočne vedomí nákazlivosti niektorých ochorení. Vedeli tiež, že po prekonaní moru je človek chránený a viackrát ho nedostane. Neskôr lekári zistili, že pacienti môžu získať takýmto spôsobom imunitu proti viacerým ochoreniam. Dnes je dokázané, že takáto ochrana je vyprodukovaná bunkami imunitného systému. Kedykoľvek sú B bunky a T bunky stimulované cudzorodým antigénom, zmení sa časť z ich populácie na pamäťové bunky. Hoci výkonná línia protilátok potrebná na zlikvidovanie infekčného agensa môže časom zoslabnúť alebo úplne vymiznúť, pamäťové bunky zostávajú. Ak rozpoznajú známy antigén, imunitný systém veľmi rýchlo zaktivizuje obranu a zlikviduje vyvoláвателя skôr, ako sa vyvinie ochorenie. Tento typ imunity je získaný prirodzene a aktívne. Väčšina z nás využíva prirodzene nadobudnutú imunitu už od prvých dní života. Niektoré typy imunitných molekúl (imunoglobulíny typu IgG) prechádzajú od matky na plod v priebehu tehotenstva. Takže väčšina novorodencov, aj keď je v mnohom zraniteľná, má počiatočnú výhodu v boji proti infekcii vďaka prirodzenej pasívnej získanej imunitě.

1.4.2 Umelo získaná imunita

Umelo získanú imunitu je možné tiež nadobudnúť buď pasívne, alebo aktívne.

- **Umelo získaná pasívna imunita** vzniká, ak sú protilátky vyprodukované zvieracom alebo iným človekom podané niekomu, kto ich potrebuje na prevenciu, profylaxiu alebo liečbu ochorenia. Napr. podanie tetanického antitoxínu alebo antirabického imunoglobulínu (sérum proti tetanu, sérum proti besnote) je spôsobom, ako preniesť pasívnu imunitu tvorenú cudzorodými protilátkami, ktoré môžu pomôcť za-

staviť šírenie ochorenia. Tento typ imunizácie je účinný veľmi rýchlo, ale preto, že pretrváva len krátky čas (cudzorodá bielkovina je odstraňovaná s polčasom rozpadu približne 14 dní), využíva sa na ochranu ľudí v období, keď sú najviac zraniteľní, alebo keď nie je dostatok času na vytvorenie vlastných protilátok, napr. okamžite po stretnutí (expozícii) s vyvolávateľom vážneho infekčného ochorenia (napríklad po pohryzení besným zvieratom, po rozsiahlych poraneniach podzrivých z kontaminácie baktériou *Clostridium tetani*).

- **Umelo získaná aktívna imunita** sa nadobúda prostredníctvom účinných a bezpečných vakcín. Tradičné vakcíny boli pripravené z usmrtených alebo oslabených baktérií, prípadne vírusov, alebo ich častí, alebo z inaktivovaných (toxicity zbavených) toxínov. Inovované technológie prípravy vakcín priniesli mnoho nových spôsobov, ako poskytnúť ľuďom možnosť vytvoriť si aktívne imunitu (subjednotkové vakcíny, konjugované vakcíny a vakcíny obsahujúce DNA).

1.5 RÔZNE TYPY VAKCÍN

Keď sa objaví nové ochorenie, alebo známe ochorenie sa stane významnejšou hrozbou, vedci, lekári a odborníci verejného zdravotníctva začnú pracovať na výskume a vývoji spôsobu prevencie ochorenia. Po identifikácii organizmu alebo toxínu vyvolávajúceho ochorenie sa skúmajú možné spôsoby vytvorenia vakcíny. Vývoj vakcíny má svoje korene v práci Edwarda Jennera, ktorý objavil spôsob ochrany pred pravými kiahňami, a Louisa Pasteura, ktorý vyvinul vakcínu chrániacu pred besnotou. Ich dlhodobé praktické skúsenosti a vedecký potenciál viedli k vytvoreniu očkovacích látok proti ochoreniam, ktoré ničili milióny životov na celom svete. (Očkovanie proti besnote je dodnes jediným účinným spôsobom ako zachrániť človeka pohryzeného besným zvieratom pred smrťou). Cieľom vakcinácie je zabezpečiť aktívnu imunitu navodením odpovede imunitného systému. Vyprovokovaním B a T buniek k činnosti sa vytvoria chrániace protilátky a špecifické pamäťové bunky imunitného systému a opakovaná expozícia aktívnemu infekčnému agensu stimuluje už pripravený a vytrénovaný imunitný systém k špecifickej reakcii. Niektoré vakcíny sú kombináciami viacerých očkovacích látok, ktoré chránia proti viacerým ochoreniam. Väčšina z nás je očkovaná vakcínou DTP – proti diftérii, tetanu a pertussis (záškrt, tetanus, čierny kašeľ), MMR – morbilám, mumpsu, rubeole (osýpkam, príušniciam, ružienke). Dôsledne sa testujú kombinácie vakcín, aby sa objavil prípadný nepriaznivý účinok stimulácie imunit-

ného systému jedným antigénom na súčasnú stimuláciu imunitného systému iným antigénom prítomným vo vakcíne. Kombinované viacvalentné vakcíny môžu poskytnúť viacnásobnú ochranu (tri-, tetra-, penta-, hexavalentné vakcíny) bez ďalších vpichov a s ušetrením nákladov na verejnozdravotníckej programe. Na základe biologických a chemických charakteristík mikroorganizmu spôsobujúceho ochorenie, a podľa toho, aký typ imunity je žiaduci, existuje niekoľko typov vakcín:

- inaktivované (usmrtené),
- živé, atenuované (oslabené),
- syntetické mikrobiálne vakcíny.

1.5.1 Tradičné vakcíny

Inaktivované vakcíny

Inaktivované vakcíny sú pripravené usmrtením mikroorganizmu, ktorý spôsobuje ochorenie, chemickými látkami alebo fyzikálne, napr. teplom. Takéto vakcíny sú stabilné, bezpečné a antigén sa nemôže zmeniť na virulentný (v danej koncentrácii spôsobujúci ochorenie). Často nevyžadujú uchovávanie v chladničke, čo ich robí dostupnými ľuďom v menej rozvinutých krajinách, a túto vlastnosť oceňujú lekári aplikujúci vakcíny v teréne (napr. vojenský lekári). Väčšina inaktivovaných vakcín vyvoláva len relatívne slabú imunitnú odpoveď a musia byť podané opakovane. Vakcína, ktorá vyžaduje opakované podania (booster dávky) má obmedzené použitie v oblastiach, kde je dostupnosť lekárskej starostlivosti nízka. Vakcína proti hepatitíde A je príkladom inaktivovanej vakcíny, spolu s choleroovou a morovou vakcínou a niektorými typmi chrípkovej vakcíny a vakcíny proti poliomyelitíde (IPV).

Živé oslabené – atenuované vakcíny

Na prípravu živej oslabenej vakcíny sa mikroorganizmus vyvolávajúci ochorenie rozmnožuje za špeciálnych laboratórnych podmienok, ktoré spôsobia stratu jeho virulencie – vlastnosti určujúcej silu mikroorganizmu vyvolať ochorenie. Hoci živé vakcíny vyžadujú špeciálnu manipuláciu a skladovanie, aby si uchovali svoj imunogénny potenciál, produkujú protilátkovú aj bunkami sprostredkovanú špecifickú imunitu a obvykle postačí len jedna alebo dve dávky na vytvorenie dlhodobej imunity. Väčšina živých vakcín sa podáva injekčne. Výnimkou je živá poliovakcína, ktorá sa podáva perorálne a niektoré typy chrípkovej vakcíny, ktoré sa podávajú intranazálne. Hoci sú zreteľné jasné výhody živých vakcín (imunogenita pri napodobení prirodzenej infek-

cie), existuje stále jedno nebezpečenstvo. Tým je vlastnosť živých organizmov meniť sa, mutovať. Organizmy používané v živých očkovacích látkach nie sú výnimkou. Existuje – hoci len veľmi malá – možnosť, že by sa organizmus vrátil do virulentného stavu a spôsobil ochorenie. Preto sa použitie živých vakcín stále monitoruje a ich kmene sa testujú. Mikroorganizmy, ktoré prechádzajú z jedného človeka na druhého, zvyšujú svoju schopnosť vyvolať ochorenie (stávajú sa virulentnejšími). Živé, aj keď oslabené, mikroorganizmy v očkovacej látke prechádzajú v organizme po očkovaní rovnakou cestou ako keby mali vyvolať ochorenie. Nie sú však na to dost silné, takže organizmom len prejdú, zanechajú stopu vo forme vyvinutej imunity a opustia ho (napríklad stolicou pri poliovakcína). Takýto vakcinálny kmeň sa môže potom šíriť v prostredí a prechádzať z jedného živého organizmu na druhý a zvyšovať svoju virulenciu. Nie je nebezpečný pre zaočkovaných, ale môže predstavovať určité riziko pre oslabených jedincov. Z tohto dôvodu by sa prítomnosť očkovacích kmeňov v prírode mala sledovať v oblastiach, kde sa používajú živé kmene pravidelne. (U nás sa pravidelne sledoval výskyt vakcinálnych kmeňov vírusu poliomyelitídy v odpadových vodách.) Nález mutovaných alebo virulentnejších vakcinálnych kmeňov je podnetom pre zavedenie opatrení v oblasti epidemiológie (úprava očkovacieho režimu, zmena typu očkovacej látky a pod.). Pre vlastnú ochranu ľudí s poškodeným imunitným systémom (napr. imunokompromitovaní po terapii imunosupresívnymi liekmi, ľudia s nádormi a ľudia s HIV infekciou) sa živé očkovacie látky nepoužívajú. Vakcíny proti žltej zimnici, osýpkam, ružienke a príušniciam sú vyvinuté zo živých atenuovaných organizmov.

Toxoidy

Toxoid je inaktivovaný toxín. Toxín je škodlivá látka – jed, produkovaná mikroorganizmom. Má špeciálne biologické a imunologické vlastnosti a môže sa vyskytovať v niekoľkých typoch, ktoré sa odlišujú mechanizmom pôsobenia. Mnohé mikroorganizmy, ktoré infikujú človeka, nie sú samotné škodlivé. Ale toxíny, ktoré tieto mikroorganizmy produkujú, môžu spôsobiť ochorenie (sú nástrojmi patogenity). Napr. spóry baktérie *C. tetani* spôsobujúcej tetanus sa nachádzajú bežne v prírode, kde sú za prítomnosti kyslíka neškodné. Ak sú spóry v prostredí bez kyslíka, a sú splnené aj ďalšie vhodné podmienky pre ich germináciu (mierna teplota, prítomnosť niektorých esenciálnych aminokyselín – napr. alanínu), mikroorganizmus v stave spóry sa zmení na vegetatívnu bunku, ktorá produkuje tetanický toxín – veľmi nebezpečnú látku. Na jeho inaktiváciu sa používajú látky, ktoré úplne znemožnia jeho schopnosti vyvolať ochorenie. Roztok formaldehydu a sterilnej

vody sa najčastejšie používa na inaktiváciu toxínov a produkciu tzv. toxoidov, alebo inými slovami anatoxínov. Toxoidy sa používajú na imunizáciu ľudí proti tetanu a diftérii.

1.5.2 Nové typy vakcín a vakcíny druhej generácie

Vedci vyvíjajú nové technológie na zlepšenie tradičných vakcín. Tieto nové vakcíny, rovnako ako vakcíny proti ochoreniam, ktoré neboli doteraz preventabilné, sa vytvárajú účinnými technikami, akými je napr. rekombinantné genetické inžinierstvo.

Konjugované vakcíny

Niektoré baktérie, ktoré môžu vyvolať závažné ochorenia (napr. zápal pľúc, zápal mozgových blán), majú na svojom povrchu špeciálny obal – puzdro. Toto puzdro ako keby skrývalo antigény, a tak imunitný systém predovšetkým u kojencov a malých detí nie je schopný rozpoznať škodlivú baktériu. V konjugovaných vakcínach sa proteíny alebo toxoidy z iného mikroorganizmu (ktorý nezrelý imunitný systém vie rozpoznať) naviažu na tento vonkajší obal. To umožní imunitnému systému odpovedať a brániť sa tak proti takémuto typu infekčného agensa. Dnes sa konjugované vakcíny pravidelne používajú na ochranu detí proti bakteriálnej meningitíde vyvolanej *Haemophilus influenzae* typ b (Hib). Meningitída je zápal blán obklopujúcich a chrániacich mozog a miechu. Môže byť smrteľná alebo môže spôsobiť vážne celoživotné poškodenie, akým je hluchota alebo mentálna retardácia.

Subjednotkové vakcíny

Niekedy vakcíny vyvinuté z izolovaných antigénnych fragmentov dokážu vyvolať imunitnú odpoveď, ktorá má menšie vedľajšie účinky ako vakcíny vyrobené z celého organizmu. Subjednotkové vakcíny môžu byť vyrobené rozložením mikroorganizmu na časti alebo odstránením jeho nežiaducich častí alebo laboratórne genetickým inžinierstvom. Dnes sa subjednotkové vakcíny používajú pri očkovaní proti niektorým ochoreniam vyvolaným *Streptococcus pneumoniae*. Rekombinantné subjednotkové vakcíny (napr. proti hepatitíde B) sa vyrábajú vsunutím malej časti genetického materiálu kódujúceho časť vírusu hepatitídy B, napr. tvorbu jeho antigénu (HBsAg), do bežných pekárenských kvasníc. Tento proces spôsobí, že kvasnice začnú produkovať požadovaný antigén. Ten sa potom vyčistí a skombinuje s adjuvantnou látkou – hmotou, ktorá stimuluje imunitný systém. Takto vznikne bezpečná a veľmi účinná vakcína.

Rekombinantné vektorové vakcíny

Vakcinálny vektor, alebo prenášač vakcíny, je oslabený vírus alebo baktéria, do ktorej sa môže vsunúť genetický materiál z iného mikroorganizmu spôsobujúceho ochorenie. Príkladom je vaccinia vírus. Vaccinia vírus je vírus, ktorý spôsobuje kravské kiahne. Používa sa na vytvorenie rekombinantných vektorových vakcín. V submikroskopickom svete vírusov je vaccinia relatívne veľkou štruktúrou, ktorá má voľné miesto na prijatie ďalšieho genetického fragmentu. Vaccinia vírus s viacerými génmi z HIV vírusu sa dnes testuje na vytvorenie vakcíny proti AIDS. Tiež podobný vírus – vírus kiahní kanárikov – bol geneticky zmenený neškodnými fragmentmi vírusu HIV a testovaný na dobrovoľníkoch ako vakcína proti AIDS. Vaccinia vírus s génmi HIV produkuje určité štruktúry zhodné s HIV, tie vyvolávajú tvorbu protilátok, ktoré ochránia pred infekciou vírusom HIV. Nemá však štruktúry, ktoré vyvolávajú infekciu HIV. Podobne sa používajú oslabené baktérie z rodu *Salmonella* ako nosič častí vírusu hepatitídy B. Zatiaľ sa však tieto vakcíny nepoužívajú.

1.5.3 Vývoj vakcín a ich testovanie

Na to, aby sa nejaká vakcína mohla používať v praxi, musí podstúpiť dlhodobú procedúru testovania a hodnotenia. Obdobie od objavenia infekčného agensa po produkciu široko dostupnej vakcíny trvalo aj 50 rokov. Dnes už možnosti biologických syntéz a rekombinantných vakcín v niektorých prípadoch významne skrátili toto obdobie. Stále to však je takmer 10 rokov.

Základný výskum

Základný výskum sa zameriava na biochémiu a fyziológiu vyvolávateľa a na mechanizmy, ktoré infekčný agens používa na poškodenie hostiteľa (patogénny potenciál vyvolávateľa ochorenia). Takýto výskum berie do úvahy biofyzikálne charakteristiky organizmu, ktorý by mohol byť použitý ako očkovacia látka, alebo liek na prevenciu či prerušenie infekčného procesu. Vývoj kandidáta na vakcínu začína testovaním vakcinálnych prípravkov na bunkových kultúrach, prípadne na zvieratách, akými sú myši, morčatá alebo opice. V niektorých prípadoch môžu počítačové modely pomôcť vytvoriť trojrozmerný model vakcíny slúžiaci na predpoveď spôsobu, akým budú vakcinálne antigény spolupracovať s imunitným systémom. Ak sa kandidát na vakcínu ukáže byť sľubným v predklinických hodnoteniach, stáva sa skúšanou vakcínou. Skúšaná vakcína je taká, ktorá prešla výskumným a vývojovým procesom vrátane predklinických pokusov na zvieratách a bola na to určenými inštitúciami (u nás napr. ŠUKL) povolená na použitie v klinických štúdiách na dobrovoľníkoch.

Klinické štúdie

Klinické štúdie sú založené na účasti dobrovoľníkov – ľudí, ktorí venujú svoj čas a energiu vedeckému výskumu a zlepšeniu zdravotníckej starostlivosti. Tisíce dobrovoľníkov všetkých vekových skupín sa zúčastnili takýchto štúdií. Dobrovoľník v štúdiu súhlasí, že dostane vakcínu, bude prichádzať k lekárovi na hodnotenie, podstúpi dopredu stanovené lekárske testovanie a poskytne vzorku krvi alebo tkaniva, ktoré budú použité na testovanie bezpečnosti a nožnej účinnosti vakcíny. Na rozdiel od chlapca vakcinovaného Dr. Jennerom pred 200 rokmi, nestačí úplná dôvera k výskumnému tímu. Dobrovoľníci dnes musia podpísať informovaný súhlas, ktorý dokumentuje a potvrdzuje, že chápu priebeh štúdie a jej riziká a súhlasia s účasťou na nej. Navyše akúkoľvek štúdiu musí povoliť viacero inštitúcií (ŠUKL, ministerstvo zdravotníctva, etická komisia) a je regulovaná prísnyimi medzinárodnými dohovormi a konvenciami.

Kandidát na vakcínu prechádza 3 fázami klinických pokusov, kým je použitý v populácii.

I. fáza stanovuje bezpečnosť rôznych dávok, obvykle na malom počte dobrovoľníkov. Ich počet sa potom rozšíri na viacerých dobrovoľníkov, ak sa vakcína ukáže byť bezpečná.

II. fáza stanovuje, či je vakcína bezpečná aj imunogénna. Je otvorená pre stovky dobrovoľníkov. Vakcína je testovaná na bezpečnosť, schopnosť vyvolať imunitnú reakciu a schopnosť zabrániť ochoreniu.

III. fáza je široká rozsiahla štúdia účinnosti, často zahŕňajúca tisícky osôb. Má potvrdiť, že vakcína bezpečne bráni vzniku ochorenia. Vakcína je považovaná za úspešnú, ak je jej celkový účinok priaznivý. Mala by zabrániť vzniku ochorenia u väčšiny jej príjmateľov a akýkoľvek vedľajší účinok by mal byť minimálny. Ak je ochorenie, ktorému má vakcína zabrániť, zriedkavé, táto fáza niekedy prebieha v krajinách, kde sa ochorenie vyskytuje častejšie. V prípade takejto medzinárodnej spolupráce vláda podpisuje súhlas a očakáva priaznivý vplyv vakcíny na svojich obyvateľov.

1.5.4 Vedľajšie účinky a nežiaduce reakcie

Najbežnejšími vedľajšími účinkami vakcín sú zvýšená teplota, bolestivosť a začervenanie v mieste vpichu, niekedy bolesti 24 hodín po vakcinácii. Takéto mierne vedľajšie účinky vakcín sú omnoho prijateľnejšie než ochorenie, ktorému vakcína zabráni. Rozsiahle testovanie, akým vakcína prechádza pred vydaním licencie na všeobecné použitie sa uskutočňuje predovšetkým pre zaistenie čo možno najväčšej bezpečnosti podrobným sledovaním vedľajších účinkov

u veľkého množstva dobrovoľníkov. Nech už bolo testovanie akokoľvek prísne, nie je možné vždy obsiahnuť úplne všetky možnosti z hľadiska na obrovskú individuálnu variabilitu osôb, ich imunitných systémov a reakcií na zavedenie novej substancie do tela. Vážne systémové reakcie na očkovaciu látku sa môžu individuálne vyskytnúť, hoci sú veľmi zriedkavé. Použitie a distribúcia očkovacích látok sa sleduje a zbierajú sa informácie o akýchkoľvek nežiaducich alebo neobvyklých reakciách na podanie vakcíny aj v období po jej zavedení na široké použitie. V prípade podozrenia na zvýšený výskyt vedľajších účinkov, nežiaducich reakcií alebo nedostatočnej (často len laboratórne potvrdenej) imunogenity a protektivity sa použitie očkovacej látky pozastavuje do vyjasnenia problému, alebo sa sťahuje z použitia.

Aj pri očkovacích látkach platí, že keď dvaja robia to isté, nie je to vždy to isté. Mnohé zlepšenia účinnosti vakcín je možné pripísať lepšie naformulovaným adjuvantným látkam. V súčasnosti sa používa napríklad hydroxid hlinitý, ktorý sa osvedčil ako dobré adjuvans. Prebiehajú ďalšie štúdie nových prirodzených aj syntetických látok. Vedci tiež hľadajú nové cesty prezentácie vakcíny imunitnému systému. Mikrosferuly, jemné čiastočky obsahujúce kúsky anorganického materiálu, sa ukázali byť slubné, pretože uvoľňujú mikrodávky vakcíny počas dlhého obdobia, ako sa mikrosferula postupne rozpúšťa v tele. Znamená to, že by bolo možné podať 2 alebo 3 dávky v jednom vpichu. Asi najvzrušujúcejšou novou technikou je zavedenie čistého genetického materiálu do tela. Tento genetický materiál nazývaný obnažená DNA kóduje niekoľko proteínov mikroorganizmu vyvolávajúceho ochorenie. DNA je potom inkorporovaná do vlastných buniek tela, ktoré vytvárajú proteíny kódované touto novou DNA. Tieto proteíny sú rozpoznané ako cudzie a stimulujú imunitný systém. Takto by DNA mala účinok podobný ako živá oslabená (atenuovaná) vakcína. V skutočnosti by DNA produkovala antigény roky a indukovala by dlhodobú imunitu. Rovnako vylúčenie génov, ktoré sú potrebné na prežitie mikroorganizmu, ktorý vyvoláva ochorenie, z jeho genofondu, by znamenalo bezpečnosť vakcíny. Vedci tiež skúmajú jedlé vakcíny. Genetickým inžinierstvom je možné inkorporovať do rastlín syntetické antigény, čo umožňuje vyvinúť napríklad banány alebo zemiaky, ktoré by vyvolali protektívnu imunitu po ich zjedení. Jednoznačne by takáto technika výrazne zjednodušila podávanie vakcín predovšetkým v chudobnejších a rozvojových krajinách vo svete.

Vakcíny zostávajú najmocnejšou zbraňou, ktorú máme k dispozícii v prevencii infekčných a niektorých nádorových ochorení. Pokroky biotechnológie nás posúvajú k vývoju nových vakcín, ktoré sú ešte slubnejšie pre zlepšenie zdravotného stavu.