

# **Vakcína a její léková forma**

## **2022**

Aleš Franc

Ústav farmaceutické technologie

# Seznam důležitých zkratk použitých v přednášce

CTB – cholерický subjednotkový toxin B  
DT – difterický toxoid  
(DTaP) – difterický a tetanický toxoid spolu se subjednotkovou  
vakcínou proti pertussis  
EP – urychlovač penetrace  
H – hemaglutinin  
HepB – vakcína proti hepatitidě B  
HiB – virus hepatitidy B  
HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti  
HPV – lidský papilomavirus  
ISCOM – imunostimulační komplex  
IPV – inaktivovaná vakcína proti polioviru  
KA – usmrcený antigen  
LAV – živá atenuovaná vakcína  
MPs – polymerní mikročástice  
N – neuramidáza  
NPs – polymerní nanočástice  
OMP – mikročástice obalené membránou

OPV – orální vakcína proti poliomyelitidě  
OV – perorální vakcíny  
PCV – pneumokokový konjugát  
PMV – perorální rostlinná vakcína  
rCTB – rekombinantní cholерický subjednotkový toxin B  
rHBsAg – rekombinantní antigen proti hepatitidě B  
RSV – respirační syncytiální virus  
RV – rekombinantní vakcína  
SUV – subjednotková vakcína  
SV – štěpená vakcína  
T – toxoid (anatoxin)  
TBC – tuberkulóza  
TCI – transdermální imunizace  
Td – společná vakcína proti difterii a tetanu  
TT – tetanický toxoid  
VLP – částice podobná viru  
VV – vektorová vakcína  
wP – inaktivovaná vakcína proti pertussis  
YF – žlutá zimnice

# Vakcína - definice

- **Vakcína je biologický přípravek**, určený k navození či zvýšení specifické a aktivní imunity vůči infekčnímu agens
- **Má antigenní specifitu** a dokáže v hostiteli vzbudit imunitní odpověď, resp. tvorbu protilátek či buňkami zprostředkovanou imunitu
- Bývá vyrobena z **oslabených nebo usmrcených forem patogenů** - bakterií a virů **nebo jejich částí**, případně **odvozených agens**, jako **toxoidů, proteinů, polysacharidů, DNA, RNA**
- **Nesmí být** pro organismus **toxická**
- **Stimuluje imunitní systém organismu**, aby rozpoznával a ničil patogen jako cizorodý prvek a zároveň si "pamatoval" jeho antigen, který by imunitní systém mohl v budoucnu snadněji eliminovat, aniž by došlo k rozvoji infekčního onemocnění
- **Reaktivita**
- **Imunogenita**

# Krátká historie vakcinace

- **Starověk** - Indové požívali hadí jedy k imunizaci proti hadímu uštknutí
- **1695** - v Číně používali tampónů namáčených v lézích pravých neštovic
- **1767** – v Indii pokusy o plošnou variolizaci
- **1796** - Edward Jenner aplikoval rozdrcený neštovičný strup z dojnice (latinsky vacca)
- **1885** - Louis Pasteur připravil vakcínu z oslabeného viru vztekliny
- **1830** - byla na našem území největší proočkovanost proti variole
- **1961** - dětská obrna (poliomyelitis) u nás vymizela díky Sabinově vakcíně
- **1979** - v Somálsku poslední výskyt varioly
- **1953 - 2010** - v ČR se až čtyřicetkrát snížil počet případů TBC oproti zbytku světa
- **2002** - v ČR eradikace vztekliny u lišek



# Historické mezníky



Oslabené toxiny  
**první toxoidy**



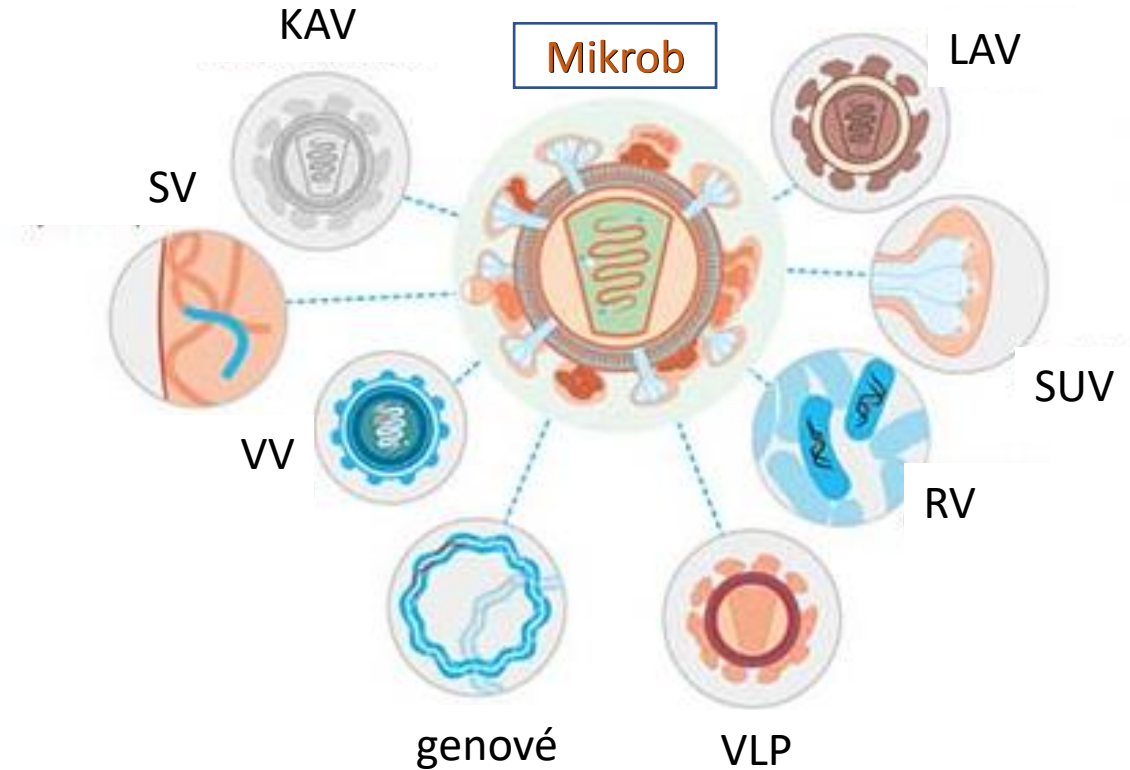
Kolektivní imunita mnišských řádů  
pečujících o nemocné  
**inhalační vakcinace**



Zabíjení indiánů při osídlování USA  
prvními biologickými zbraněmi  
(pokrývky nakažených)  
**absence kolektivní imunity**

# Druhy vakcín

- **Atenuované vakcíny - LAV** (Live attenuated vaccines)
- **Inaktivované vakcíny - KAV** (Killed antigen vaccines)
- **Subjednotkové vakcíny - SUV** (Subunit vaccines)
- **Štěpené vakcíny – SV** (Splitting vaccines)
- **Toxoidy - T** (Toxoids)
- **Rekombinantní vakcíny - RV** (Recombinant vaccines)
- **Perorální rostlinné vakcíny - PMV** (Plant made vaccines)
- **Virům podobné částice - VLP** (Virus like particles)
- **Vektorové DNA vakcíny – VV** (Vector vaccines)
- **Genové vakcíny** (DNA resp. RNA vaccines)



Zdroj: ARIAL S. Microbe Notes 2018 (upraveno)

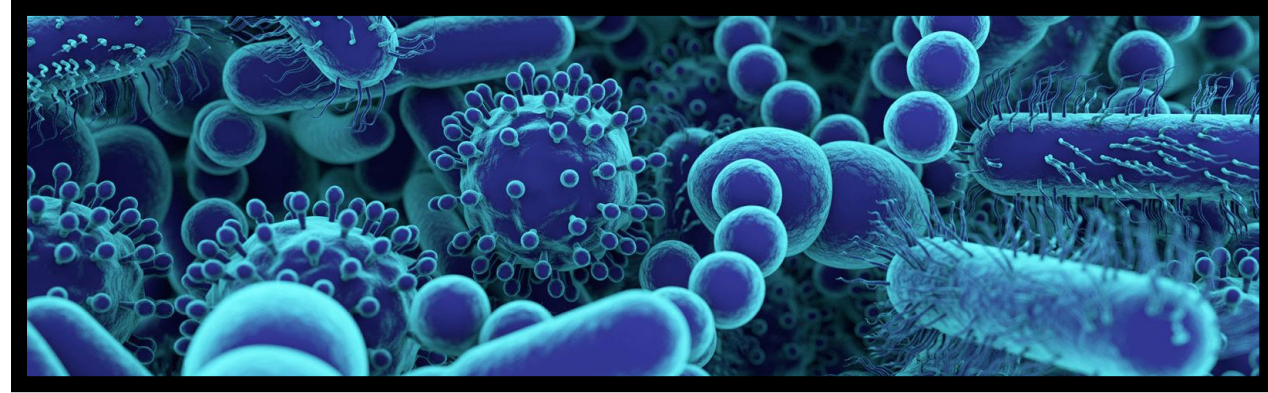
# Atenuované (LAV)

- Vyrobeny z celých oslabených bakterií či virů
- Vysoká imunogenita i reaktivita
- Mohou způsobit infekční onemocnění
- Nejstarší technologie
- Deaktivace formaldehydem, fenolem, hydroxidem sodným, saponiny, teplotou či UV zářením
- Několikanásobná pasáž tkáňovými kulturami
- Zachovaná antigenní specifita
- Stačí jedna dávka
- Kultivace na zvířecí či lidské tkáni nebo buňkách
- U virů oplodněná vejce, zvířecích embrya nebo zvířecí či lidské kultury, fibroblasty
- WHO doporučuje pět LAV vakcín, které doporučuje WHO. *BCG Bacillus Calmette-Guérin*, *Mycobacterium bovis* se sníženou virulencí, perorální vakcína *proti poliomyelitidě (OPV)*, *rubeole*, *rotaviru a žluté zimnici (YF)*



# Inaktivované (KAV)

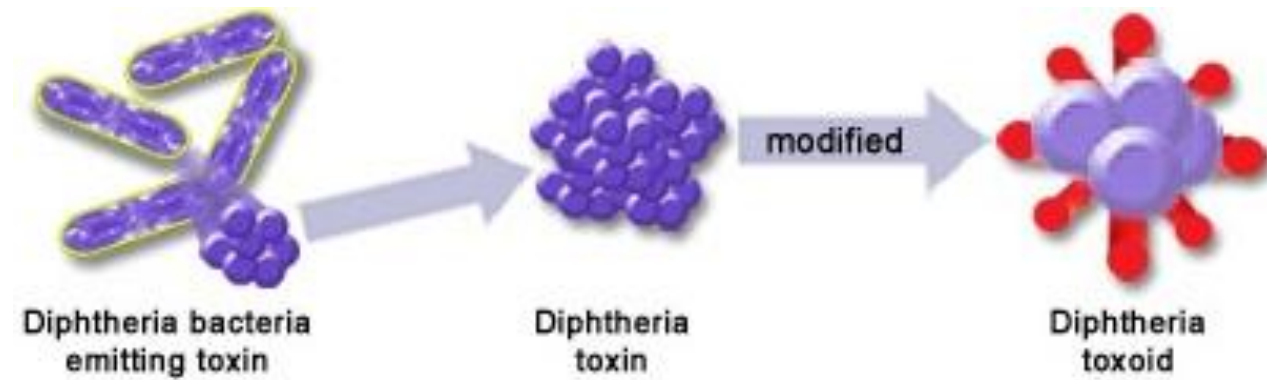
- Vyrobeny z celých usmrcených bakterií či virů
- Vhodné pro extracelulární patogeny
- Nižší imunogenita i reaktivita
- Nemohou způsobit infekční onemocnění
- Umrtní roztokem kyseliny askorbové, betaaminofenylketonem, ethyleniminem, formaldehydem, fenolem, propiolaktonem nebo jejich směsí, zvýšeným tlakem, teplotou, UV zářením
- Zachovaná antigenní specifita
- Je obvykle třeba více dávek
- Kultivace jako LAV
- WHO doporučuje současné době inaktivovanou vakcínu proti *pertussis (wPa)* poliomyelitidě (IPV)





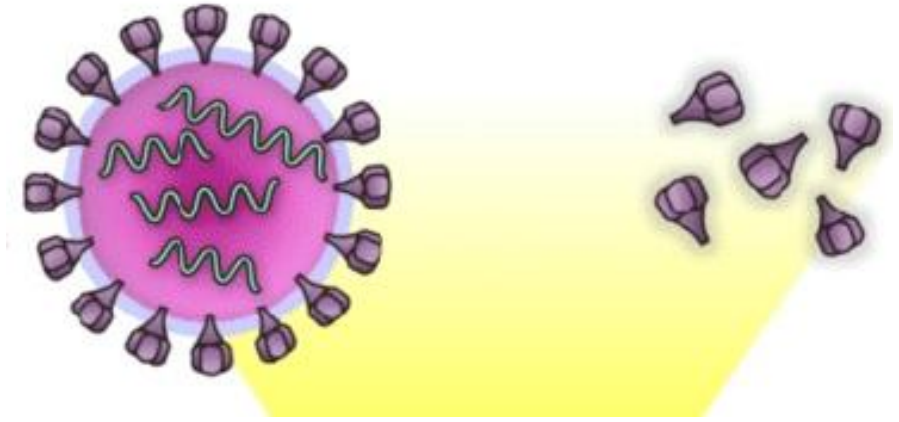
# Toxoidy (T)

- Vyrábí se inaktivací toxinů obvykle formaldehydem
- Jsou netoxické
- Kultivace bakterií a produkce toxinů
- Mohou být tekuté nebo adsorbované na sorbent
- Reaktivita nižší (přísada imuno adjuvantu)
- Jsou méně imunogenní
- Obvykle nevystačí na celý život (po nějaké době opakování)
- WHO doporučuje vakcinaci proti diftérii a tetanu právě formou vakcín ve formě *TT* a *DT*



# Subjednotkové vakcíny (SUV)

- Obsahují pouze komponenty mikrobů
- Nemohou způsobit infekční onemocnění
- Obsahují jen povrchové antigeny
- Nižší reaktivita
- Nižší imunogenita
- Usmrcený patogen je zde rozložen, jeho komponenty separovány a dále použity k přípravě vakcíny.
- Obvykle nevystačí na celý život (po nějaké době opakování)

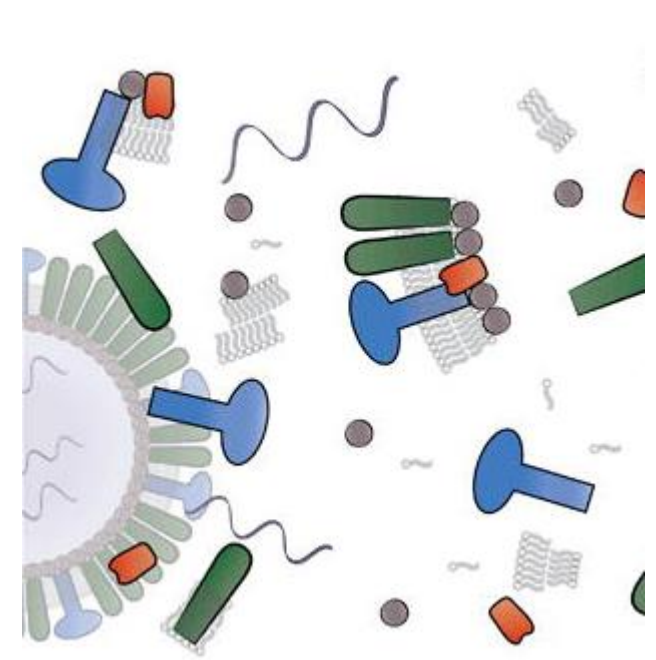


## Dělí se na

- **Proteinové** z povrchového proteinového antigenu viru hepatitidy *B* (*HBsAg*) a acelulární vakcína proti pertusis (*aP*)
- **Polysacharidové** *Pneumo23*, která chrání proti 23 typům pneumokoků (stimulují B buňky)
- **Konjugované** konjugace např. polysacharidu s proteinem zvyšuje imunogenitu, např. s DT a TT *Haemophilus influenzae* (*Hib*) nebo sedmivalentní (*PCV-7*), desetivalentní (*PCV-10*) nebo třináctivalentní (*PCV-13*) pneumokový konjugát proti pneumokokové infekci

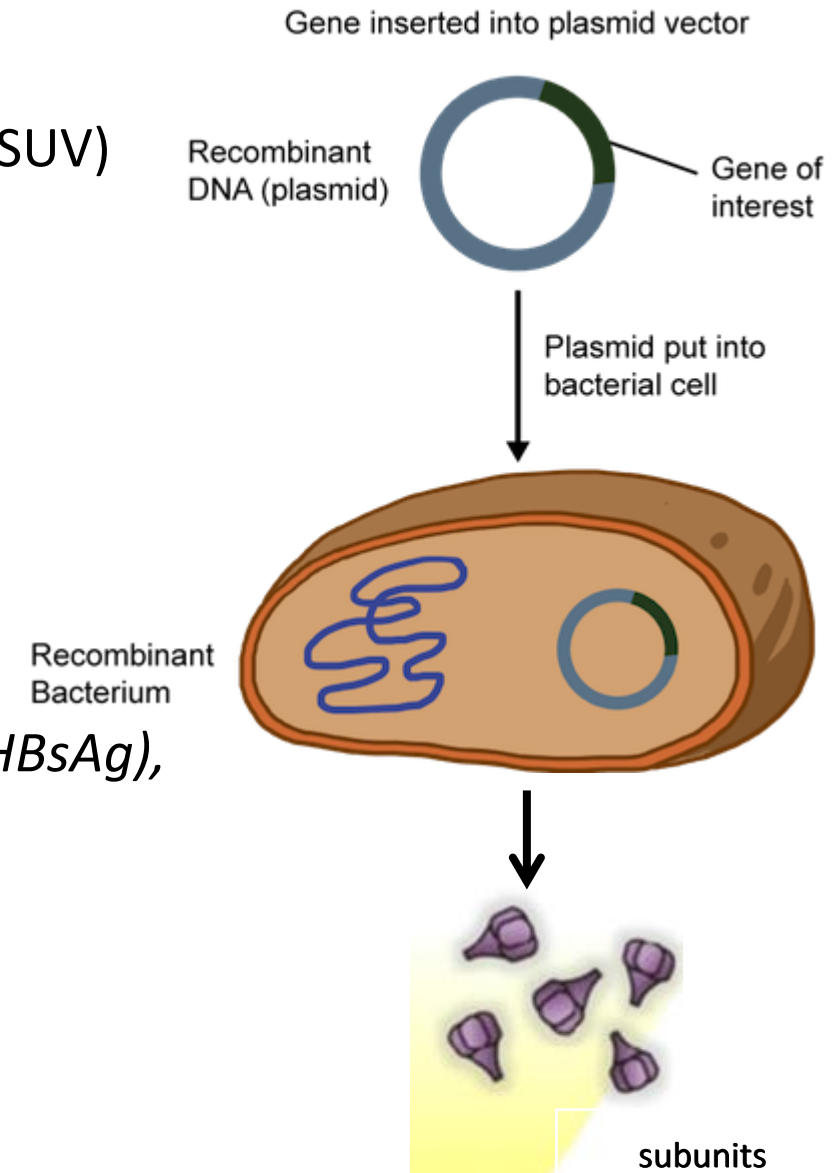
# Štěpné vakcíny (SV)

- Obsahují pouze komponenty chřipkových virů
- *hemagglutinin (H), neuraminidázu (N), RNA a nukleoproteiny*
- Ke štěpení dochází např. organickým rozpouštědly
- Nemohou způsobit infekční onemocnění
- Jsou účinnější než SUV
- Reaktivita nízká
- Imunogenita přijatelná
- Díky mutacím viru je třeba opakovat
- Používají se při výrobě vakcín k prevenci *chřipky*



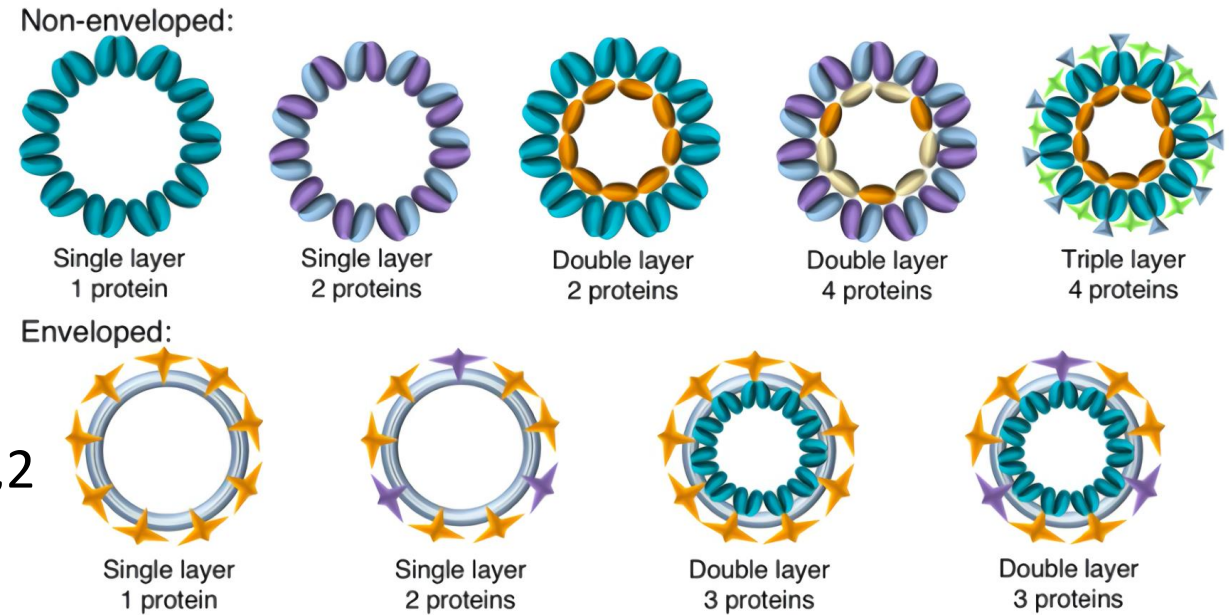
# Rekombinované (RV)

- Obsahují zpravidla virové částice, resp. fragmenty (podobně jako SUV)
- Jsou produkovány metodami genového inženýrství
- Produkce kvasinka, *Escherichia coli* nebo savčí buňky
- Odpadá nutnost kultivace patogenu
- Po kultivaci štěpení a chromatografické čištění
- Obvykle inaktivace formaldehym a absorpce na hydroxid hlinitý
- Obecně platí to co u SUV
- Z komerčních vakcín: rekombinantní vakcína proti *hepatitidě B* (*rHBsAg*), vakcína proti *lidskému papilomaviru* (HPV)



# Virům podobné částice (VLP)

- Struktury o rozměrech 30-90 nm
- Produkovány *r*-bakteriemi a *r*-kvasinkami
- Obdoba výroby SUV
- Vznikají samonaskládáním
- Neobsahují nukleové kyseliny, často ani lipidy
- Obsahují například N a H a jaderné proteiny M1,2
- Nemohou způsobit infekční onemocnění
- Indukce humorální i buněčné imunity
- Nemohou se replikovat (rozdíl of LAV a VV)
- Reaktivita nižší
- Immunogenita přijatelná
- FDA schváleny vakcíny proti *hepatitidě B (HepB)* a lidskému *papilomaviru (HPV)*



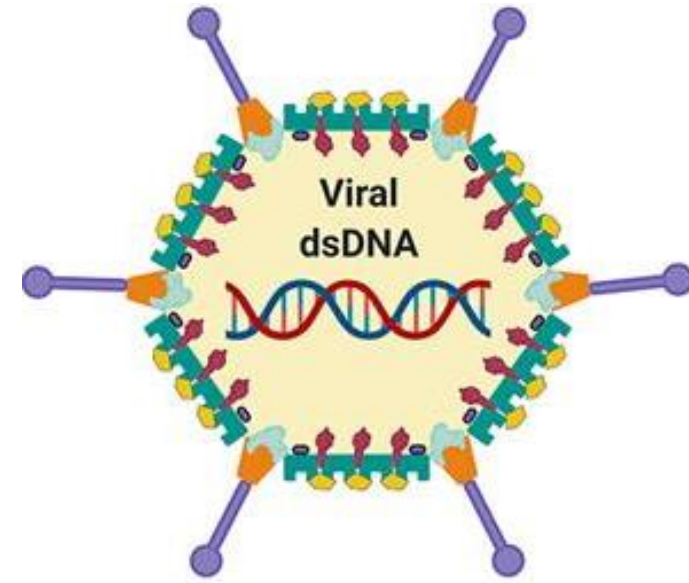
# Perorální rostlinné (PMV)

- Jedná se o obdobu RV
- Hostitelem je transgenní rostlina
- Přenašečem genů je *Agrobacterium tumefaciens*
- Aplikuje se rostlina, např. lyofilizát v enterosolventní tobolce
- Má být zcela bezpečné
- Aktivace střevních M buněk
- Zvýšená aktivita IgA a IgG
- Riziko nízké imunogenity a vzniku tolerance
- V současnosti bylo vyvinuto přes 700 PMV
- FDA schváleno: *B-subunit CTB*, což je *podjednotka B-cholera toxinu*, produkovaná semeny rýže



# Vektorové DNA (VV)

- Antigen vpraven do nepatogenního mikrobu
- Virové vektory: adenoviry, poxviry, herpes viry, pikornaviry, cytomegaloviry a RNA retroviry a flaviviry
- Nejčastěji *Vaccinia virus* (pojme až 30 genů)
- Z řady bakterií: *Typhimurium*, *Clostridium* nebo *Salmonela*
- Jsou replikující se i nereplikující se
- Na povrchu se vytváří epitop, vzbuzující imunitu
- Vyvolávají humorální i buněčnou imunitu
- V podstatě platí co pro LAV nicméně nevyvolají infekci onemocnění
- Odpadají purifikační technologie
- Obvykle stačí jedna dávka
- Riziko změny genomu hostitele
- Riziko ničivé autoimunity při zkřížené imunitní reakci na lidskou DNA
- Například *lidské (ad5) a opičí (ad26) adenovirové vektory Sputnik V (Covid 19)*

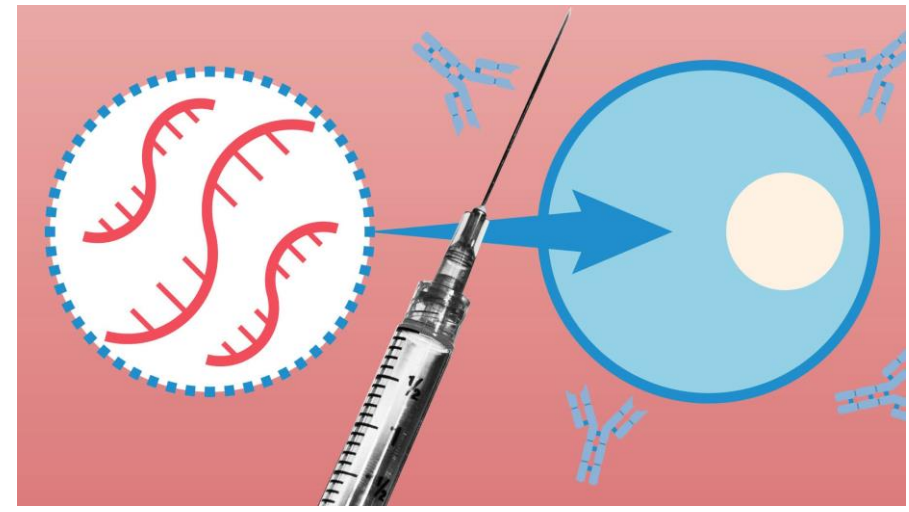


# Genové (mRNA/DNA) vakcíny

- Vnáší se nukleová kyselina
- Plazmid DNA nebo mRNA
- V ribozomech syntéza proteinu
- Vzniká epitop na povrchu

(aktivace T-buněk a B buněk), vzniká i protilátka

- mRNA obchází jádro
- Možnost zasáhnout nemutující části virové RNA (konzervativní epitopy)
- Příklad možnosti jediné dávky
- Reaktivita (údaje se liší) někdy je třeba imuno adjuvantu
- Zatím chybí dlouhodobé klinické hodnocení na člověku
- Riziko změny genomu hostitele u DNA
- Riziko ničivé autoimunity přím zkřížené imunitní reakci na DNA
- Řada vakcín na *Covid-19*, v klinice *Zika*, *HIV*

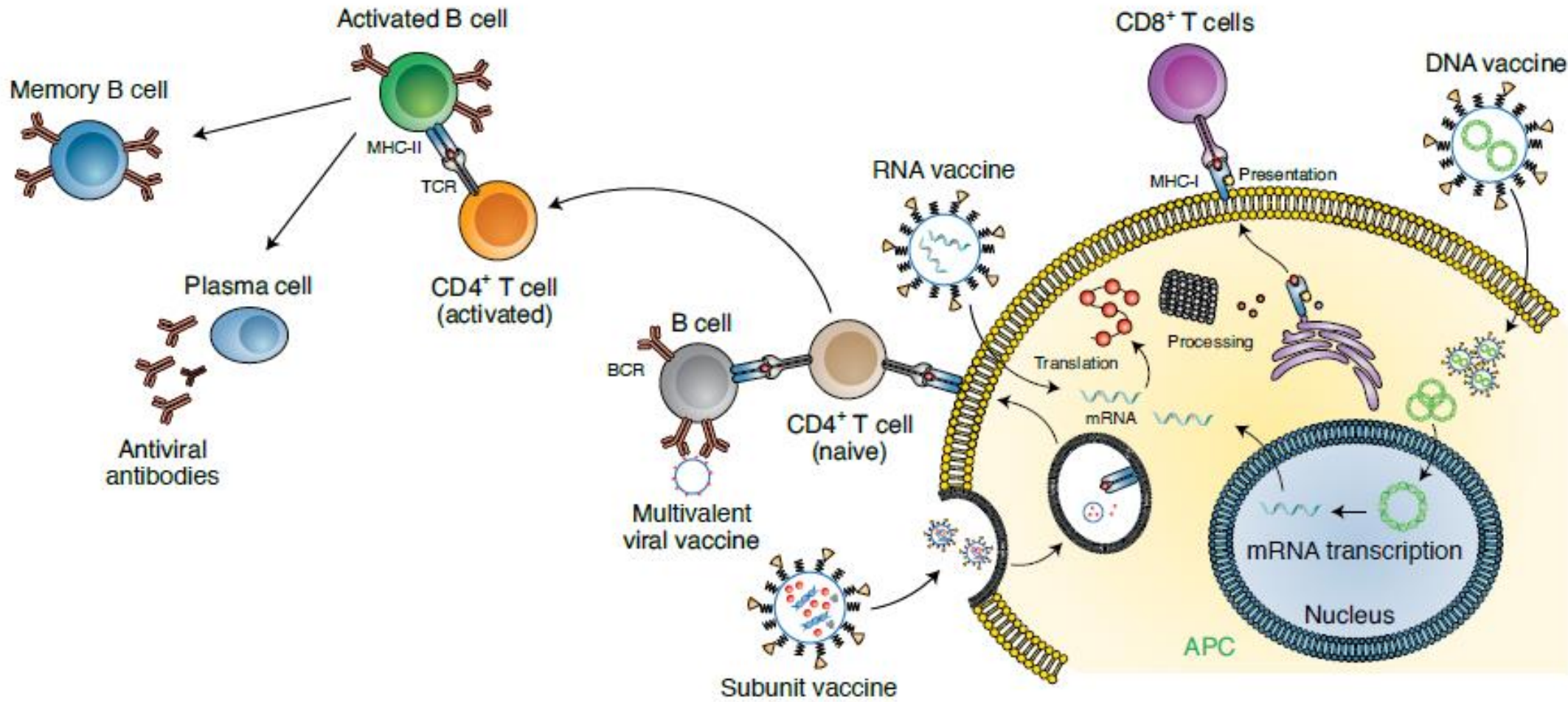




# Genové (mRNA/DNA) vakcíny

c

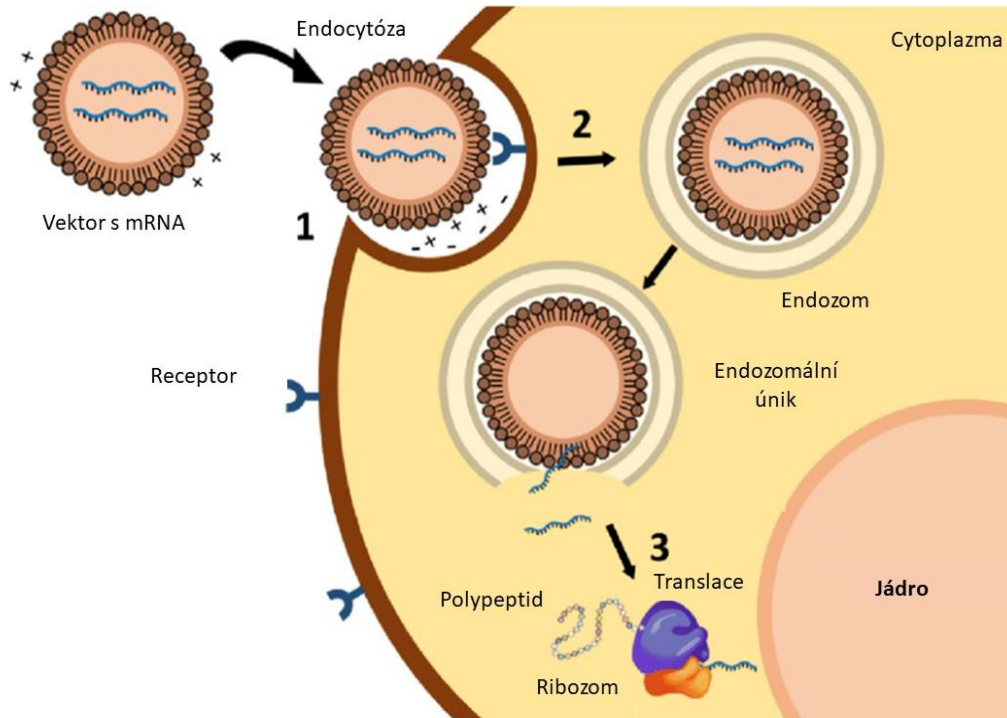
Vaccine processing and immune response



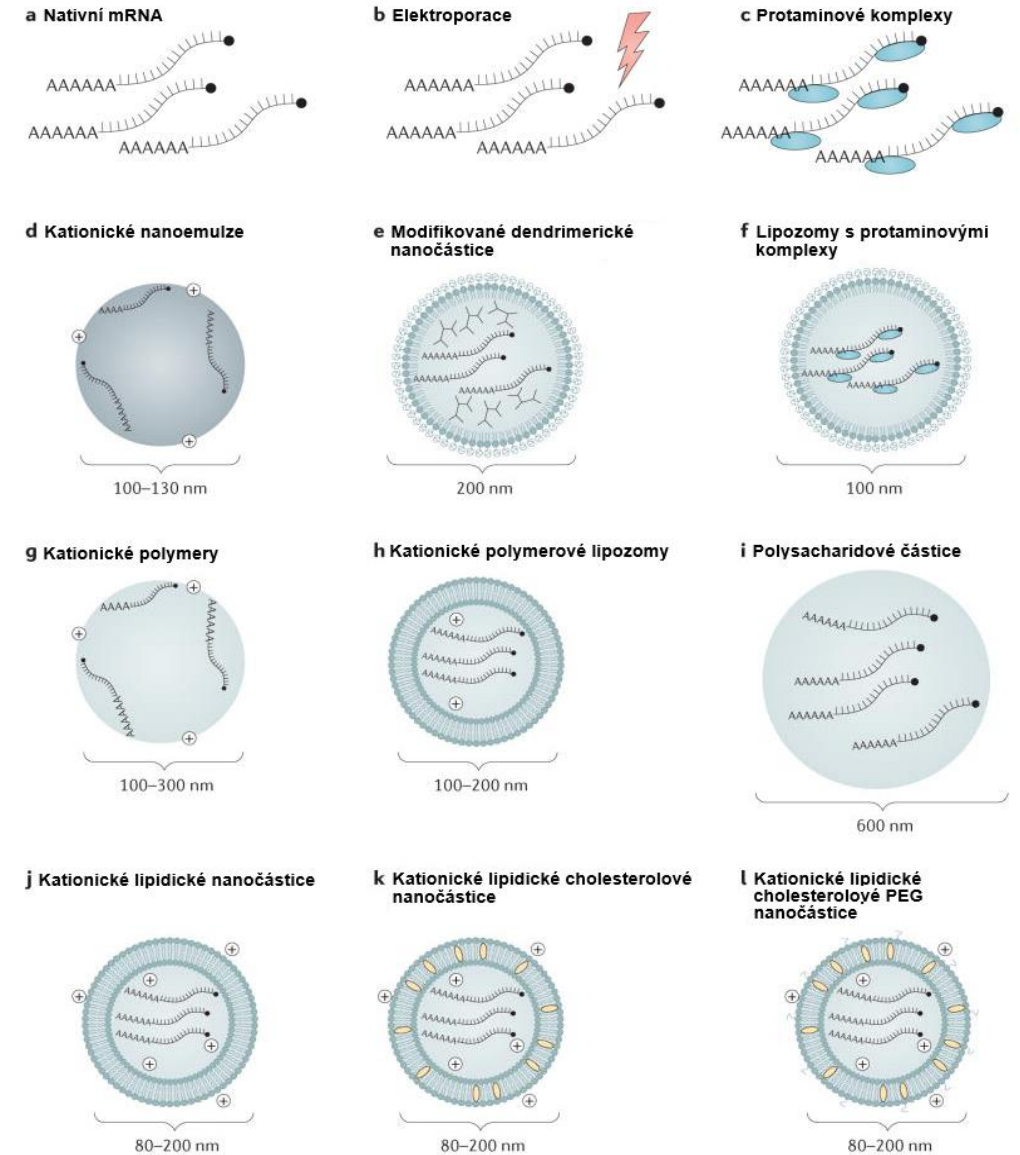
MUNI

Mechanismus indukce imunity (dle Matthew D. Shin, et al.)

# Transportní systémy genových vakcín



Mechanismus transfekce (dle Gómez-Aguado et al.)



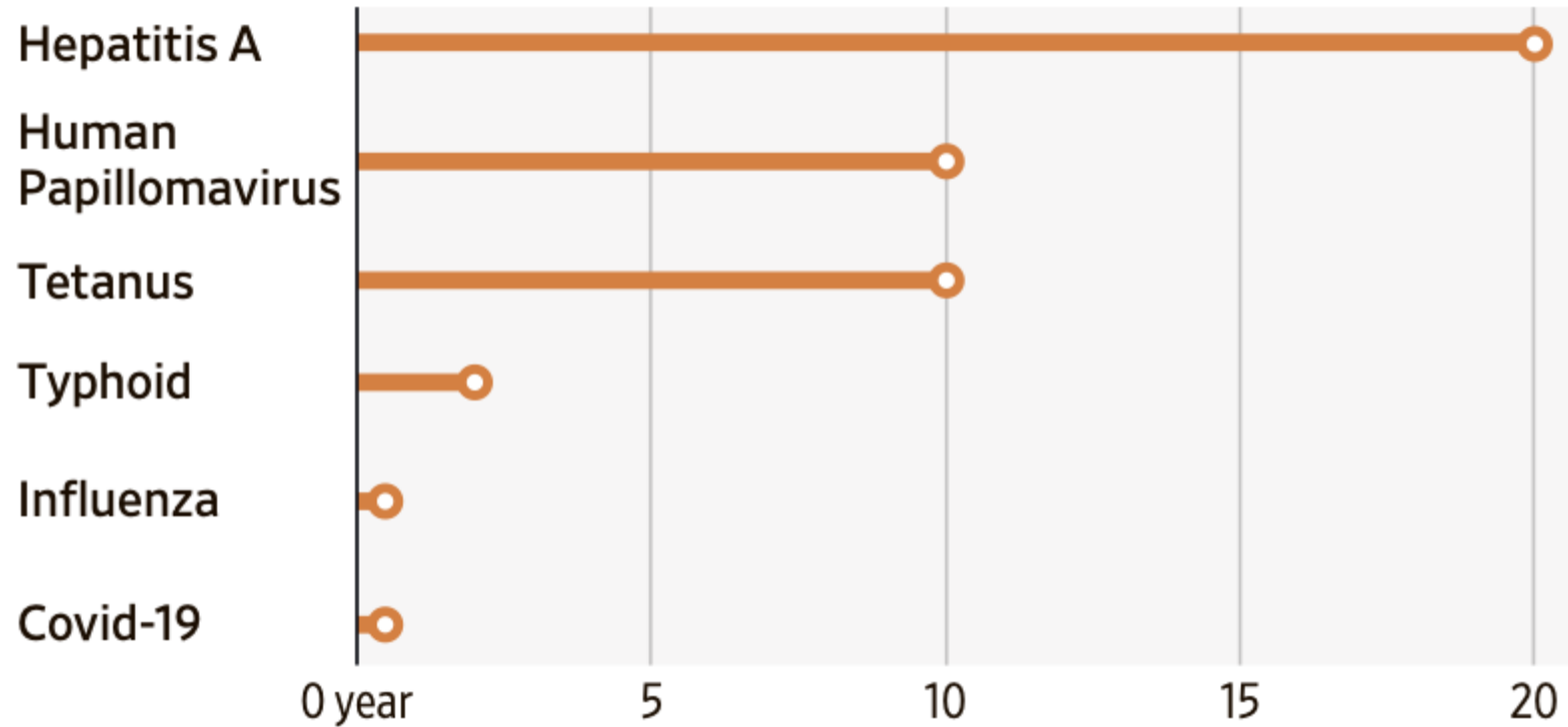
Translační systémy mRNA (dle Pardi et al.)

# Souhrn jednotlivých typů a jejich použití

Typ vakcíny	Zkratka	Příklady
<i>Inaktivovaná</i>	KAV (killed antigen vaccine)	wP, IPV, cclIV3, eIPV, JE-MB, JE-VC, ViCPS
<i>Oslabená</i>	LAV (live attenuated vaccine)	LAIV, LAIV4, BCG, OPV, YF
<i>Subjednotková</i>	SUV (subunit vaccines)	aP, HBsAg
<i>Konjugovaná</i>	CV (conjugate vaccine)	Hib, PCV-7, PCV-10, PCV-13
<i>Štěpená</i>	SV (splitting vaccines)	TIV, QIV, IIV
<i>Toxoid</i>	T (toxoid)	TT, DT, DTP, Td, DTaP
<i>Rekombinantní</i>	RV (recombinant vaccines)	RIV3, RZV, rHBsAg, HPV
<i>Perorální rostlinná</i>	PMV (plant made vaccines)	CTB
<i>Virům podobné částice</i>	VLP (virus like particles)	HepB, HPV
<i>Vektorová</i>	VV (vector vaccines)	YFV 17D* SARS-COV-2**
<i>Genová**</i>	DNA/RNA	ZIKV, HIV SARS-COV-2

# Délka imunity

## Windows of immunity for selected vaccines



Sources: San Francisco Department of Public Health (hepatitis A); National Institutes of Health (human papillomavirus); Centers for Disease Control and Prevention (tetanus, typhoid, influenza, Covid-19)

# Kontraindikace

- **Anafylaktická reakce** po předchozí dávce či jakékoli složce vakcíny (BCG, DTwP, DTaP, OPV, IPV, HepB, rotavirus, morbillivirus, HiB, PCV-7 a YF , reziduální proteiny, antibiotika, případně konzervanty (vaječný protein, obsažený v kuřecích vejcích).
- **Autoimunní onemocnění** nebo během **těžšího průjmového a virového respiračního onemocnění**
- **Vakcíny s obsahem thiomersalu** nedoporučeny v graviditě.
- **Vakcíny s obsahem pertusové složky** (Infarix<sup>®</sup> a Hexainfarix<sup>®</sup>) u týdenní encefalopatie po předchozí dávce, progresivní encefalopatie, progresivní neurologické poruše včetně infantilních spasmů nebo nekontrolované epilepsie.
- **Vakcína s živým mikroblem** (proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (např. Priorix<sup>®</sup> a Priorix tetra<sup>®</sup>) kontraindikované v případě gravidity a těžkých imunodeficiencí.
- **Očkování proti TBC** je kontraindikováno v případě: tuberkulózy v anamnéze, positivity tuberkulinového kožního testu, imunodeficience, generalizovaného kožního onemocnění a gravidity

# Možné výhody i komplikace očkování

## Zvýšení nespecifické imunity

- kalmetizace BCG
- část po vpichu přežívá
- chemotaxe imunitních buněk
- tvorba tuberkulózního uzlíku
- vznik buněčné imunity
- po 3 – 4 týdnech zarudnutí (i nekróza)
- **Vzniká i nespecifická imunita**
- Tuberkulinový test ke kontrole imunity

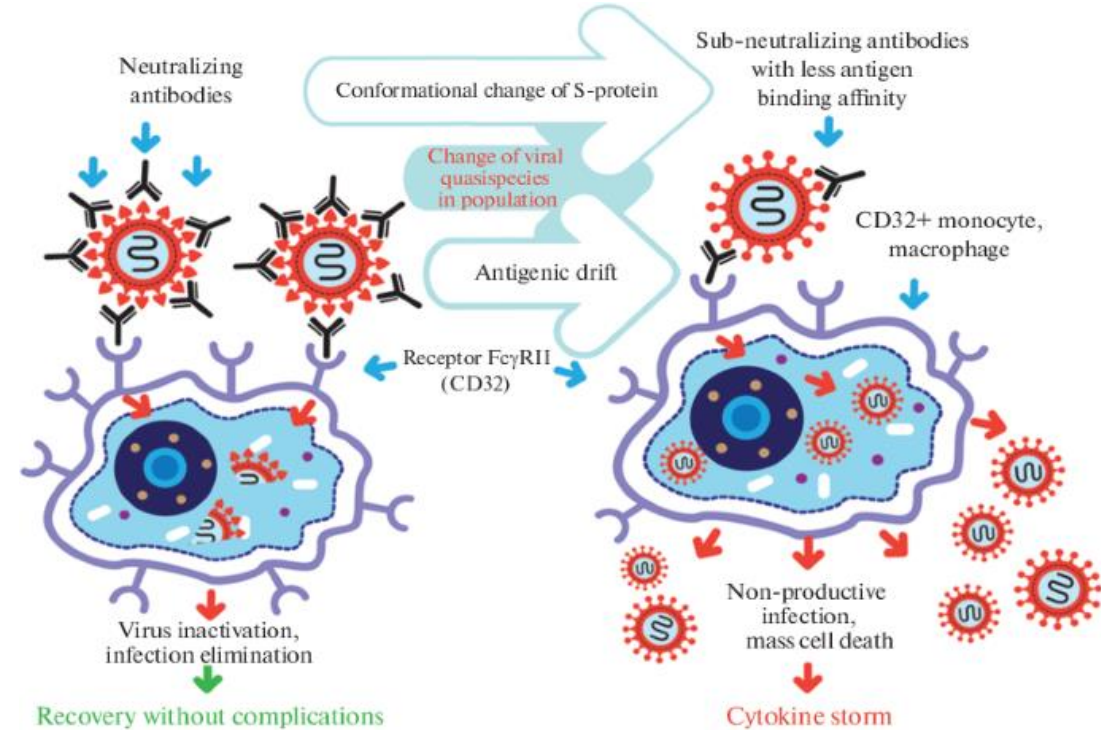


vakcinace



tuberkulinový test

## Antibody dependent enhancement (ADE) Nemoc posílená vakcínou (VAED)



Zaichuk, T.A., Nechipurenko, Y.D., Adzhubey, A.A. *et al.* The Challenges of Vaccine Development against Betacoronaviruses: Antibody Dependent Enhancement and Sendai Virus as a Possible Vaccine Vector. *Mol Biol* **54**, 812–826 (2020).  
<https://doi.org/10.1134/S0026893320060151>

# Kontraindikace

- **Anafylaktická reakce** po předchozí dávce či jakékoli složce vakcíny (BCG, DTwP, DTaP, OPV, IPV, HepB, rotavirus, morbillivirus, HiB, PCV-7 a YF , reziduální proteiny, antibiotika, případně konzervanty (vaječný protein, obsažený v kuřecích vejcích).
- **Autoimunní onemocnění** nebo během **těžšího průjmového a virového respiračního onemocnění**
- **Vakcíny s obsahem thiomersalu** nedoporučeny v graviditě.
- **Vakcíny s obsahem pertusové složky** (Infarix<sup>®</sup> a Hexainfarix<sup>®</sup>) u týdenní encefalopatie po předchozí dávce, progresivní encefalopatie, progresivní neurologické poruše včetně infantilních spasmů nebo nekontrolované epilepsie.
- **Vakcína s živým mikroblem** (proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (např. Priorix<sup>®</sup> a Priorix tetra<sup>®</sup>) kontraindikované v případě gravidity a těžkých imunodeficiencí.
- **Očkování proti TBC** je kontraindikováno v případě: tuberkulózy v anamnéze, positivity tuberkulinového kožního testu, imunodeficience, generalizovaného kožního onemocnění a gravidity

# Imuno adjuvanty

Druh vakcíny	Antigen	Adjuvant
LAV	variola, polio, morbili, parotitis, ruhoella, poxvirus, rotavirus, Shigela, influenza, YF, TBC, typhus	NE
KA	polio, japonská encefalitis, hepatitis A, influenza, rabies, pertussis	ANO/NE
T	tetanus, anthrax, difterie	ANO
SUV polysacharidová	pneumokok pro dospělé a DT	NE
SUV konjugovaná	pneumokok pro děti, haemophilus B, bakteriální meningitis	ANO/NE
SUV proteinová	pertussis	ANO/NE
VLP	hepatitis B, lidský papilomavirus	ANO
mRNA/DNA	Covid-19	ANO/NE
VV s DNA	Covid-19	NE



# Lékové formy

## Transdermalia (BCG)

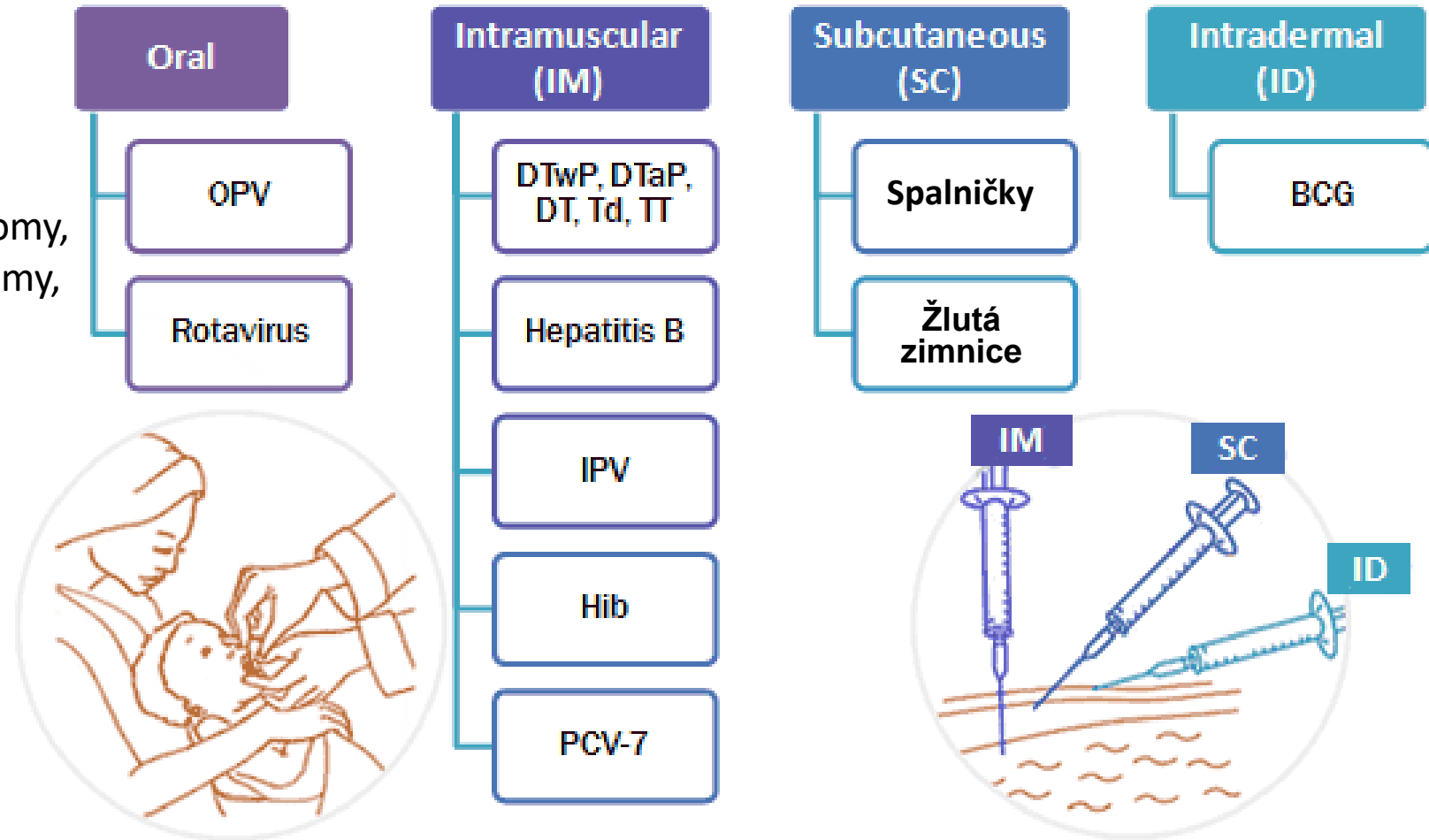
ultrazvuk, iontoforeza, mikrojuhely, liposomy, pevné nanoemulze, transferosomy, etosomy, kubosomy, niosomy, disperze v oleji

## Nasalia (LAIV A, B)

mikročástice obalené membránou (OMP), liposomy, imunostimulační komplexy (ISCOM) nebo například mikročástice na bázi PLGA

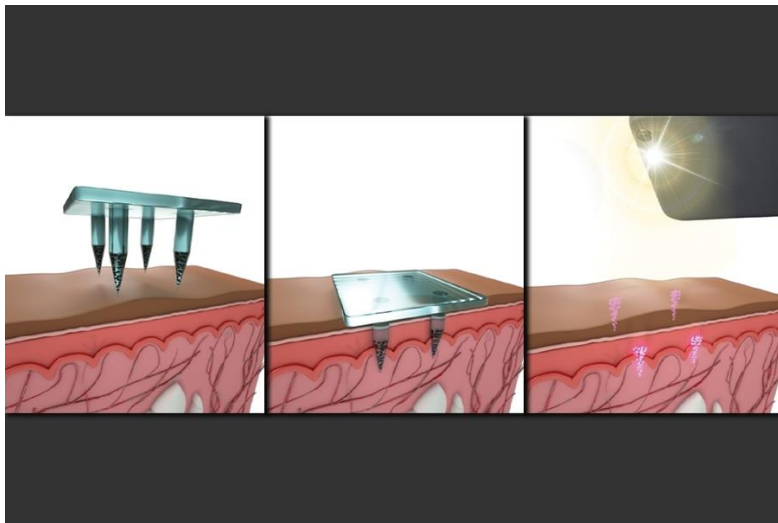
## Peroralia (OPV, Ty21A)

niosomy, liposomy, bilosomy, ISCOM, polymerní mikročástice (MPs) a nanočástice (NPs) z PLA a PLGA, fosfolipidů, chitosanu ad. Částice pak mohou být obaleny enterickými nebo kolonickými polymery (Eudragit FS)



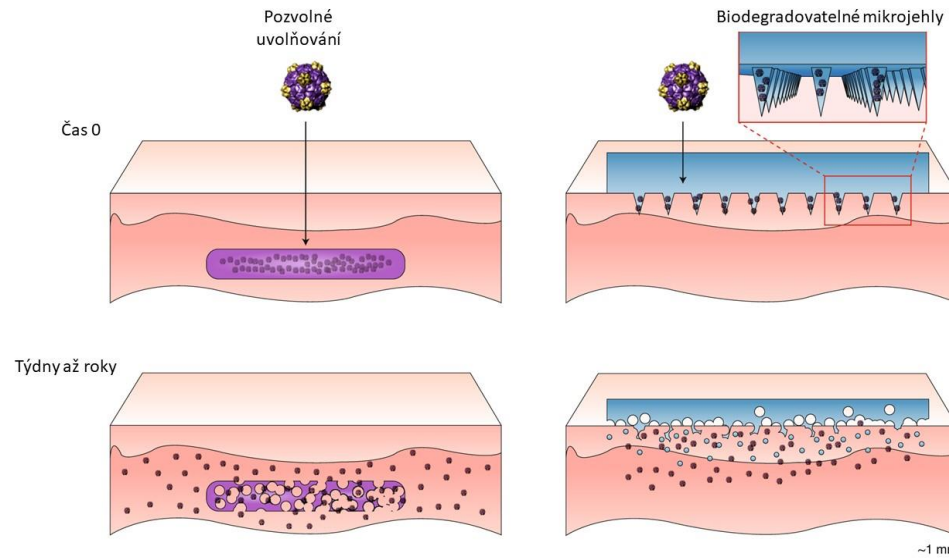
Zdroj: WHO – Vaccine Safety Basic

# Vývoj progresivních aplikací



Bill and Melinda Gates Foundation  
and the Koch Institute Support  
(core) Grant from the National  
Cancer Institute.

2018



**Možné způsoby aplikace řízeného uvolňování  
mRNA vakcín (dle Shin et al.)**

2020

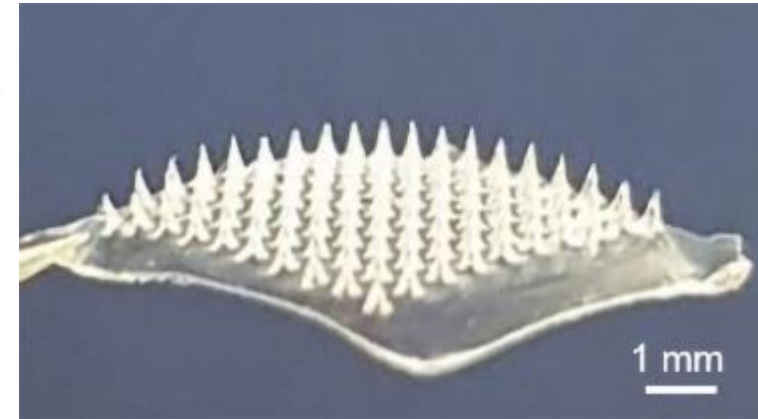


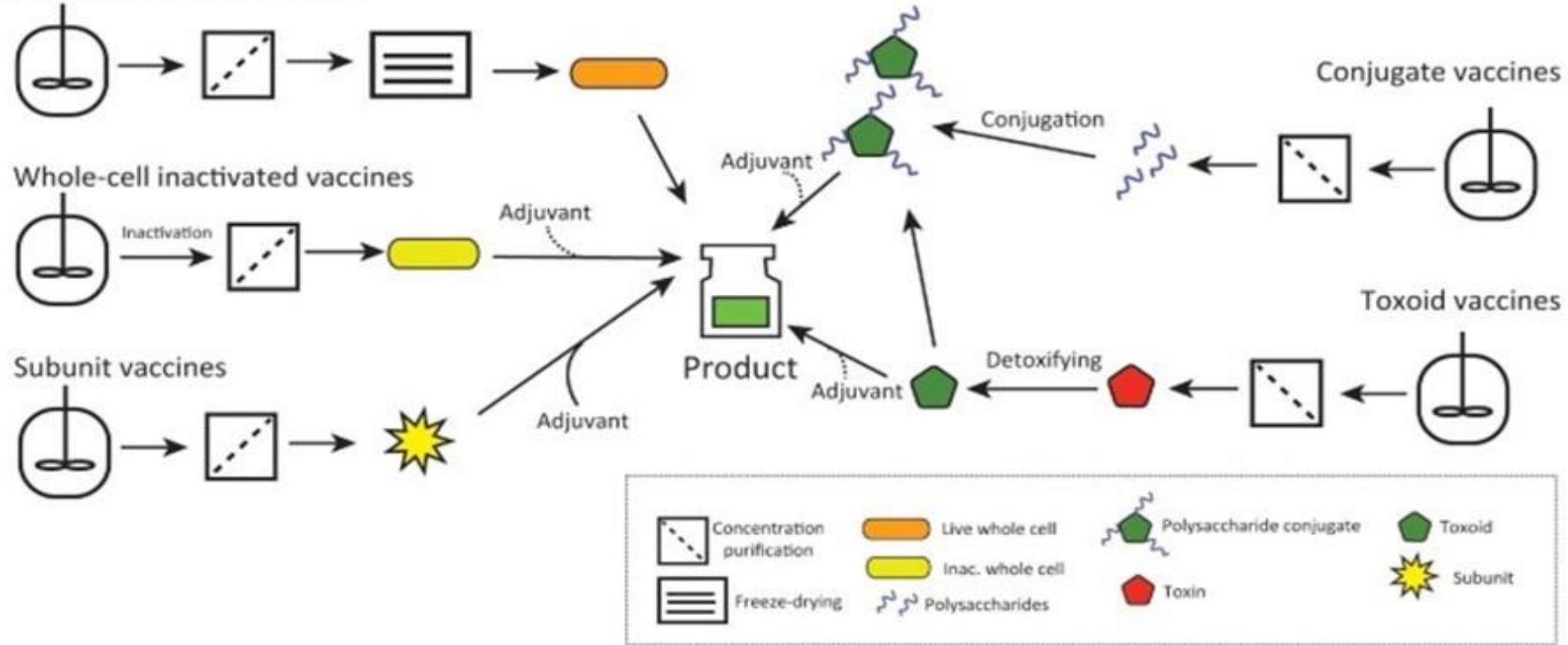
Image of the COVID-19 DNA  
vaccine delivering microneedle  
patch [Credit: Adapted from ACS  
Nano 2021, DOI:  
10.1021/acsnano.1c03252].

2021

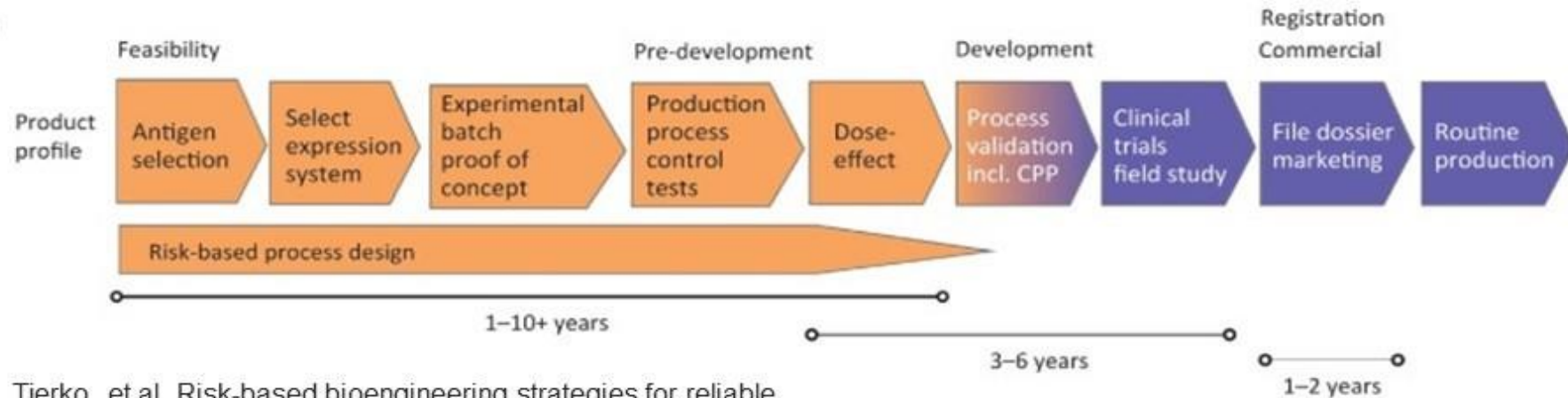
MUNI  
PHARM

# Principy výroby

(A) Live-attenuated vaccines



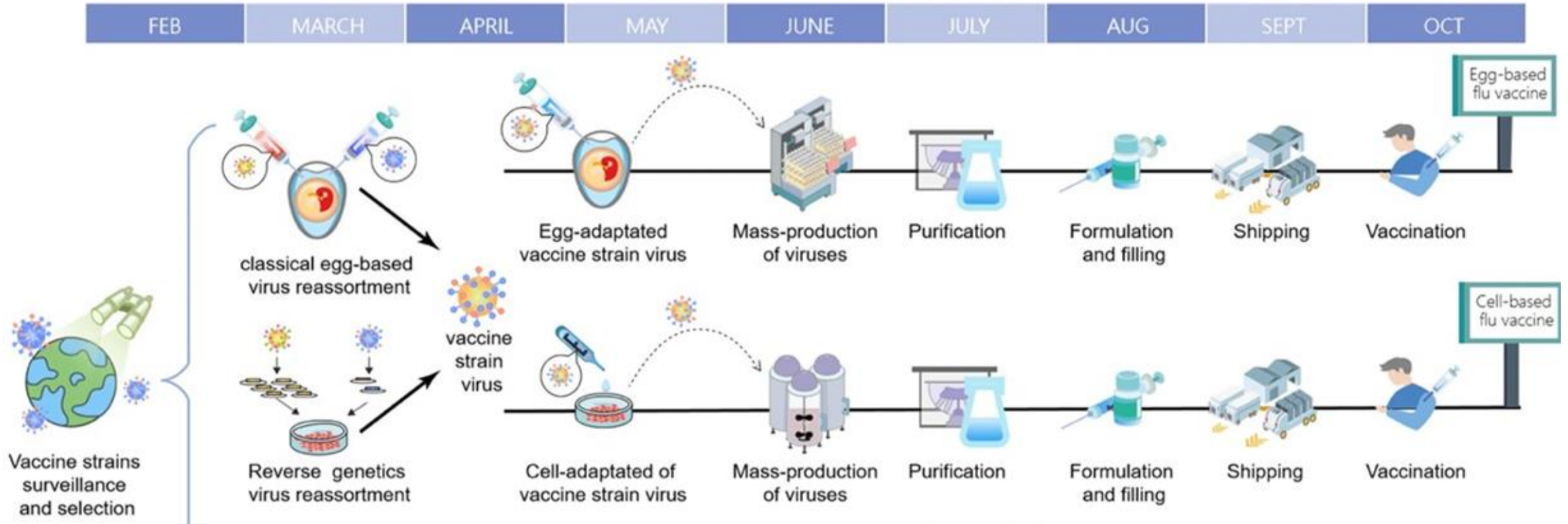
(B)



Zdroj: KAMMINGA, Tjerko, et al. Risk-based bioengineering strategies for reliable bacterial vaccine production. *Trends in biotechnology*, 2019, 37.8: 805-816.

# Principy výroby

## Výroba vakcín proti chřipce



Zdroj: CHEN, Juine-Ruey, et al. Better influenza vaccines: an industry perspective. Journal of Biomedical Science, 2020, 27.1: 1-11.

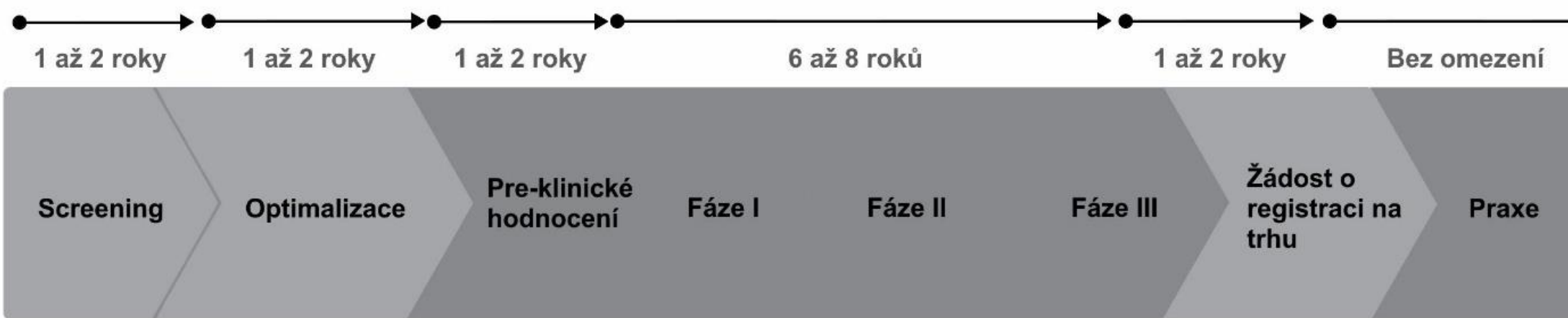
# Hodnocení vakcín

- **Identifikace a izolace antigenu** (preklinika a vývoj lékové formy)
- **Klinické hodnocení:**
  - I. Fáze (cca 10 - 100) hodnotí se bezpečnost a imunogenita
  - II. Fáze (cca 100 – 1000 jedinců) hodnotí se vedlejší účinky a dávkování
  - III. Fáze (cca 1 000 – 10 000 jedinců, mezinárodní multicentrické studie) hodnotí se klinická účinnost.
  - IV. Fáze – postregistrační - sledují se nežádoucí účinky a hodnotí se následné klinické studie
- **Stabilita:** zrychlená a dlouhodobá
- **Vybrané lékopisné zkoušky:** pH, obsah hliníku a vápníku, formaldehyd, fenol, endotoxiny
- **Zavádění do výroby:** (PAT technologie, QbD a MVDA)
- **Registrace:** kompletace a posouzení orgány
- **Celková doba vývoje:** 10 – 16 let



Zdroj: EMMA Int. Cons. Group

# Obecné schéma klinického hodnocení



Testování konceptu  
Předběžné hodnocení bezpečnosti

TOXICITA	BEZPEČNOST	DÁVKA	ÚČINNOST	SCHVÁLENÍ	POUŽÍVÁNÍ
Farmakologický profil	Tolerance	Biologická aktivita	Potvrzení terapeutického účinku	Rozhodnutí na podkladu získaných dat o kvalitě bezpečnosti a účinnosti	Rutinní sledování bezpečnosti a účinnosti
Analytické metody	Tolerované rozmezí dávků	Stanovení optimální dávky	Bezpečnostní profil		
Stabilita	Typ a rozsah imunitní odpovědi	Terapeutický účinek	Dlouhodobé nežádoucí příhody		

**Délka vývoje bezpečné a účinné vakcíny včetně klinického hodnocení celkem cca 10 – 16 let (dle Chmelíka, 2014)**

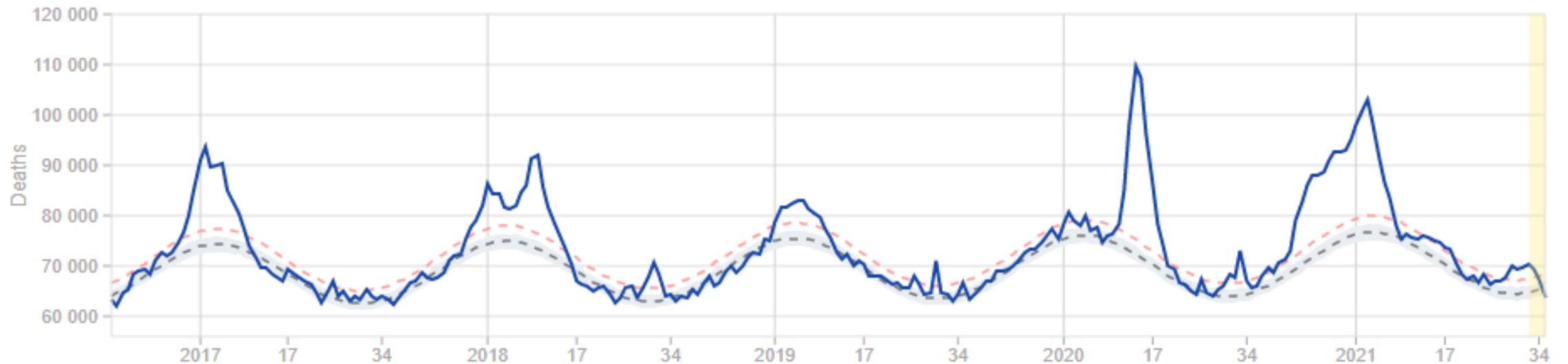
# Výzvy ve vakcinaci

## Současnost

- **Rakovina:** 9 600 000 (2018) – na některé typy již existují vakcíny
- **s Covid - 19:** 1 800 000 (2020), tj. 0,23% populace a 3,21 % ze všech úmrtí na světě
- **TBC:** 1 700 000 (2006); infikováno až 25 % populace; 10 000 000 nových případů, projevy u 5 – 10%
- **Běžná influenza:** cca 300 000 – 600 000 úmrtí ročně; úspěšnost vakcinace se zde odhaduje na 10 – 60 %
- **RSV:** cca 60 000 úmrtí dětí do 5 let; 3 000 000 hospitalizací
- **Malárie:** cca 770 000 úmrtí; 38 000 000 infikovaných
- **Španělská chřipka:** 40 – 50 000 000 úmrtí (1918 – 1919); přepočet na dnešní populaci cca 160 – 200 000 000 tj. cca až 2,5 % zemřelo (po přepočtu na 1 rok cca až 1,25 % zemřelo)

# Výzvy ve vakcinaci

All ages



Sezónní úmrtnost za poslední čtyři roky zahrnující vlny respiračních nákaz

<https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>

Epidemie chřipky = 1600 - 1800 případů na 100 000, tj. cca 160 000 – 180 000 na ČR v určitém období



# Výzvy ve vakcinaci

Zdroj: Kyncl, J., et al. "A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982–2000." *European Journal of Epidemiology* 20.4 (2005): 365-371.

**Table 1.** Estimated excess number of annual deaths attributable to influenza in the Czech Republic, 1982 – 2000

Season	Peak weekly ARI morbidity (per 100,000 population)	Duration of epidemic (weeks)	Predominant influenza virus strain	Difference between observed and expected annual deaths from all causes		Difference between observed and expected annual deaths from diseases of the circulatory system		No. of deaths from all causes above tolerance level (epidemic periods)
				absolute number	rate per 100,000 population	absolute number	rate per 100,000 population	
1982–1983	3874	9	A/Bangkok 1/79 (H3N2)	5507	53.68	3148	30.69	4259
1983–1984	2108	13	A/Brazil 11/78 (H1N1) B/Singapore/222/79	4841	47.18	3202	31.20	649
1984–1985	1671	9	A/Philippines 2/82 (H3N2)	2584	25.17	2041	19.88	781
1985–1986	3323	12	A/Philippines 2/82 (H3N2)	4570	44.50	2174	21.17	2612
1986–1987	2634	5	A/Singapore 6/86 (H1N1)	1124	10.94	1132	11.02	0
1987–1988	1820	4	A/Singapore 6/86 (H1N1)	-918	-8.93	-1020	-9.93	0
1988–1989	3885	8	A/Sichuan 2/87 (H3N2) A/Singapore 6/86 (H1N1)	1605	15.61	976	9.50	692
1989–1990	1622	13	A/Sichuan 2/87 (H3N2)	3481	33.86	2632	25.60	667
1990–1991	2955	6	B/Victoria 2/87 B/Yamagata 16/88	2631	25.59	1668	16.22	796
1991–1992	3005	5	A/Beijing 353/89 (H3N2)	2604	25.47	1599	15.64	1168
1992–1993	2234	8	B/Panama 45/90	1823	17.81	1372	13.41	708
1993–1994	1496	7	A/Shandong 9/93 (H3N2)	2209	21.57	1745	17.04	218
1994–1995	1055	11	A/Johannesburg 33/94 (H3N2) B/Beijing 184/93	-597	-5.83	-730	-7.13	0
1995–1996	3647	15	A/Wuhan 359/95 (H3N2) A/Johannesburg 33/94 (H3N2)	6172	60.41	4501	44.05	3247
1996–1997	2935	12	B/Harbin 7/94 A/Bayern 7/95 (H1N1)	3035	29.75	2032	19.92	590
1997–1998	1852	14	A/Wuhan 359/95 (H3N2) A/Bayern 7/95 (H1N1)	352	3.45	176	1.73	0
1998–1999	3258	6	A/Sydney 5/97 (H3N2) B/Harbin 7/94	3478	34.20	2459	24.17	1651
1999–2000	2803	5	A/Sydney 5/97 (H3N2) A/Moscow 10/99 (H3N2)	3399	33.47	2422	23.85	2216
Mean				2661	25.99	1752	17.11	1125

# Srovnání s historií

Name	Time period	Type / Pre-human host	Death toll
Antonine Plague	165-180	Believed to be either smallpox or measles	5M
Japanese smallpox epidemic	735-737	Variola major virus	1M
Plague of Justinian	541-542	Yersinia pestis bacteria / Rats, fleas	30-50M
Black Death	1347-1351	Yersinia pestis bacteria / Rats, fleas	200M
New World Smallpox Outbreak	1520 – onwards	Variola major virus	56M
Great Plague of London	1665	Yersinia pestis bacteria / Rats, fleas	100,000
Italian plague	1629-1631	Yersinia pestis bacteria / Rats, fleas	1M
Cholera Pandemics 1-6	1817-1923	V. cholerae bacteria	1M+
Third Plague	1885	Yersinia pestis bacteria / Rats, fleas	12M (China and India)
Yellow Fever	Late 1800s	Virus / Mosquitoes	100,000-150,000 (U.S.)
Russian Flu	1889-1890	Believed to be H2N2 (avian origin)	1M
Spanish Flu	1918-1919	H1N1 virus / Pigs	40-50M
Asian Flu	1957-1958	H2N2 virus	1.1M
Hong Kong Flu	1968-1970	H3N2 virus	1M
HIV/AIDS	1981-present	Virus / Chimpanzees	25-35M
Swine Flu	2009-2010	H1N1 virus / Pigs	200,000
SARS	2002-2003	Coronavirus / Bats, Civets	770
Ebola	2014-2016	Ebolavirus / Wild animals	11,000
MERS	2015-Present	Coronavirus / Bats, camels	850
COVID-19	2019-Present	Coronavirus – Unknown (possibly pangolins)	4,700 (as of Mar 12, 2020)

## Počet obyvatel

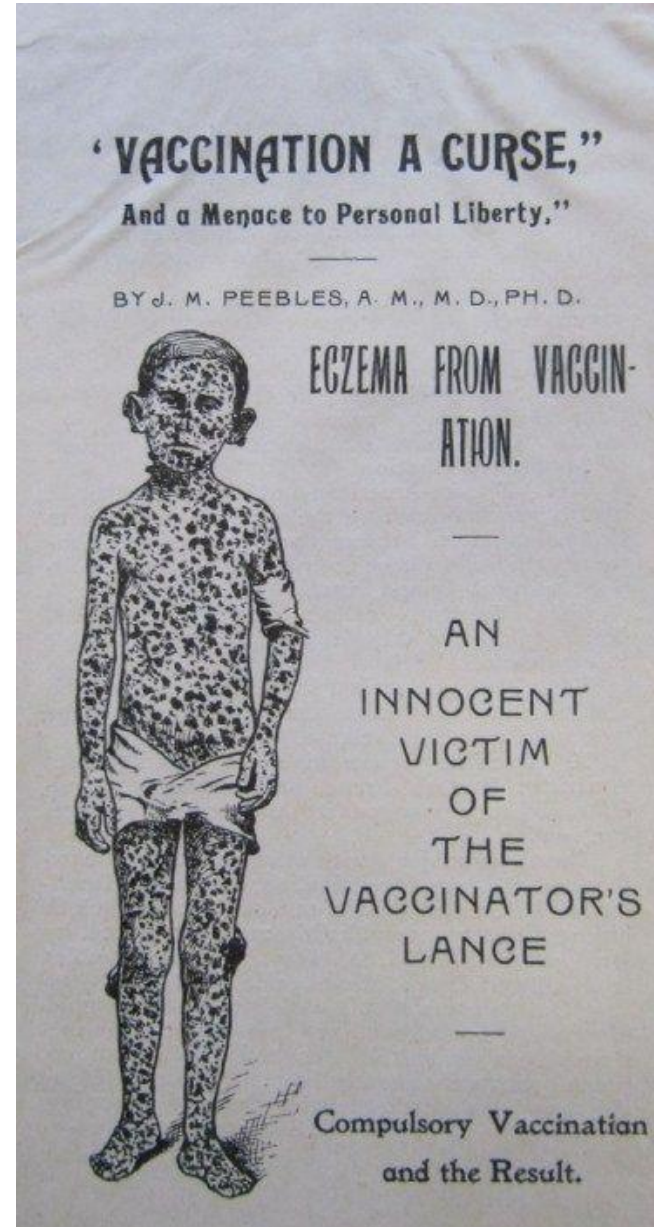
1. stol. cca 200 milionů  
1 000 – 1 500 cca 400 – 460 milionů  
1 500 – 1 800 cca 460 – milionů  
1 800 – 1 900 cca 1 – 1,65 miliardy  
1 900 – 1 950 cca 1,65 – 2,52 miliardy  
1 950 – 2 000 cca 2,52 – 6,10 miliardy  
2 000 – 2 020 cca 6,10 – 7,70 miliardy

History of pandemics  
(WoF, 2020)

MUNI  
PHARM

# Obvyklé argumenty používané proti vakcínám

- Přítomnost těžkých kovů
- Přítomnost zbytků z kultivace
- Kultivační buňky z lidských embryí
- Změna hostitelské histitelské DNA u genových vakcín
- Pronikání nanočástic do tělních tkání včetně mozku
- Autoimunita
- Nedostatečné klinické hodnocení
- Nedobrovolnost vakcinace
- Tlak farmaceutických firem
- Střet zájmů vládních zmocněnců



# Závěr

## Použitá literatura k přednášce:

- Franc A. *Vakcína z pohledu farmaceuta*. Čes. slov. Farm. 2020; 69, 151–162
- Franc A. *Jsou vakcíny bezpečné?* Prakt. Lékáren 2020; 16(4) 204-204
- Franc A., Bíba V. *Transportní systémy pro mRNA vakcíny*, Remedia 2021; 31: 74–81

## Literatura v češtině z oblasti výroby vakcín:

- Benešová E. Fusek M, Hubálková P. *Bioléčiva*. VŠCHT Praha (2. vydání, 2016)

## Literatura v češtině z oblasti imunologie:

- Jílek P. *Imunologie stručně, jasně, přehledně* – Grada (2. vydání, 2019)
- Toman M. a kol. *Veterinární imunologie* – Grada (2. vydání, 2009)

