proLékaře.cz | 11.7.2025

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Etické a zákonné požadavky na podstoupení očkování k prevenci nemoci COVID-19

Ethical and legal requirements for vaccination against COVID-19

Aleš Franc • Vladimír Bíba

Došlo 19. října 2021 / Přijato 7. ledna 2022

Souhrn

V současné době existuje eminentní zájem států na proočkovanosti obyvatelstva proti COVID-19. V České republice k tomuto účelu slouží podmínečně registrované genové mRNA a vektorové DNA vakcíny, u kterých zatím absentují úplné a dlouhodobé údaje o bezpečnosti. Vakcíny vykazují řadu potenciálních rizik, jako je pronikání lipidických nanočástic do okolních tkání, zabudování DNA do hostitelského genomu, ADE syndrom, vznik rezistentních mutací, myokarditida, perikarditida a tromboembolické příhody. Vzhledem k tomu, že hladina protilátek po vakcinaci brzy klesá, imunita po prodělání nemoci je trvalejší a smrtnost nemoci je zejména u mladistvých velmi nízká, je z etického pohledu přijatelné jen dobrovolné očkování, a to bez případných přímých i nepřímých restrikcí pro neočkované. Tento závěr je v souladu s principy lékařské etiky nonmaleficence, beneficence, autonomie a spravedlnosti.
Klíčová slova: genové vakcíny • COVID-19 • etika • rizika • dobrovolnost

Summary

In the current context, there is an extraordinary interest of states in vaccinating the population to prevent Covid-19. In the Czech Republic, gene mRNA and vector DNA vaccines are approved only with conditional marketing authorization, for which a complete and long-term safety assessment is currently lacking. Vaccines show some potential risks, such as penetration of lipid nanoparticles into surrounding tissues, incorporation of DNA into the host genome, ADE syndrome, development of resistant mutations, myocarditis, pericarditis, and thromboembolic events. Since the level of antibodies after vaccination is soon decreasing, immunity after the disease persists longer, and the disease's fatality rate is very low, especially in adolescents, only voluntary vaccination is ethically acceptable, without any direct or indirect restrictions on the unvaccinated. The conclusion is in line with the principles of medical ethics of nonmaleficence, beneficence, autonomy, and justice.
Key words: gene vaccines • COVID-19 • ethics • risks • voluntariness

doc. PharmDr. Aleš Franc, PhD. (✉)
Farmaceutická fakulta MU, Ústav farmaceutické technologie
Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno
e-mail: Franca@pharm.muni.cz

V. Bíba
Advokátní kancelář, Praha

Úvod

Vakcíny představují zcela zásadní historický průlom v boji s infekčními onemocněními, resp. v jejich prevenci, jejichž objev a zavedení do praxe v průběhu historie prodloužilo život milionům lidí po celém světě a vedlo k eradikaci řady onemocnění, která byla do té doby obtížně léčitelná[1]. Proti vakcínám se vymezuje z principu řada společenských uskupení. Sem patří mnozí stoupenci alternativní medicíny, vycházející nezřídka z duchovních principů, které prý jsou narušeny vpravením chemicky heterogenní soustavy do lidského těla, případně stoupenci monoteistických náboženství, kteří kritizují využívání buněk z lidských zárodků ke kultivaci nebo testování vakcín. Ačkoliv je třeba brát z hlediska etiky tyto postoje vážně, tento článek se zabývá výlučně aspekty vycházejícími z biologického a farmakologického pohledu. Pokud vakcíny splňují bezpečnostní hlediska na ně kladená, mohou za pomoci nejmodernějších poznatků z oblasti přírodních věd, jako jsou genové manipulace a farmaceutická technologie, vést i k prevenci onemocnění, kterým doposud nebylo možné účinně předcházet[2, 3]. Požadavek WHO na vakcíny, kam se řadí i ty vyvíjené k prevenci nemoci COVID-19, vyžaduje, aby vakcína poskytovala vysoce příznivý poměr přínosu a rizik, vy-

proLékaře.cz | 11.7.2025

kazovala vysokou účinnost, pouze s mírnými nebo přechodně nežádoucími účinky a nezpůsobovala závažná onemocnění. Musí být vhodná pro těhotné a kojící ženy, měla by poskytovat rychlý nástup ochrany, pokud možno jedinou dávkou a zajišťovat účinnost po dobu nejméně jednoho roku od podání[4].

Etické aspekty

Vakcíny byly na území EU registrovány centralizovanou procedurou, která probíhá u Evropské agentury pro léčivé přípravky v Amsterdamu (EMA), a to podle nařízení ES č. 726/2004. Jelikož vývoj vakcín trvá obvykle řadu let (cca 10–20)[5], je velmi komplikované registrovat účinnou a hlavně bezpečnou vakcínu během například 1 roku. Výjimkou může být „naléhavá situace", která nastává „při reakci na ohrožení veřejného zdraví řádně uznávaných Světovou zdravotnickou organizací nebo Společenstvím v rámci rozhodnutí č. 2119/98/ES", k čemuž došlo v situaci onemocnění COVID-19. Proto bylo možné již po několika měsících vývoje podat žádost o podmínečnou registraci na základě neúplných údajů, a to dle nařízení ES č. 507/2006. Tuto podmínečnou registraci lze udělit tehdy, pokud příslušný orgán EMA shledá, že sice nebyly předloženy úplné klinické údaje k bezpečnosti a účinnosti daného léčivého přípravku, avšak byly splněny všechny následující požadavky: a) poměr rizika a prospěšnosti léčivého přípravku definovaný v čl. 1 bodě 28a směrnice 2001/83/ES je pozitivní; b) je pravděpodobné, že žadatel bude schopen úplné klinické údaje poskytnout; c) budou splněny neuspokojené léčebné potřeby; d) přínos pro veřejné zdraví plynoucí z okamžité dostupnosti dotyčného léčivého přípravku na trhu převáží nad rizikem skutečnosti, že jsou dosud požadovány dodatečné údaje[6]. Pro vakcíny k prevenci COVID-19 proto nemusely být k udělení podmínečné registrace předloženy úplné preklinické, klinické nebo farmaceutické údaje. Významné je, že chybí i řada důležitých údajů, včetně např. údajů o dlouhodobé bezpečnosti[7–10].

Udělení podmínečné registrace je dále spojeno se specifickými povinnostmi, které musí držitel rozhodnutí o registraci splnit. Z hlediska poskytovatelů a plátců zdravotní péče jsou podmínečně registrované léčivé přípravky ve stejném právním režimu jako přípravky registrované standardně, s doložením všech klinických i preklinických dat. Vzhledem k absenci důležitých údajů se však očkovaní fakticky dostávají do podobné situace jako účastníci klinického hodnocení, neboť je jim podána vakcína, u níž chybí zásadní údaje. Při absenci takto důležitých dat jde o situaci ze své podstaty rizikovou, a proto by z etického hlediska k jejich použití mělo docházet za stejných podmínek, za jakých se v rámci klinických hodnocení podávají hodnocené léčivé přípravky. Lékařská etika obecně vychází ze čtyř základních principů tzv. prvního řádu, kam patří zásady:

1. nonmaleficence (neškodit)
2. beneficence (pomáhat)
3. povinnosti respektovat autonomii (pacient musí s léčbou souhlasit) a
4. spravedlnosti (je třeba vzít v potaz nebezpečí nemoci pro okolí)[11]

I na použití standardně registrovaných léčivých přípravků se vztahuje požadavek Úmluvy o lidských právech a biomedicíně, která v článku 5 stanovuje, že jakýkoliv zákrok v oblasti péče o zdraví je možné provést pouze za podmínky, že k němu dotčená osoba poskytla svobodný a informovaný souhlas, přičemž tato osoba musí být předem řádně informována o účelu a povaze zákroku, jakož i o jeho důsledcích a rizicích, a dotčená osoba může kdykoliv svobodně svůj souhlas odvolat[12]. Tím spíše by tato informovanost a dobrovolnost měla být povinností etickou právě u podmínečně registrovaných přípravků, u nichž nejsou známy veškeré významné údaje. Podstatnou zásadou je, že člověk nesmí být k účasti na testování nových, dostatečně nevyzkoušených léků nijak nucen a už vůbec ne diskriminován, pokud účast odmítne.

Rizika současných vakcín proti COVID-19

Následující výčet by měl poskytnout přehled pro posouzení rizik spojených s očkováním jednotlivými léčivými přípravky v prevenci onemocnění COVID-19.

Technologie výroby genových vakcín (mRNA a vektorové virové DNA), které jsou v prevenci COVID-19 v České republice registrovány, je známa již řadu let a bylo na ni možné v krátké době úspěšně navázat. Tyto genové vakcíny, na rozdíl od předchozích typů, neobsahují antigenní determinanty (epitopy), ale pouze informace, předávané prostřednictvím mRNA nebo DNA, které transfekují do somatických hostitelských buněk. Podle těchto informací pak v ribozomech dojde k proteosyntéze epitopu, který se prostřednictvím histokompatibilního komplexu MHC dopraví na povrch buňky. Nukleové kyseliny nesoucí tyto informace proto musejí být zabudovány do příslušného vektoru, který transfekci do buňky zprostředkuje. Vektor s nukleovou kyselinou pronikne buněčnou stěnou a nukleovou kyselinu uvolní v cytosolu (například lipidické nanočástice pro mRNA vakcíny) nebo pronikne dále a tuto kyselinu uvolní až v jádru (obvykle virové vektory pro DNA vakcíny). Podrobnější popis jednotlivých typů vakcín, jejich rozdílů v mechanismu a složení obsahují v češtině dostupné publikace[1, 2], a to včetně konkrétních příkladů složení, přípravy vektorů, mechanismu transfekce a proteosyntézy u genových vakcín[3].

Při vývoji vakcín proti SARS-CoV-2 bylo možné vyžít zkušenosti s vývojem vakcín proti SARS-CoV a MERS-CoV. Tento vývoj procházel řadou úskalí. Preklinické studie na zvířatech zde mimo jiné prokázaly, že očkování těmito vakcínami působícími na principu subjednotkových, atenuovaných a vektorových vakcín indukuje protilátky, které mohou po infekci virem zprostředkovat zesílení virové infekce nebo způsobit nežádoucí imunitní reakce ve formě hepatitidy nebo zápalu plic,

proLékaře.cz | 11.7.2025

což je zmiňováno v souvislosti s použitím moderních genových vakcín proti SARS-CoV[13]. Studie, kde se zmiňují další rizika ohledně vakcín s adenovirovým vektorem (který se používá pro DNA vakcíny), proto vyvolaly obavy ohledně používání těchto moderních genových vakcín z důvodu již existující imunity nebo nebezpečných imunitních reakcí[14] a vakcíny proti SARS-CoV a MERS-CoV, ačkoliv mnohé práce zmiňují a vyzdvihují pokrok při jejich vývoji, nebyly schváleny k praktickému použití[15]. Pokud se dnes mluví o tom, že vývoj vakcín proti SARS-CoV-2 byl výrazně urychlen tím, že navázal na vývoj vakcín proti SARS-CoV a MERS-CoV, je třeba mít na paměti dané skutečnosti včetně toho, že tyto vakcíny nikdy nebyly registrovány.

K dnešnímu datu absentují i některá důležitá data z oblasti klinického hodnocení u registrovaných vakcín k prevenci COVID-19[7–10]. Doposud se například diskutuje o typu vytvořené imunity (jak humorální, tak buněčné)[16], což bývá tradičně výsledkem 1. fáze klinického hodnocení, není definitivně znám počet dávek k vytvoření imunity na potřebnou dobu, což bývá výsledkem 2. fáze klinického hodnocení, a především nejsou známé výsledky dlouhodobé bezpečnosti, což je 3. fáze klinického hodnocení[7–10]. Navíc data, která byla původně předkládána, jako je 94% účinnost v ochraně proti infekci SARS-CoV-2, se po krátké době významně mění[17]. Podle informací MZ ČR v Izraeli, státě s jednou z nejvyšších proočkovaností na světě, při dlouhodobém sledování za období prosinec 2020 až červenec 2021 je potvrzen pokles z počáteční 90% účinnosti na 40 % v souvislosti s časovým oslabením imunity a výskytem varianty delta. Lidé očkováni v lednu a únoru měli o 53 % vyšší pravděpodobnost pozitivního testu na SARS-CoV-2 ve srovnání s lidmi očkovanými v březnu a dubnu. Rozdíly byly ještě zřetelnější u prvních a nejnovějších očkovaných[18].

Nedokončené klinické hodnocení

Klinické studie proti nemoci COVID-19 u přípravku Vaxzevria (vektorová virová DNA vakcína) vyloučily účastníky s těžkým a/nebo nekontrolovaným kardiovaskulárním, gastrointestinálním, jaterním, renálním, endokrinním/metabolickým onemocněním a neurologickými nemocemi, stejně jako účastníky s těžkou imunosupresí, těhotné ženy a účastníky se známou anamnézou infekce SARS-CoV-2. Tyto stavy ale nejsou kontraindikovány při vakcinaci, kde se u přípravku Vaxzevria uvádějí pouze „hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku“ a „jedinci, u kterých se po očkování vakcínou Vaxzevria objevil syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS – thrombosis with thrombocytopenia syndrome), a „jedinci, u kterých se v minulosti vyskytly epizody syndromu kapilárního úniku“[13]. Z toho plyne, že výrobce nemohl deklarovat bezpečnost u komorbidit a kritických skupin pacientů, jelikož tyto nebyly součástí klinického hodnocení. U veškerých typů dosud v ČR registrovaných vakcín chybí údaje o dlouhodobé bezpečnosti a celá řada dalších údajů, jejichž seznam vyplývá z registrační dokumentace, na což bylo upozorňováno i v české odborné literatuře[2, 19].

Pronikání lipidických nanočástic do tělesných tkání a riziko autoimunity

Léková forma nanočástic z pegylovaných kationických lipidů, ve kterých je zapouzdřena mRNA, proniká do tělesných tkání, jako jsou pohlavní orgány a prostupuje i hematoencefalickou bariérou. Na tuto skutečnost výslovně upozorňuje výrobce těchto vakcín v prevenci COVID-19[20]. Mechanismus účinku vakcinace spočívá v tom, že somatická buňka, nejčastěji se uvádí dendrit, kam mRNA pronikne (transfekce), následně podle obsažené genové informace syntetizuje heterogenní antigen ve formě koronavirového S-glykoproteinu, který vyškolí imunitní systém k tvorbě protilátek a vzniku schopnosti cytolytických CD-8 buněk, spolu s dalšími faktory, zabíjet infikované buňky. Jde o využití jednoho z mechanismů, kterým se organismus brání proti infekci, kdy virus SARS-Cov-2 infikuje somatickou buňku, která na svém povrchu prostřednictvím MHC-1 vystaví virový antigen (syntetizovaný S-glykoprotein), který vyškolí imunitní systém, jenž následně danou buňku s přispěním CD-8 ničí. Schopnost vystavit antigen na svém povrchu prostřednictvím MHC-1 s cílem jejich následné likvidace s přispěním CD-8 mají somatické buňky obsahující cytosol[21]. Podobný mechanismus vzbuzení apoptózy syntézou imunogenních peptidů je znám i z oblasti výzkumu genových vakcín k léčbě onkologických onemocnění, kdy je transfekovaná nádorová buňka pomocí genové vakcíny přinucena k apoptóze s přispěním CD-8[22, 23].

V této souvislosti je třeba zmínit skutečnost, že transfekovány jsou nejen dendritické buňky, které poté cestují s exprimovaným epitopem do mízních uzlin, čímž rozvíjejí imunitní odpověď. Vektory obecně transfekují i neimunitní buňky, jako jsou myocyty v místě vpichu[1]. V případě možnosti aktivace tohoto mechanismu vakcinací je nutné si v této souvislosti uvědomit, že například mozkové neurony, kam lipidické nanočástice v určité míře rovněž pronikají, pak nemají schopnost dostatečné regenerace[24]. Tento potenciální mechanismus apoptózy některých buněk, který by mohl být způsoben transfekcí nanočásticemi uvolněnými do tělesných tkání, vzbudil proto obavy některých vědců. Ti se pak s dotazem na potenciální rizika exprese antigenu buňkami cévní výstelky vlivem distribuce lipidických nanočástic do cévního řečiště s následným atakem transfekovaných buněk buňkami CD-8, které na ně mohou zaútočit i před jejich setkáním s antigenem, obrátili na EMA. Obávali se, že se buňky endotelu mohou stát cílem CD-8, což se projeví hemokoagulacemi vlivem aktivací krevních destiček a jejich rozsevem po celém těle[25].

EMA ve své odpovědi připustila, že mRNA je detekována v plazmě a dalších tkáních po dobu 9 dní, přičemž studie na zvířatech nalezla jen nízká množství v játrech vzhledem k distribuci v lipidických nanočásticích. Dále uvedla, že neklinické studie nenaznačují

proLékaře.cz | 11.7.2025

možnost detekovatelného vychytávání lipidických nanočástic endotelem a že atak buňkami CD-8 na základě vystaveného antigenu je vzácný i po reinfekci či po očkování. K této akci je třeba existence více epitopů a dalších stimulačních signálů. Minoritní výskyt koagulace (včetně mírného zvýšení fibrinogenu) pak byl pozorován u vakcíny Moderna COVID-19 na zvířecím modelu ve vysokých dávkách s tím, že u člověka se neočekává[26].

Ve své odpovědi pak EMA odkazuje i na svou hodnotící zprávu, kde se mj. uvádí, že lipidické nanočástice mají schopnost pronikat např. nejen do mozku, ale i do ženských a mužských pohlavních orgánů, stejně jako do jater a dalších tkání. Tyto údaje nejsou založeny na farmakokinetických/biodistribučních studiích provedených s danou konkrétní léčivou látkou (mRNA kódující S-protein sledující přímo výskyt S-proteinu v tkáních pomocí imuno-histochemických metod) a na dlouhodobém hodnocení toxicity těchto podmínečně registrovaných přípravků[20].

I v tomto případě bude na definitivní závěry zřejmě nutné vyčkat, jelikož údaje o dlouhodobé bezpečnosti nejsou doposud známy.

Riziko zabudování DNA do genomu

Další problém nastává při použití vektorových virových DNA vakcín, kde je informace o syntéze S-glykoproteinu dodána pomocí adenovirového vektoru přímo do jádra. Odtud je přenášena pomocí lidské mRNA do cytosolu, kde v ribozomech dochází k jeho syntéze a prostřednictvím MHC k exportu na buněčný povrch. Přestože existují práce, které zpochybňují schopnost adenovirů integrovat se do hostitelského genomu[27], jedná se zde o rekombinantní DNA, která obsahuje plasmid s informaci pro syntézu virového S-glykoproteinu a u které chybí hodnocení dlouhodobé bezpečnosti na lidech[19]. Přitom možnost integrace lidského genomu pomocí virových, resp. adenovirových vektorových vakcín nevylučují či v omezené míře potvrzují i renomované práce[4, 28]. Případné vložení heterogenní DNA do hostitelského genomu může obecně způsobit abnormality v buňce – jako tvorbu protilátek proti hostitelskému organismu.

Rovněž informace, do jaké míry by mohly být produkty adenovirových genů koexprimovány s S-glykoproteinem SARS-CoV-2 po injekci vektorové vakcíny do lidských deltoidních svalů, nelze zatím predikovat. Je přitom třeba vzít v úvahu, že jedna dávka 0,5 ml rekombinantního adenoviru ChAdOx1-S AstraZeneca prakticky obsahuje 5×10^{10} částic šimpanzího adenoviru 26 (Ad26), což je přibližně ekvivalentem 2,5 µg rekombinantní DNA šimpanzího Ad26. Jelikož se předpokládá absorpce buňkami lymfatického systému a jaterními buňkami s transkripcí do jádra, lze očekávat integraci adenovirové DNA s neznámou frekvencí a s nepředvídatelnými epigenetickými důsledky, které mohou být zaznamenány až roky po očkování. Vyhodnocení reálného rizika nelze v této době posoudit a bude předmětem až řady studií a metaanalýz[29].

Zde je třeba navíc zdůraznit, že ačkoliv genové vakcíny k prevenci nemoci COVID-19 naplňují znaky genové terapie (jejich účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahují, nebo na produkt genetické exprese této sekvence), právní předpis výslovně uvádí, že léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním, což znamená, že genové vakcíny se z právního pohledu za genovou terapii nepovažují, a proto pro ně neplatí povinnost splnit speciální požadavky na výsledky hodnocení, které jsou pro schválení genové terapie jinak nutné[3]. Nebylo u nich provedeno hodnocení ani genotoxicity ani kancerogenity[19].

Ačkoliv je zřejmé, že obdobná rizika se vyskytují při prodělání nemoci COVID-19, vakcíny jsou podávány plošně a existuje zde silný tlak na proočkování miliard lidí, zatímco proti prodělání samotné nemoci se přijímají drastická opatření. Z hlediska existence reálně připuštěných rizik s absencí jejich klinických ověření zatím nelze posoudit, jaký – zejména u mladší populace ve fertilním věku – je reálný poměr rizika nemoci COVID-19 vůči těmto potenciálním rizikům. I z tohoto důvodu z pohledu autorů nelze po člověku spravedlivě požadovat řídit se pouze jednostrannými doporučeními ve věcech, kde neexistuje obecná shoda.

ADE syndrom

Jedná se o tzv. protilátkami zprostředkovaný enhancement (ADE – antibody dependent enhancement), který může paradoxně zvýšit vnímavost k infekci. Princip je vysvětlován tím, že organismus může být infikován v průběhu času více sérotypy viru. Při prvním kontaktu s infekcí se vytvoří protilátky, které opsonizují daný virus a zprostředkují jeho fagocytózu a následnou likvidaci. Při následném kontaktu s příbuzným virem tyto protilátky nemají neutralizující schopnost, umožní viru vstup do makrofágů či některých jiných buněk imunitního systému, ale není zabráněno jeho zmnožení, čímž dojde k celkové progresi onemocnění.

Daný fenomén je v souvislosti s protilátkami produkovanými vakcínami klasifikovám jako „nemoc posílená vakcínou“ (VAED)[30]. Tento jev byl pozorován u viru horečky dengue, virů Ebola a Zika a též u koronavirů MERS-CoV a SARS-CoV, kde byl příčinou obav o úspěšnost vývoje vakcín proti SARS-Cov-2[31]. Když se počátkem roku 2020 objevily první vážné komplikace SARS-CoV-2, předpokládalo se, že příčinou může být právě ADE, jelikož se projevil již při SARS-CoV[32]. Ačkoliv doposud nebyl potvrzen ADE syndrom po očkování u člověka při prevenci nemoci COVID-19, není vyvráceno, že by budoucí mutace, jejichž rozvoj se předpokládá, nemohly podobný problém vyvolat. S ohledem na některá minulá selhání při vývoji vakcín proti SARS-CoV a MERS-CoV na zvířecích modelech vinou syndromu ADE je proto rozumné uplatnit předběžnou opatrnost ohledně ADE u protilátek vytvořených v souvislosti s vakcínami proti SARS-CoV-2 u člověka[33]. Viry SARS-CoV a SARS-CoV-2 působí na stejný virový receptor, mají podobnou sekvenci genomu a vykazují homolo-

proLékaře.cz | 11.7.2025

gii právě u S-glykoproteinu využívanému k navození imunity po vakcinaci. Předpokládá se, že mohou vykazovat podobné mechanismy vzniku ADE[34]. Nejpodstatnější se v této souvislosti pak jeví skutečnost, že z registrační dokumentace vakcín proti SARS-CoV-2 vyplývá, že VAED je zde uváděna jako potenciální závažné riziko[19], a rovněž EMA ve své odpovědi uvádí, že může být potenciálním rizikem u vakcín k prevenci COVID-19[26]. S definitivním hodnocením je nutné čekat delší dobu a výsledky epidemiologické studie zkoumající ADE u jedinců s více infekcemi SARS-CoV-2 budou pravděpodobně trvat několik let[35].

Je tedy zcela předčasné vylučovat závěry ohledně budoucí možnosti výskytu syndromu ADE u SARS-CoV-2 v souvislosti zejména s opakovaným očkováním identickými vakcínami v prevenci COVID-19 vzhledem k předpokládaným mutacím. Vždyť v současné době již dochází vlivem snižování imunity po aplikaci dvou dávek vakcín nejen v zemích EU k aplikaci třetí dávky[36]. Při zahájení plošné a opakované vakcinace je třeba předběžné opatrnosti, neboť komplikace ve formě ADE, resp. VAED jsou mnohými odborníky na základě předchozích zkušeností s obdobnými viry připuštěny nebo dokonce předpokládány. Pokud by se předpokládaná rizika naplnila, očkovaný člověk se pak paradoxně může stát, vzhledem k zmnožení viru v organismu, nejen více ohroženým, ale i větším šiřitelem infekce než člověk neočkovaný.

V tomto ohledu se vládní opatření, které po očkovaných nevyžaduje testování na přítomnost viru, zatímco neočkovaní tuto povinnost ve specifických případech nadále mají, jeví jako nedůvodně diskriminační. Je totiž přesvědčivě doloženo, že i plně naočkovaní lidé mohou vir v různé míře přenášet a onemocnět. Například data z testů COVID-19 ve Spojených státech, Velké Británii a Singapuru ukazují, že očkovaní lidé, kteří se nakazí delta SARS-CoV-2, mohou nasálně šířit stejné množství viru jako lidé neočkovaní, jelikož infekčnost u obou skupin, potvrzená PCR testem, byla srovnatelná[37]. Ačkoliv očkování chrání před těžkým průběhem nemoci, právě ze Singapuru, kde je očkováno přibližně 75 % populace, pochází údaj z července 2021 zveřejněný agenturou Reuters, kdy z 1096 infekcí tvořili za uplynulý měsíc 44 % plně očkovaní, 30 % lidí bylo očkováno částečně a zhruba okolo 25 % bylo neočkovaných[38]. V hypotetickém případě vzniku VAED pak může nemoc probíhat intenzivněji a míra virové zátěže být logicky vyšší. Autorům se proto jeví i z tohoto důvodu jako neetické vynucovat očkování (motivovat neočkované) pocitem viny z toho, že neočkovaní infikují očkované.

Vznik rezistentních mutací

Tento bod souvisí s předchozím a je s ním nutné přímo počítat nejen při volbě individuálního očkování, ale je nutné zvážit i riziko celospolečenské bezpečnosti po očkování. U viru SARS-CoV-2 jsou jen do září 2021 zdokumentovány desítky různých mutací[39]. Například varianta delta vykazuje v Indii přibližně osmkrát sníženou citlivost na protilátky vyvolané vakcínou Vaxzevria nebo Comirnaty ve srovnání s divokým typem Wuhan. Sérové neutralizační titry proti variantě SARS-CoV-2 delta byly rovněž významně nižší u očkovaných účastníků[40]. Z Indie byla rovněž hlášena dílčí linie Beta B 1.351, o které je známo, že vykazuje sníženou účinnost u mnoha schválených vakcín. Uvádí se, že s rostoucím počtem variant SARS-CoV-2 je nutné posoudit účinnost v současnosti dostupných vakcín proti těmto variantám[41].

V ČR registrované genové vakcíny cílí pouze na S-glykoprotein. Lze předpokládat, že pokud je vakcína zacílena pouze na jediný epitop, chrání proti případným rezistentním mutacím podstatně méně, než pokud cílí na celý komplex epitopů. Naopak vakcíny, které nutí imunitní systém reagovat na více epitopů, mohou oddálit vznik virů rezistentních k vakcíně. V tomto případě musí virus k získání rezistence prodělat hned několik mutací. Současné matematické modely ukazují na pozitivní imunogenní význam dalších epitopů SARS-CoV-2, jako je obalový (E), membránový (M), případně nukleokapsidový (N)[42]. Přitom je obecným pravidlem, že rezistenci se dá účelně zabránit tím, že navodí imunitní reakci proti více nepřekrývajícím se virovým epitopům[43]. Například po proděláni onemocnění COVID-19 vzbuzuje imunitní odpověď celkem 27 epitopů (v tomto případě proteinů)[44] a sérologické testy na protilátky SARS-CoV-2 odrážejí robustnost a relativní stálost imunitní paměti vůči SARS-CoV-2[45].

Je zdokumentováno, že řadu nemocí se díky očkování podařilo vymýtit nebo dostat pod kontrolu (pravé neštovice, spalničky), jiné ovšem vzhledem k rezistenci existují nadále a jsou nebezpečím pro lidskou populaci (virus chřipky). Virus SARS-CoV-2 má mutační potenciál a vakcíny zacílené na jediný epitop riziko vzniku rezistentních mutantů potenciálně zvyšují. Proto ani zde nemusí vakcinace přinášet pouze výhody, a to zvláště v případech, že cílí na nedostatečný počet epitopů, na což je v případě genových vakcín k prevenci SARS-CoV-2 poukazováno.

Riziko myokarditidy a perikarditidy

V červenci roku 2021 vydal americký FDA prohlášení, v němž konstatuje souvislost mezi zánětem myokardu a perikardu a očkováním mRNA vakcínami. V důsledku toho pak oznámil revizi informačních listů pro výrobce mRNA vakcín Moderna a Pfizer-BioNTech, týkající se navrhovaného zvýšeného rizika myokarditidy a perikarditidy po očkování v prevenci COVID-19. Tyto aktualizace byly výsledkem rozsáhlého přezkoumání informací a diskusí poradního výboru CDC. Předložené údaje posílily rozhodnutí FDA o revizi informačních listů a dále informovaly o konkrétních revizích[46].

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny zejména u mužů ve věku 16–30 let a příznaky se většinou objevily během několika dnů po očkování druhou dávkou. Například v Izraeli bylo mezi 5 000 000 očkovaných od loňského prosince do letošního května hlášeno 275 případů myokarditidy[47]. Je ovšem známo, že farmakovigilance, resp. hlášení nežádoucích účinků, zachycuje pouze část

proLékaře.cz | 11.7.2025

případů a navíc ani zde nelze zatím konstatovat – právě z důvodů absence informací o dlouhodobé bezpečnosti přípravku – definitivní míru rizika. Farmakovigilanční výbor pro hodnocení rizik léčiv (PRAC) EMA proto pokračuje v hodnocení hlášení myokarditidy a perikarditidy u malého počtu lidí v časové souvislosti s očkováním vakcínami proti onemocnění COVID-19.

Ačkoliv PRAC zahájil přehodnocení již v dubnu v souvislosti s podáním vakcíny Comirnaty v Izraeli, v EHP (Evropský hospodářský prostor) byly případy myokarditidy a perikarditidy hlášené u všech vakcín proti onemocnění COVID-19[48]. Přes nízký počet případů odborníci navrhují pomocí diferenciální diagnostiky zvážit riziko poškození myokardu související s očkováním v prevenci COVID-19 u očkovaných, kteří trpí akutní bolestí na hrudi[49]. K obdobnému závěru dospěl i FDA[46].

Ačkoliv se doposud jedná o velmi vzácné onemocnění, postihuje především mladistvé, kteří jsou v současnosti pod cíleným tlakem laické i odborné veřejnosti, aby se nechali naočkovat zejména proto, že by mohli být potenciálním rizikem šíření nemoci COVID-19. Zároveň se v této souvislosti přistoupilo k uzavírání škol. Nicméně česká epidemiologická studie konstatovala minimální rozšíření pozitivity u školních dětí a naopak stoupající incidenci dětských infekcí ve vztahu k onemocnění dospělých. Autoři studie upozornili na fakt, že pozitivních dětí přibývá v době uzavření škol, nikoliv v době, kdy byly školy otevřené. Obdobné trendy šlo pozorovat v zemích, jako je Rakousko, Velká Británie, USA, Švýcarsko, Čína a Island, které rovněž potvrzují nižší míru přenosu z dítěte na dospělého než naopak[50].

Vedle toho je třeba přihlédnout ke skutečnosti, že z grafů celkové úmrtnosti, pořízené z 27 zemí EU a Izraele, je zřejmé, že v letech 2020–2021 mortalita věkových skupin do 44 let prakticky nepřekračuje úmrtnost z předchozích let (2016–2019) a ve skupině do 14 let dokonce nepatrně klesá[51]. Jedna z nejkomplexnějších studií provedená v Anglii za 1. rok uvádí odhad, že počet mladistvých do 18 let, kteří zemřeli na COVID-19, je extrémně nízký včetně komorbidit se smrtností 0,005 %[52]. Celosvětový odhad pak činí pro děti do 10 let smrtnost 0,002 % a 0,01 % pro mladistvé do 20 let[53].

Autoři se domnívají, že z tohoto hlediska je eticky neobhajitelné požadovat po mladistvých, aby podstoupili, byť potenciální, riziko poškození z hlediska bezpečnosti druhých, pokud navíc není přesvědčivě prokázáno zvýšené riziko nákazy směrem od mladistvých k dospělým.

Tromboembolické příhody

Agentura EMA nedávno uvedla, že jako vedlejší účinky přípravku Vaxzevria (dříve COVID-19 Vaccine AstraZeneca) mají být uvedeny i neobvyklé tromboembolické příhody[13]. PRAC provedl hloubkový přezkum 62 případů (18 smrtelných) trombózy mozkových žilních dutin (CVST) a 24 případů trombózy splanchnických žil popsaných v databázi EudraVigilance k 22. březnu 2021[54]. EMA uvedla, že celkové přínosy vakcíny při prevenci COVID-19 převyšují rizika vedlejších účinků. Dánská epidemiologická studie na základě incidence nežádoucích účinků v souboru očkovaných ve věku 18–64 let dospěla k závěru, že v populaci 5 000 000 lidí by výskyt tromboembolie odpovídal přibližně 91 očekávaným případům týdně, resp. 398 případů měsíčně, a pro věkovou kategorii 18–99 let pak 169 týdně nebo 736 měsíčně. Podle některých autorů se tato incidence neliší od počtu případů před zavedením očkování, nicméně jiní autoři možnou spojitost s vakcínou nevylučují[55]. Společné prohlášení CDC a FDA rovněž potvrdilo šest případů velmi vzácné trombocytopenie v souvislosti s podáním DNA virové vektorové vakcíny Johnson & Johnson (Janssen)[56].

Výskyt nežádoucích účinků úzce souvisí s vakcinací po prodělání onemocnění. Krevní sraženiny se vyskytují v souvislosti s endogenní proteosyntézou S-glykoproteinu. Tyto glykoproteiny migrují na povrch buňky, kde jsou – jak již bylo podrobněji uvedeno výše – rozpoznávány imunitním systémem, který rychle rozvíjí imunitní odpověď. Reakce bývá zvlášť zesílena při aplikaci DNA virových vektorových vakcín a u lidí, kteří jsou imunizováni předchozí expozicí viru SARS-CoV-2. Volně plovoucí S-glykoproteiny poté, např. po zničení buněk imunitním systémem, cirkulují v krvi a systematicky interagují s receptory ACE2 (angiotensin-konvertujícího enzymu 2) exprimovanými různými buňkami, včetně krevních destiček, čímž podporují internalizaci a degradaci ACE2. Tyto reakce mohou nakonec vést k agregaci krevních destiček, trombóze a zánětu. Zatímco klinické studie vyloučily účastníky s předchozí imunizací, a tudíž nebylo možné tuto komplikaci předem zjistit, plošné očkování populace v reálném životě nevyhnutelně zahrnuje jedince s již existující imunitou[13].

V souvislosti s tímto rizikem je třeba nahlížet skutečnost, že MZ ČR požaduje vakcinaci lidí, kteří prokazatelně onemocnění prodělali. Ačkoliv již existují studie, které dokazují dlouhodobou imunitu po prodělání nemoci vzhledem ke vzniku paměťových lymfocytů[57], MZ ČR omezuje dobu po prodělání laboratorně potvrzeného onemocnění na 180 dní. Navíc neuznává ani pozitivní výsledek testu na protilátky, přičemž uvádí, že v Izraeli byl potvrzen významný pokles účinnosti vakcinace v souvislosti s časovým oslabením imunity a výskytem varianty delta[18]. Toto opatření se proto autorům jeví jako diskriminační, jelikož lidé – ačkoliv jsou lépe chránění než očkovaní – jsou vystaveni případným rizikům vakcinace, popsaným v tomto odstavci, což se jeví v kontroverzi s etickým principem nonmaleficence.

Souhrn rizik

Výše uvedený výčet představuje potenciální sumu rizik, která se nutně promítají i do počtu úmrtí s možnou souvislostí s vakcinací. Např. v České republice bylo ke dni 8. října 2021 evidováno celkem 116 úmrtí, která byla nahlášena jako důsledek podezření na nežádoucí účinek vakcín proti COVID-19[58]. Farmakovigilanční

proLékaře.cz | 11.7.2025

hlášení SÚKLu jsou ovšem obecně poddimenzovaná. Například počet hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcinace v květnu 2021 činil 4512, zatímco jen v IKEM Praha jich bylo hlášeno ve stejné době 2929, a to z pouhých 37 392 podaných dávek. SÚKL přitom odmítl tato hlášení přijímat a vyžádal si jen „závažné a neočekávané případy", neboť se obával zahlcení[59]. Jelikož se vakcíny obecně podávají plošně i dětem, nepředpokládá se, že by mělo k vážným nežádoucím účinkům po podání vakcíny vůbec docházet[1, 2, 4]. Nicméně jen velmi vzácné riziko neurologických poškození vedlo v některých zemích k likvidaci vakcíny Pandemrix, která byla použita k prevenci chřipkové pandemie v roce 2009[60].

Nicméně je třeba podotknout, že u těchto případů není prokázána příčinná souvislost, což ovšem u epidemiologických korelací často nebývá možné, a přesto se například pro sledování sezonních chřipek korelace provádějí[51]. Z důvodu neprokázání příčinné souvislosti byl retrahován i článek, který pouhou korelací úmrtí v souvislosti s COVID-19 a v souvislosti s vakcínou konstatoval, že na záchranu tří lidských životů vakcinací je třeba akceptovat ztrátu dvou lidských životů následkem vakcinace[61]. Nicméně tento kauzální vztah není obsažen ani v ostatních databázích nežádoucích účinků všech vakcín[62] a podobně se vykazují i čísla úmrtí v důsledku pandemie COVID-19 v ČR, kdy nadlimitní úmrtí ke dni 8. října 2021 činí 30 496 za období se automaticky připisuje následkům onemocnění[63]. Ministr zdravotnictví J. Blatný přitom opakovaně konstatoval, že sem lze zahrnout přibližně třetinu vykazovaných úmrtí, zatímco ostatní zemřeli z jiného důvodu[64]. Obvykle se uvádí například zanedbání onkologické prevence, ruptura slepého střeva, ale především kardiologická onemocnění jako infarkt myokardu, a to vzhledem k výjimečnému stavu, omezení „nekovidové péče", obavám zdravotníků z nákazy nebo jen nevyhledání či odložení lékařské péče[65]. Je přitom třeba vzít v úvahu i to, že například v Japonsku proběhla epidemiologická studie, která konstatovala, že v období od června do července 2020 se významně zvýšil počet sebevražd, který se týkal zejména žen a jedinců mladších 30 let[66]. Pro srovnání lze konstatovat, že během chřipkové epidemie 1982/1983, resp. 1995/1996, zemřelo v ČR v absolutních číslech nadlimitně 5507, resp. 6172 lidí[67].

Absolutní čísla, ať už se týkají úmrtí v souvislosti s nemocí COVID-19 nebo v souvislosti s aplikací vakcíny, je však vždy třeba správně interpretovat. Když byl v bulletinu WHO publikován medián smrtnosti vyjádřený jako IFR COVID-19 z 51 z různě situovaných testovacích míst, dosáhl hodnoty 0,23 %[68]. Pozdější metaanalýza od stejného autora, vycházející z ~ 1,5–2,0 miliardy infekcí do února 2021, dospěla k celkové smrtnosti (IFR) ~ 0,15 %[69]. Přínos vakcinace pak podle mnoha zpráv spočívá především v tom, že se například v USA během 284 dnů snížil počet hospitalizovaných nad 65 let věku cca o 60–70 % při proočkovanosti populace 40 % u vysoce rizikových pacientů a zdravotníků[70]. To je důležité si uvědomit v souvislosti s médii často deklarovanou hrozbou kolapsu zdravotnictví zejména vlivem hospitalizací u vyšších věkových skupin.

Závěr

Vývoj onemocnění COVID-19 je dynamický, stejně jako vakcinace a reakce na ni. Vzhledem k velmi krátké době je předčasné činit definitivní závěry. Při vztažení etických principů prvního řádu na očkování v prevenci COVID-19 je třeba zohlednit výše uvedené zásadní skutečnosti: absenci údajů o dlouhodobé bezpečnosti vakcín z hlediska nonmaleficence, relativně nízkou smrtnost ve srovnání s jinými infekčními nemocemi – a to zvláště u mladistvých – z hlediska beneficence. Dále svobodu přijmout či odmítnout očkování z hlediska autonomie a prakticky identickou schopnost šířit infekci u očkovaných a neočkovaných z hlediska spravedlnosti. Z etického hlediska je proto nezbytné, aby vakcinace byla svobodným a dobrovolným rozhodnutím každého člověka. A to bez jakékoliv přímé, či nepřímé diskriminace, která se může skrývat za eufemistickým pojmem motivace.

Seznam použitých zkratek

ACE2	angiotensin-konvertují enzym 2
Ad26	šimpanzí adenovirus
ADE	zvýšení závislé na protilátkách
CD-8	cytolytický T-lymfocyt
CDC	Centrum pro prevenci a kontrolu nemocí
EHP	Evropský hospodářský prostor
EMA	Evropská léková agentura
FDA	Americký úřad pro kontrolu léčiv a potravin
IFR	Infection fatality rate (poměr počtu zemřelých a počtu všech infikovaných, ať už tato infekce byla detekována či nikoliv)
MERS	respirační syndrom Středního východu
MHC	histokompatibilní komplex
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
PRAC	Výbor pro hodnocení rizik
SARS	těžký akutní respirační syndrom
S-glykoprotein	špičkový (spike) glykoprotein
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VAED	nemoc posílená vakcínou
WHO	Světová zdravotnická organizace

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Franc A.** Vakcína z pohledu farmaceuta. Čes. slov. Farm. 2020; 69(4), 151–162.
2. **Franc A.** Jsou vakcíny bezpečné? Prakt. Prakt. lékáren. 2020; 16(4), 204–207.
3. **Franc A., Bíba V.** Transportní systémy pro mRNA vakcíny. Remedia 2021; 31, 74–81.
4. **Kaur S. P., Gupta V.** COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Res. v2020; 198114.
5. **Čečetková B., Smetana J., Chlíbek R.** Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2014; 63(4), 278–284.

proLékaře.cz | 11.7.2025

6. Nařízení Komise (ES) č. 507/2006 ze dne 29. března 2006 o podmínečné registraci pro humánní léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004.
7. COVID-19 mRNA vaccine, Risk management plan (RMP) Comirnaty (Pfizer). European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf (citováno 4. 10. 2021).
8. COVID-19 mRNA vaccine, Risk management plan (RMP) COVID-19 Vaccine Janssen. European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf (citováno 4. 10. 2021).
9. COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) Risk management plan (RMP) VAXZEVRIA (AstraZeneca). European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf (citováno 4. 10. 2021).
10. COVID-19 mRNA vaccine, Risk management plan (RMP) Moderna. European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf (citováno 4. 10. 2021).
11. **Buržová R.** Etika ve zdravotnictví. Ostravská univerzita 2008; 31–34.
12. Sdělení č. 96/2001 Sb. m. s., Sdělení Ministerstva zahraničních věcí o přijetí Úmluvy na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicíně.
13. **Angeli F., Spanevello, A., Reboldi G., Visca D., Verdecchia P.** SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. Eur. J. Intern. Med. 2021; 8, 1–8.
14. **Naru Z., Shibo J., Lanying D.** Expert Rev. Vaccines 2014; 13(6), 761–774.
15. **Coleman C. M., Venkataraman T., Liu Y. V., Glenn G. M., Smith G. E., Flyer D. C., Frieman M. B.** MERS-CoV spike nanoparticles protect mice from MERS-CoV infection. Vaccine 2017; 35(12), 1586–1589.
16. **Painter M. M., Mathew D., Goel R. R., Apostolidis S. A., Pattekar A., Kuthuru O., Wherry E. J.** Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Immunity 2021; 54(9), 2133–2142.
17. **Baden L. R., El Sahly, H. M., Essink B., Kotloff K., Frey, S., Novak R., Zaks T.** Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. NEJM 2021; 384(5), 403–416.
18. Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR ze dne 1. září 2021, č.j.: MZDR 32150/2021-5/OLZP. https://vakciny.avenier.cz/userfiles/file/dodatecna%20davka%20Rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-pouziti-registrovanych-lecivych-pripravku-Comirnaty-a-Spikevax-dodatecna-davka.pdf (citováno 4. 10. 2021).
19. **Bíba V.** K článku „Možnosti a principy vakcinace proti covidu-19“. Prakt. Lékáren. 2021; 17(2), e28–e31.
20. Comirnaty. Assessment report COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) 19 February 2021. EMA/707383/2020 Corr.1*1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf (citováno 4. 10. 2021).
21. **Tobian A. A., Canaday D. H., Boom W. H., Harding C. V.** Bacterial heat shock proteins promote CD91-dependent class I MHC cross-presentation of chaperoned peptide to CD8+ T cells by cytosolic mechanisms in dendritic cells versus vacuolar mechanisms in macrophages. J. Immunol. 2004; 172(9), 5277–5286.
22. **Ying H., Zaks T. Z., Wang R. F., Irvine K. R., Kammula U. S., Marincola F. M., Restifo N. P.** Cancer therapy using a self-replicating RNA vaccine. Nat. Med. 1999; 5(7), 823–827.
23. **Jarnjak-Jankovic S., Pettersen R. D., Sæbøe-Larssen S., Wesenberg F., Gaudernack G.** Evaluation of dendritic cells loaded with apoptotic cancer cells or expressing tumour mRNA as potential cancer vaccines against leukemia. BMC Cancer 2005; 5(1), 1–10.
24. **Bradbury E. J., McMahon S. B., Ramer M. S.** Keeping in touch: sensory neurone regeneration in the CNS. Trends Pharmacol. Sci. 2000; 21(10), 389–394.
25. Urgent Open Letter from Doctors and Scientists to the European Medicines Agency regarding COVID-19 Vaccine Safety Concerns. 1. september 2021. https://doctors4covidethics.medium.com/urgent-open-letter-from-doctors-and-scientists-to-the-european-medicines-agency-regarding-covid-19-f6e17c311595 (citováno 4. 10. 2021).
26. EMA answer to Urgent Open Letter from Doctors and Scientists to the European Medicines Agency regarding COVID-19 Vaccine Safety Concerns. 23 March 2021 EMA/140520/2021 Stakeholders and Communication Division. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reply-open-letter-concerning-vaccines-covid-19_en.pdf (citováno 4. 10. 2021).
27. **Custers J., Kim, D., Leyssen M., Gurwith M., Tomaka F., Robertson J.** Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. Vaccine 2021; 39(22), 3081–3101.
28. **Wang Z., Troilo P. J., Griffiths T. G., Harper L. B., Barnum A. B., Pacchione S. J., Ledwith B. J.** Characterization of integration frequency and insertion sites of adenovirus DNA into mouse liver genomic DNA following intravenous injection. Gene Ther. 2021; 164, 1–11.
29. **Doerfler W.** Adenoviral vector DNA-and sars-cov-2 mRNA-based Covid-19 vaccines: possible integration into the human genome-are adenoviral genes expressed in vector-based vaccines? Virus Res. 2021; 198466–198466.
30. **Muñoz F. M., Cramer J. P., Dekker C. L., Dudley M. Z., Graham B. S., Gurwith M., Lambert P. H.** Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2021; 39(22), 3053–3066.
31. **Lee W. S., Wheatley A. K., Kent S. J., DeKosky B. J.** Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat. Microbiol. 2020; *5*(10), 1185–1191.

proLékaře.cz | 11.7.2025

32. **Tetro J. A.** Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? Microbes infect. 2020; 22(2), 72–73.
33. **Ricke D. O.** Two different antibody-dependent enhancement (ADE) risks for SARS-CoV-2 antibodies. Front. Immunol. 2021; 12, 443.
34. **Wen J., Cheng Y., Ling R., Dai Y., Huang B., Huang W., Jiang Y.** Antibody-dependent enhancement of coronavirus. Int. J. Infect. Dis. 2020; 5, 483–489.
35. **Eroshenko N., Gill T., Keaveney M. K., Church G. M., Trevejo J. M., Rajaniemi H.** Implications of antibody--dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. Nat. Biotech. 2020; 38(7), 789–791.
36. **Bar-On Y. M., Goldberg Y., Mandel M.** Protection of BNT162b2 vaccine booster against covid-19 in Israel. N. Engl. J. Med. 2021; 385, 1393–1400.
37. **Subbaraman N.** How do vaccinated people spread Delta? What the science says. Nature 2021; 596(7872), 327–328.
38. Vaccinated people make up 75 % of recent COVID-19 cases in Singapore, but few fall ill. Asia Pacific. Reuters. July 23, 2021. https://www.reuters.com/world/asia-pacific/vaccinated-people-singapore-make-up-three--quarters-recent-covid-19-cases-2021-07-23/ (citováno 4. 10. 2021).
39. SARS-CoV-2 variants of concern as of 30 September 2021. European Centre for Disease Prevention and Control An agency of the European Union. https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern (citováno 4. 10. 2021).
40. **Mlcochova P., Kemp, S., Dhar M. S., Papa G., Meng B., Mishra, S., Datir, R.** SARS-CoV-2 B. 1.617. 2 Delta variant emergence, replication and sensitivity to neutralising antibodies. BioRxiv 2021 (In review).
41. **Yadav P. D., Sapkal G., Ella R., Sahay R. R., Nyayanit D. A., Patil, D. Y., Bhargava B.** Neutralization against B. 1.351 and B. 1.617. 2 with sera of COVID-19 recovered cases and vaccinees of BBV152. BioRxiv 2021 (In review).
42. **Petráš M.** Covid-19 z pohledu vakcinologa. Remedia 2021; 1, 71–74.
43. **Kennedy D. A., Read A. F.** Monitor for COVID-19 vaccine resistance evolution during clinical trials. PLoS biol. 2020; 18(11), e3001000.
44. **Hussain I., Pervaiz N., Khan A., Saleem S., Shireen H., Wei D. Q., Abbasi A. A.** Evolutionary and structural analysis of SARS-CoV-2 specific evasion of host immunity. Genes Immun. 2020; 21(6), 409–419.
45. **Dan J. M., Mateus J., Kato Y., Hastie K. M., Yu E. D., Faliti C. E., Crotty S.** Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science. 2021; 371(6529).
46. Coronavirus (COVID-19) Update: June 25, 2021. The U.S. Food and Drug Administration (FDA). June 25, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021 (citováno 4. 10. 2021).
47. **Hudson B., Mantooth R., DeLaney M.** Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. JACEP Open 2021; 2(4), e12498.
48. Hodnocení myokarditidy a perikarditidy u vakcín proti onemocnění COVID-19. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Zpráva ze dne 11. 6. 2021. https://www.sukl.cz/hodnoceni-myokarditidy-a-perikarditidy-u-vakcin-proti (citováno 4. 10. 2021).
49. **Starekova J., Bluemke D. A., Bradham W. S., Grist T. M., Schiebler M. L., Reeder S. B.** Myocarditis associated with mRNA COVID-19 vaccination. Radiology 2021; 211430.
50. **Katina S., Krátká Z.** Jsou děti významnými šiřiteli koronavirové infekce, nebo se jedná o mýtus? Prolékaře.cz. 2021. https://www.prolekare.cz/covid-19/jsou-deti-vyznamnymi-siriteli-koronavirove-infekce-nebo-se-jedna--o-mytus-126622 (citováno 4. 10. 2021).
51. Pooled number of deaths by age group. Graphs and maps – Euromomo. https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps/ (citováno 4. 10. 2021).
52. **Smith C., Odd D., Harwood R., Ward J., Linney M., Clark M., Fraser L.** Deaths in children and young people in england following SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year: a national study using linked mandatory child death reporting data. Research Square; 2021. https://assets.researchsquare.com/files/rs-689684/v1/0f1fbef9-0308-4ce1-9271-ed1e922c846d.pdf?c=1631885995 (citováno 4. 10. 2021).
53. **Levin A. T., Hanage W. P., Owusu-Boaitey N., Cochran K. B., Walsh S. P., Meyerowitz-Katz G.** Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. Eur. J. Epidemiol. 2020; 35, 1123–1138.
54. **Jackson L. A., Anderson E. J., Rouphael N. G., Roberts P. C., Makhene M., Coler R. N.** An mRNA vaccine against SARS-CoV-2-preliminary report. N. Engl. J. Med. 2020; 383(20), 1920–1931.
55. **Østergaard S. D., Schmidt M., Horváth-Puhó E., Thomsen R. W., Sørensen H. T.** Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? Lancet 2021; 397(10283), 1441–1443.
56. **Marks P.** Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). April 13, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine (citováno 4. 10. 2021).
57. **Turner J. S., Kim W., Kalaidina E., Goss C. W., Rauseo A. M., Schmitz A. J., Ellebedy A. H.** SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature 2021; 595, 421–425.
58. Přehled: Nahlášená podezření na nežádoucí účinky po vakcínách proti covid-19. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). https://www.sukl.cz/tydenni-zpravy-o-prijatych--hlasenich-podezreni-na-nezadouci (citováno 8. 10. 2021).
59. **Sedláčková H.** Kdyby lidé věděli, že se po očkování mají s kým poradit, zvýšilo by to jejich důvěru, říká klinická farmaceutka z IKEM Kornélia Chrapková. Zdravotnický denník. 28. 5. 2021. https://www.zdravotnickydenik.cz/2021/05/kdyby-lide-vedeli-ze-se-po-ockovani-maji-s-kym-poradit--zvysilo-by-to-jejich-duveru-rika-klinicka-farmaceutka-z-ikem-kornelia-chrapkova/ (citováno 8. 10. 2021).
60. **Doshi P.** Pandemrix vaccine: why was the public not told of early warning signs? BMJ 2018; 362, k3948.

proLékaře.cz | 11.7.2025

61. **Walach H., Klement R. J., Aukema W.** The safety of covid-19 vaccinations – we should rethink the policy. Vaccines 2021; 9(7), 693.
62. VAERS Vaccine Adverse Event Reporting System – Guide to Interpreting VAERS Data. https://vaers.hhs.gov/data/dataguide.html (citováno 8. 10. 2021).
63. CCOVID19: Přehled aktuální situace v ČR. Ministerstvo zdravotnictví ČR (MZ ČR). https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19 (citováno 8. 10. 2021).
64. Blatný se odmítá omluvit. Přímo na covid zemřela jen třetina lidí, zopakoval. 23. ledna ECHO24, 24. 1. 2021. https://echo24.cz/a/S9MvQ/blatny-se-odmita-omluvit-primo-na-covid-zemrela-jen-tretina-lidi-zopakoval (citováno 8. 10. 2021).
65. **Šimek S.** Problémy péče o nemocné se STEMI v době koronavirové pandemie. Interv. Akut. Kardiol. 2021; 20(2), 93–97.
66. **Sánchez G. R.** Monthly suicide rates during the COVID-19 pandemic: Evidence from Japan. Econ. Lett. 2021; 207, 110014.
67. **Kyncl J., Prochazka B., Goddard N. L., Havlickova M., Castkova J., Otavova M., Kriz B.** A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982–2000. Eur. J. Epidemiol. 2005; 20(4), 365–371.
68. **Ioannidis J. P. A.** Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. Bull. World Health Organ. 2021; 99, 19–33F.
69. **Ioannidis J. P. A.** Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. Eur. J. Clin. Invest. 2021; 51(5), e13554.
70. **Moghadas S. M., Vilches T. N., Zhang K., Wells C. R., Shoukat, A., Singer B. H., Galvani, A. P.** The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States. Clin. Infect. Dis. 2021; ciab079.