

Jsou vakcíny bezpečné?

Aleš Franc

Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta MU Brno

Vakcíny jsou stále diskutovanými léčivými přípravky. Prakticky po celém světě se dnes vyskytují skupiny aktivistů i specialistů z různých oborů, kteří zejména kvůli obsahu těžkých kovů a biologických přísad protestují proti očkování. Při současné pandemii COVID-19 jsou do vakcín vkládány i nereálné naděje s možností vývoje bezpečné a účinné vakcíny během několika měsíců. Obě pozice oslabují nepopiratelný pokrok vakcín v prevenci infekčních chorob. Článek stručně zmiňuje základní typy vakcín, jejich složení, technologii výroby a hodnocení. Veřejnost obvykle nemá přístup k odborným databázím a čerpá informace z aktivistických a populárně-vědeckých zdrojů. Vzhledem k jejich vlivu autor článku předkládá v diskuzi dané informace a odkazuje na odborná pojednání a stanoviska regulačních autorit.

Klíčová slova: vakcína, přísady, bezpečnost, hodnocení, etika.

Are vaccines safe?

Vaccines are still a discussed pharmaceuticals. Nowadays, there are groups of activists and experts from different fields around the world protesting against vaccination, especially because of the content of heavy metals and biological additives. In the current COVID-19 pandemic, unrealistic hopes are placed on vaccines with the possibility of developing a safe and effective vaccine within a few months. Both positions undermine the undeniable progress of vaccines in the treatment of infectious diseases. The article briefly mentions the basic types of vaccines, their composition, technology, and evaluation. The public usually do not have access to scientific databases and receives information from activists and popular sources. Due to the impact of these sources, the article reflects this information and refers to expert discussions and statements of regulatory authorities.

Key words: vaccine, additives, safety, evaluation, ethics.

Co jsou vakcíny

Vakcína je biologický přípravek, určený k navození či zvýšení specifické a aktivní imunity vůči infekčnímu agens. Stimuluje obranyschopnost organismu, aby tvorbou protilátek či buňkami zprostředkujícími imunitu rozpoznával a ničil patogen, který by si imunitní systém „pamatoval“ a při pozdější expozici jej eliminoval, aniž by organismus onemocněl.

Typy vakcín

I když existuje více přístupů k taxonomii, v principu se jedná o několik základních typů vakcín, které jsou uvedeny v tabulce 1. Popis mechanismu navození imunity a výhod či omezení jednotlivých typů vakcín přesahuje rámec tohoto článku a je

možné se s ním seznámit v aktuálním přehledovém článku v češtině (1). Použité zkratky odpovídají standardnímu značení (2).

Jelikož lékové formy nelze beze zbytku přiřadit k jednotlivým typům vakcín, lze je pouze vyjmenovat. Z hlediska aplikace se používá

Tab. 1. Jednotlivé typy vakcín (1, 2, 3, 4, 5)

Typ vakcíny	Zkratka	Příklady
<i>Inaktivovaná</i>	KAV (killed antigen vaccine)	wP, IPV, ccIV3, 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>Vírům 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

*Vakcína proti žluté zimnici jen pro veterinární účely. **Vakcíny zatím nejsou povoleny k humánní léčbě.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. PharmDr. Aleš Franc, Ph.D.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta MU Brno
Palackého tř. 1946/1, 612 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2020; 16(4): 204–207
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2020
Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2020

zejména podání subkutánní, intrakutánní, intramuskulární a ve veterinární medicíně intravenózní, a to ve formě kapalných nebo tzv. suchých (lyofilizovaných) injekcí. Dále se používá podání perorální, intranazální nebo transdermální, a to ve formě např. nosních přípravků, náplastí, suspenzí nebo tvrdých tobolek (1, 3, 4).

Složení, výroba a lékopisné hodnocení

Nejrozšířenější a nejdiskutovanější lékovou formou je injekce, a to zejména kvůli aditivům. Injekce obsahují kromě antigenu i další látky, jejichž demonstrativní výčet a funkce jsou obsaženy v tabulce 2.

Výroba vakcín je biotechnologický proces, využívající i genové manipulace. Obvykle jde o kultivaci mikrobů, zpracování a purifikaci antigenu a formulaci lékové formy. U bakterií se používají kultivační média, u virů buněčné kultury zvířecích či lidských zdravých, případně nádorových buněk a kuřecí embrya (3, 5). Kultiváty se obvykle centrifugačně a chromatograficky oddělí a nejčastěji pomocí formaldehydu, fenolu, propiolaktonu nebo kyseliny askorbové a fyzikálních vlivů (teplota, UV) v případě KAV usmrtí, nebo u LAV oslabí. Při výrobě SUV se mohou odstředěné kultiváty frakcionovat organickými rozpouštědly nebo detergenty. Při výrobě SV se kultivát může štěpit např. éterem (3, 6). Toxoidy vznikají z bakteriálního toxinu po denaturaci nejčastěji formaldehydem. RV vznikají genetickou modifikací, při níž je DNA kódující kýžený protein vložena pomocí plazmidů nebo virových vektorů do hostitelské buňky (obvykle mikrobiu), produkující příslušný antigen, který se dále purifikuje. Principem výroby VV je pak vložení antigenu do nepatogenního mikrobiu, za účelem vytvoření epitopu, který je schopen vyvolat imunitní odezvu. U PMV se vloží DNA patogenu do genomu rostliny, jejíž buňky exprimují potřebné antigeny a rostlina se obvykle po enkapsulaci použije k perorální vakcinaci. Rovněž VLP se produkují v kulturách rekombinantních bakterií nebo kvasinek, které produkují částice vnitřních i vnějších virových proteinů bez nukleových kyselin a obvykle i lipidových obalů. Tyto částice se samy naskládají a vytvoří tyčovou nebo ikosahedrální antigenní strukturu o rozměru 30 až 90 nm. Genové vakcíny se připravují pomocí rekombinantní *Escherichia coli* produkující plazmidy, které se získají fermentací,

Tab. 2. Komponenty vakcín a jejich funkce (1, 3, 4, 5)

Funkce	Komponenty
Tlumivé roztoky	fosfátové, sukcinátové, boritanové, včetně histidinu a trometamolu
Smáčedla	polysorbáty
Imunoadjuvanty	hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý, síran hlinito-draselný, olejové emulze
Stabilizátory	síran hořečnatý, chlorid hořečnatý, laktóza, sorbitol, manitol, sacharóza, želatina, dextran, glycin, glutamát
Antimikrobní přísady	thiomersal, fenol, fenoxietanol, benzethonium chlorid
Antibiotika	neomycin, polymyxin, streptomycin, gentamycin, kanamycin a chlortetracyklin
Rezidua	proteiny, nukleové kyseliny, formaldehyd, glutaraldehyd

Tab. 3. Jednotlivé fáze klinického hodnocení (1, 3, 4)

Fáze	Předmět hodnocení	Počty účastníků
I	bezpečnost a imunogenita	10–100
II	vedlejší účinky a optimální dávkování	100–1000
III	klinická účinnost	1 000–10 000
IV	výskyt nežádoucích účinků a interakcí po registraci	není definováno

rozkladem a chromatografickou purifikací a jsou vnášeny do omezeného množství somatických buněk očkovaného jedince.

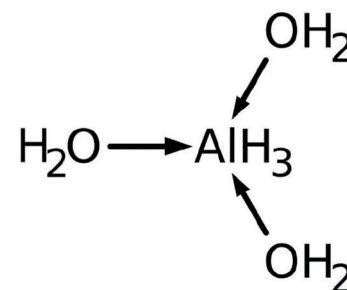
Injekční vakcíny se vyrábějí zpravidla aseptickou přípravou s možností membránové filtrace před finálním rozplněním do primárního obalu a některé jsou následně lyofilizovány (1, 3). Český lékopis se u vakcín věnuje speciálně aspektům výroby ve formě obecných ustanovení bezpečnosti, substrátům pro kultivaci, inokulům a buněčným bankám, kultivačním médiím, kultivaci a sklizni, kontrolním buňkám a vejším, purifikaci, bílkovinným nosičům, zkouškám na sterilitu meziproductů, konečné várce, stabilitě meziproductů, vzhledu a zkouškám na zvířatech (čl. 9.5: 0153). Samotné lékové formy se pak hodnotí dle příslušných lékopisných článků.

Klinické hodnocení

U vakcín se hodnotí tři aspekty: imunogenita, což je schopnost vyvolat imunitní odpověď, přičemž se zvlášť hodnotí humorální a buněčná složka; dále bezpečnost a účinnost. Jednotlivé fáze klinického hodnocení, včetně předmětu hodnocení a počtu pacientů uvádí tabulka 3.

Vývoj léčivého přípravku po izolaci antigenu zahrnuje formulaci lékové formy, fyzikálně chemickou a biologickou kontrolu léčivého přípravku, jeho řádné zavedení do výroby včetně testování stability, validaci výroby a registraci. Vývoj zpravidla trvá řadu let, přičemž jen formulace a výroba lékové formy zabírá jeden až dva roky. Zatímco vývoj např. nového cytostatika trvá obecně 5–8 let, vývoj vakcíny může trvat 8–20 let (7, 8).

Obr. 1. Molekula hydratovaného hydroxidu hlinitého



Aluminium hydroxid

Bezpečnost

Bezpečnost je jedním z nejpřísnějších kritérií, jelikož se vakcíny podávají zdravým dětem a dospělým. Je nešťastné, že se diskuze o bezpečnosti prakticky zredukovala na opakovaně prověřované přísady. Vzhledem k aktuálnosti tématu bude vhodné diskutované přísady zmínit.

Sloučeniny hliníku

Sloučeniny hliníku se ve vakcínách používají od 60. let jako imunoadjuvanty zejména u SUV, VLP a některých KAV, vyvolávajících nedostatečnou imunitní odezvu. Hliníková adjuvans tuto odezvu zvyšují. I když mechanismus účinku ještě není zcela objasněn, bylo zjištěno, že dochází k produkci prozánětlivých cytokinů aktivujících T lymfocyty. Obvykle se používá hydroxid nebo fosforečnan hlinitý, jež na svém hydratovaném povrchu fyzikálně váží antigen, modifikují jeho liberaci, a tím i imunitní odpověď (9). Kritici uvádějí, že hliník ve vysokých koncentracích může způsobovat encefalopatie, Alzheimerovu nebo Parkinsonovu chorobu, jelikož působí oxidač-

ní stres a poškozuje lipidy buněčných membrán neuronů, erytrocytů a narušuje strukturu nukleových kyselin. Dále se poukazuje, že hlinité ionty procházejí hematoencefalickou bariérou a po injekčním podání se distribuují a kumulují v těle více než při perorálním podání (10). Vakcinologové nezpochybňují toxicitu hlinitých iontů, ale odkazují, že jejich dávky jsou pro organismus bezpečné a že expoziční koncentrace s nimi nelze ztotožňovat, jelikož hlinité soli jsou omezeně rozpustné a jen část z nich přejde do tkáňových tekutin. Další podíl je fagocytován. Hlinité ionty jsou pak vyvazovány a inaktivovány sulfidickými skupinami proteinů a vylučují se ve velké míře močí a do mozku přecházejí v omezené míře. Teprve při současné renální insuficienci se může projevit encefalopatie, ovšem jen při vystavení vyšší koncentraci hliníku, jako například při hemodialýze (11). Komplexní toxicitou hliníku zahrnující i problematiku vakcín se zabývá přehledová studie z roku 2019 (12). Hlavní spor tedy leží, jako v celé toxikologii, na velikosti dávky. FDA po opakovaném průzkumu uvedla maximální množství hliníku pro expozici během prvního roku života 4,225 mg a limit pro individuální dávku u biologických produktů 0,85–1,25 mg (13). Český lékopis shodně deklaruje maximum hliníku ve vakcíně 1,25 mg (čl. 9.5: 0153).

Sloučeniny rtuti

Rtut' je neurotoxickou látkou, která je ve vakcíně obsažena ve formě organické sloučeniny thiomersalu, používané od 30. let v kosmetice, injekcích a nosních či očních přípravcích. Thiomersal je dobře rozpustný ve vodě a v organismu se metabolizuje na ethylrtut', která částečně prostupuje hematoencefalickou bariérou. Ve vakcínách v koncentraci do 0,01 % (50 µg thiomersalu na 0,5 ml), což odpovídá 25 µg rtuti v jedné dávce, působí jako konzervační látka, která u vakcín s opakovanou aplikací brání množení virovým reziduím. V množství 1 µg se může v jedné dávce objevit i jeho zbytková koncentrace z výroby (14). Kritici v 90. letech začali thiomersal spojovat s genezí rozvoje autismu. Když pak v roce 1999 vyšlo najevo, že řada vakcín překračuje FDA povolený limit, thiomersal byl v USA a EU preventivně odstraněn z dětských vakcín. Velká Británie jej ze svých vakcín odstranila v letech 2003–2005 (5). V roce 2002 WHO vydala varování, že snahy o eliminaci thiomersalu se mohou projevit na kvalitě výroby a stabilitě vakcín a že obavy z autismu jsou pouze teoretické. V roce

2004 EMA konstatovala, že neexistuje žádný vztah mezi autismem a thiomersalem obsaženým ve vakcínách a že benefity převyšují rizika. Případná rezidua thiomersalu z výrobního procesu i jeho použití jako konzervantu proto budou akceptována v co možná nejnižší koncentraci a thiomersal bude akceptován u vakcín s opakovaným použitím (15). Správnost rozhodnutí byla nalezena mj. v metaanalýze, která zhodnotila klinické studie provedené do dubna 2014, zahrnující milion dětí, a která neshledala žádnou souvislost mezi thiomersalem podaným ve vakcínách a autismem (16). V následujícím roce vyšel přehledový článek, který shromáždil řadu případových studií a teoretických modelů a zabýval se mj. reálnou možností překročení bezpečných limitů rtuti následkem aplikace vakcín. Autoři v závěru uvádějí, že výzkum naznačuje, že thiomersal může mít škodlivé účinky dokonce i v koncentraci na úrovni podané vakcínami (17). FDA, EMA a WHO neshledávají mezi autismem a thiomersalem ve vakcínách žádnou souvislost a FDA deklaruje, že všechny druhy vakcín pro děti do 6 let jsou bez obsahu thiomersalu (14).

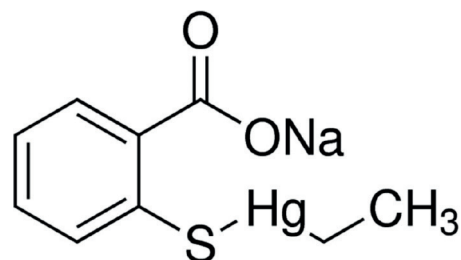
Rezidua

Vedle těžkých kovů jsou diskutována i kulturační rezidua. V minulosti existovala v USA vakcína proti obrně, kontaminovaná opičími polyomaviry z kultur kultivačních buněk opičích ledvin, které jsou kancerogenní pro myši. Kancerogenita u lidí se naštěstí nepotvrdila. Vedle možných kultivačních biologických zbytků se předmětem kritiky stává zbytkový formaldehyd, antibiotika, proteiny, nukleové kyseliny apod. Zatímco ostatní látky jsou vesměs fyziologické, případně minimálně toxické s diskutovanou možností alergizace, formaldehyd se používá k denaturaci proteinů a kritici poukazují na jeho genotoxicitu a kancerogenitu (10). Stejně jako u těžkých kovů, i zde je nutné přihlídnout k dávce. Formaldehyd se běžně vyskytuje v lidském metabolismu, kde je nutný pro syntézu DNA a aminokyselin. LD₅₀ se u krysy pohybuje kolem 500–800 mg/kg⁻¹, přičemž v krevním oběhu člověka se nachází v koncentraci cca 2,5 mg/l⁻¹. U 5 kg kojence to odpovídá asi 1,1 mg a jeho povolená dávka činí 0,1 mg v jedné dávce vakcíny, což tvoří zhruba 10 % jeho běžné koncentrace v krvi (18).

Kontraindikace

Jako každý léčivý přípravek, i vakcíny mají své kontraindikace. Týkají se nejen antigenu, ale

Obr. 2. Molekula thiomersalu



Thiomersal

i jednotlivých komponent vakcíny, kterým by měl farmaceut detailně porozumět a být schopen jejich funkci a účinek konzultovat s lékařem i pacientem. Patří sem těžká anafylaktická reakce po předchozí dávce či jakékoli složce vakcíny. Z antigenů to mohou být BCG, DTaP, OPV, IPV, HepB, rotavirus, morbillivirus, HiB, PCV-7 a YF (4). Ohledně přísad se jedná o reziduální proteiny, antibiotika, případně konzervanty. Častým alergenem je vaječný protein, obsažený v kuřecích vejcích, ve kterých se kultivují některé virové vakcíny (např. proti chřipce). Pacienti alergičtí na vajíčka by neměli takové vakcíny dostávat. Vakcíny jsou obecně kontraindikované u pacientů po prodělaném autoimunním onemocnění nebo během těžšího průjmového a virového respiračního onemocnění (19). Jelikož je snaha vyhnout se v dětském věku vakcínám s obsahem thiomersalu, nemají být vakcíny s jejich obsahem podávány ani v graviditě a stejně tak jsou v graviditě kontraindikovány živé očkovací látky (17). Individuální kontraindikace se pak vztahují k jednotlivým druhům vakcín. Vakcíny s obsahem pertusové složky (Infarix® a Hexainfarix®) jsou kontraindikovány v důsledku: alespoň týdenní encefalopatie po předchozí dávce, progresivní encefalopatie, progresivní neurologické poruše, včetně infantilních spasmů nebo nekontrolované epilepsie. Vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (např. Priorix®), případně v kombinaci se složkou proti planým neštovicím (např. Priorix tetra®) je kontraindikována v případě gravidity a těžkých imunodeficiencí. Rovněž očkování proti TBC je kontraindikováno v případě: tuberkulózy v anamnéze, positivity tuberkulinového kožního testu, imunodeficiency, generalizovaného kožního onemocnění a gravidity (19).

Etické hledisko

V poslední době v souvislosti s pandemií Covid-19 existuje snaha o co nejrychlejší vý-

voj vakcíny v průběhu několika měsíců, ačkoliv vývoj nových léčiv musí projít nejen náročnou výzkumnou, ale i klinickou fází, trvající zpravidla řadu let. Jedna urychlená vakcína ruského původu se již objevila a je terčem odborné kritiky, přičemž předmětem obav není původ, ale absence dostatečně robustního klinického hodnocení (20). Pokud se uvažuje o zavedení genových vakcín, které zatím nebyly k terapii povoleny, je třeba počítat i s potřebným časem ke sledování genotoxicity a kancerogenity.

Vedle odborných aspektů se diskutuje i hledisko etické, kdy se poukazuje na možný střet zájmů některých čelných vakcinologů a z toho plynoucí případné preference konkrétních výrobců vakcín (21). Dalším etickým aspektem je využívání kultivačních kultur buněk z potravních embryí. V roce 2008 vydala římskokatolická církev instrukci „Důstojnost osoby“, kde uvádí, že vytváření embryí s vyhlídkou jejich likvidace je neslučitelné s lidskou důstojností, jelikož nelze

obětovat lidský život pro terapeutický cíl. Spolek „Lékárnici pro život“ upozornil, že se jedná o linii MRC-5, na jejímž základě se vyrábějí i v ČR registrované vakcíny (22). V odpovědi na tyto skutečnosti je uváděno, že kmeny lidských buněk WI-38 a MRC-5 se používají od 60. let a byly odebrány ze dvou potravních plodů se souhlasem matky, přičemž potraty nebyly prováděny za účelem vývoje vakcíny (5). Nicméně i tato skutečnost je shledána jako neetická a například v Polsku se 46 % (n = 37) z osmdesáti dotázaných lékárníků, kteří byli ochotni odpovědět, vyslovilo, že mají problém svědomí při dispenzaci vakcín (23).

Závěr

Existuje obecná shoda napříč lékařskými obory, že vakcinace představuje nepochybnitelný pokrok v prevenci infekčních nemocí, který má v historii medicíny zásadní a jedinečné postavení. Jak správně poukazují vakcinologové, v Čechách v roce 1961 zcela vymizela dětská

obrna a očkování proti TBC, které probíhalo v letech 1953–2010, mnohonásobně snížilo počet onemocnění. Celosvětově došlo k eradikaci varioly – její poslední výskyt byl zaznamenán v roce 1979 v Somálsku. Podle WHO vakcinace každoročně na celém světě zabraňuje asi 2 až 3 milionům úmrtím. Avšak i vakcíny, jako každé jiné léčivé přípravky, mohou mít svá rizika a daly by se jistě citovat i dílčí neúspěchy. V každé situaci je vždy nutné posoudit „risk-benefit ratio“. Bylo by kontraproduktivní zastávat pozici u sto procentní bezpečnosti vakcín nebo opomíjet další rizika, zejména nedostatečné klinické hodnocení. Vývoj musí směřovat k bezpečným léčivům, reflektovat etický rozměr a být oproštěn od zájmových nebo politických vlivů. Farmaceut by pak měl umět vyhodnotit možná rizika ve formě kontraindikací, umět odpovědět na obavy pacientů ohledně toxicity přísad, respektovat jejich etický pohled a umět vysvětlit, poradit a případně nabídnout vhodnou generickou alternativu.

LITERATURA

1. Franc A. Vakcíny z pohledu farmaceuta. Čes. slov. Farm. 2020; 69: 151–162.
2. ACIP: Acronyms for Vaccines. CDC (updated february 2018) – <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vac-abbrev.html>
3. Wen EP, Ellis R, Pujar, NS. Vaccine development and manufacturing. John Wiley & Sons 2014. 456 s.
4. Morth M. et al. Vaccine safety basics learning. Geneva: WHO 2018, 207 s.
5. Loving S. Vaccine knowledge project, authoritative information for all. Oxford Vaccine Group. University of Oxford 2016 – <https://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/>
6. Petráš, RM. Účinnost chřipkových vakcín. Prakt Lékáren 2008; 6: 27–279.
7. Jardim DL, Schwaederle M, Hong DS, Kurzrock R. An appraisal of drug development timelines in the era of precision oncology. Oncotarget; 2019; 33: 53037–53046.
8. Krbcová L. Jak vznikají vakcíny: první je bezpečnost, až třetí fáze řeší účinnost. Vitalia.cz (6. 6. 2019) – <https://www.vitalia.cz/clanky/jak-vznikaji-vakciny-prvni-je-bezpecnost-az-ve-treti-fazi-ucinnost/>
9. Aiyer-Harini P, Ashok-Kumar HG, Kumar GP, Shivakumar N. An overview of immunologic adjuvants. J Vaccines Vaccin 2013; 4, 1000167.
10. Krausová J, Prousek J. Vakcíny očami chemika: Čo sa dostáva do detského organizmu pri očkovaní? Sloboda v očkovaní (2. 7. 2013) – <https://www.slobodavockovani.sk/news/vakciny-ocami-chemika-co-sa-dostava-do-detskeho-organizmu-pri-ockovaní/>
11. Petráš M. Hlinitá sůl jako adjuvans ve vakcínách. Vakciny.Net (11. 2. 2017). https://www.vakciny.net/AKTUALITY/akt_2011_31.htm#chapter9_public
12. Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA. Aluminium toxicity: a review of toxic actions and effects. Interdiscip Toxicol 2019; 12: 45–70.
13. General biological products standards. CFR 21:7 (updated 1. 4. 2019).
14. Thiomersal and vaccines. Biologics (Vaccines) FDA (current as of: 2. 1. 2018).
15. EMA public statement on thiomersal in vaccines for human use. EMEA/CMP/VEG/1194/04 (24. 4. 2014).
16. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine 2014; 29: 3623–3629.
17. Geier DA, King PG, Hooker BS, Dórea JG, Kern JK, Sykes LK, Geier MR. Thimerosal: clinical, epidemiologic and biochemical studies. Clin Chim Acta 2015; 444: 212–220.
18. Vaccine Ingredients – Formaldehyde. Childrens Hospital of Philadelphia - <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-ingredients/formaldehyde>
19. Dražan, D. Kontraindikace při očkování. Pediatr pro Praxi 2008; 9: 240–242.
20. Mahase, E. Covid-19: Russia approves vaccine without large scale testing or published results. BMJ (Online) 2020; 370 – <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3205>
21. Cikrt T. Konflikt zájmů ředitele Prymuly? Horší, než se na první pohled zdálo. Zdravotnický deník (30. 6. 2016) – <https://www.zdravotnickydenik.cz/2016/06/konflikt-zajmu-reditele-prymuly-horsi-nez-se-na-prvni-pohled-zdalo/>
22. Dudová, V. Průmyslové využití tělíček potravních dětí. Informační oběžník Hnutí pro život ČR 2015; 4: 4.
23. Piecuch A, Gryka M, Kozłowska-Wojciechowska M. Attitudes towards conscientious objection among community pharmacists in Poland. Int J Clin Pharm 2014; 36: 310–315.