

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Individuálna imunoterapia autovakcínami – príprava, indikácie a aplikácia 1. revízia štandardný operačný postup

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Adriána Liptáková, PhD., MPH
doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD.
MUDr. Iryna Voronkina, PhD.
RNDr. Martina Dubinová, PhD.
MUDr. Elena Marušáková, MBA
RNDr. Barbora Černáková, PhD.
RNDr. Marta Miklošová
MUDr. Mária Schvalbová
MUDr. Monika Czirfuszová, PhD.
MUDr. Miroslava Horniačková, PhD., MPH

Špecializačný odbor:

Klinická mikrobiológia

Recenzenti:

MUDr. Zuzana Kónyová, PhD.; prof. MUDr. Anna Líšková, PhD.; doc. MUDr. RNDr. Juraj Šimko, PhD. (hodnotitelia AGREE II); hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; pacientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Sekcia zdravia MZ SR; Sekcia farmácie a liekovej politiky MZ SR; Sekcia financovania MZ SR; Sekcia legislatívy a práva MZ SR; Odbor zdravotníckeho vzdelávania MZ SR.

Členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: Mgr. Daniela Bukšárová; PharmDr. Gabriela Cveková Švecová; Mgr. Miloš Čakloš, PhD.; doc. MUDr. Róbert Čellár, PhD., MPH; MUDr. Ingrid Dúbravová; Mgr. Mílada Eštoková, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; MUDr. Beata Havelková, MPH, MBA, LL.M.; prof. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; MUDr. Marta Kullačová; doc. MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, CSc., FRCP; Ing. Jana Netriová, PhD., MPH; Mgr. Daniela Ondrčková, MPH; PharmDr. Ivana Pankuchová; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Petra Pánková; MUDr. Darina Sedláková, MPH; PhDr. Mgr. Vladimír Stanislav, PhD., MPH; MUDr. Marianna Šestinová; Mgr. Andrej Vyskoč, PhD., MPH

Stanoviská: Slovenská spoločnosť klinickej mikrobiológie, Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie

Národný projekt s názvom „Tvorba štandardných postupov na výkon prevencie, štandardných diagnostických postupov a štandardných terapeutických postupov pre poskytovateľov všeobecnej ambulantnej starostlivosti a podporu prevencie“ (kód ITMS21+: 401405B874) je spolufinancovaný z prostriedkov Programu Slovensko.

Odborný garant projektu: prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FEFIM, FRCP

Odborný koordinátor: prof. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FEFIM, FRCP

Číslo ŠP	Dátum predloženia Komissii MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0131R1	9. december 2025	schválený	1. január 2026
0131	4. december 2020	schválené	1. február 2021

Podporené grantom APVV-23-0546 s názvom „Eradication of multiresistant microorganisms including carrier strains in patients using the personalised approach“

1. Kľúčové slová

Autovakcína (autogénna vakcína), multirezistentné mikroorganizmy, chronické a recidivujúce infekcie

2. Zoznam skratiek

CFU	kolónie tvoriace jednotky
CRI	chronické a recidivujúce infekcie
EBM	medicína založená na dôkazoch
ESCMID	Európska spoločnosť klinickej mikrobiológie a infekčných chorôb
IFN	interferón
IL	interleukín
KIA	klinická imunológia a alergológia
MAK	mikrobiálny antigénny komplex
MDR	multirezistentné mikroorganizmy
Ph.Eur.	Európsky liekopis (Pharmacopoeia Europaea)
PVL	Pantonov-Valentinov leukocidín
RÚVZ	Regionálny úrad verejného zdravotníctva
ŠOP	štandardný operačný postup
Th cell	T pomocná bunka
TNF	tumor nekrotizujúci faktor
UVC	ultrafialové žiarenie s vlnovou dĺžkou 100 až 280 nm

Vymedzenie základných pojmov

Autovakcína je individuálne pripravený imunomodulátor mikrobiálneho pôvodu, ktorá aktivuje celulárnu a humorálnu imunitu. Je individuálne špecifická, pretože je pripravovaná z mikroorganizmov izolovaných od samotného pacienta.

3. Zhrnutie odôvodnenia vývoja štandardu

V súčasnosti rozsah šírenia multirezistentných mikroorganizmov (MDR) je globálnym problémom. Prevalencia rezistencie na antibiotiká znižuje účinnosť liečby, vedie k objaveniu sa ťažko liečiteľných infekcií a zvýšenej úmrtnosti. Prevažovanie MDR má negatívny vplyv aj na životné prostredie vrátane poľnohospodárstva, ktoré je hrozbou pre potravinovú bezpečnosť.

Liečba individuálne pripravenými mikrobiálnymi lyzátmi (tzv. autovakcínami) predstavuje jednu zo známych metód, využívaných na liečbu chronických a recidivujúcich infekcií (CRI) u pacientov, po opakovanom zlyhaní cielej antimikrobiálnej liečby a pri neúspešnosti liečby hromadne vyrábanými imunomodulačnými prípravkami. Autovakcíny sa v klinickej praxi používajú vo vybraných situáciách napriek chýbajúcim dôkazom spĺňajúcim kritériá medicíny založenej na dôkazoch, na základe dlhodobo dobrých klinických skúseností. Vzhľadom na to, že sú to individuálne pripravované prípravky, ich účinnosť nie je podložená randomizovanými, placebom kontrolovanými klinickými štúdiami spĺňajúcimi súčasné kritériá medicíny založenej na dôkazoch (EBM), čo obmedzuje ich použitie práve len na špecifické klinické situácie, pri ktorých zlyhala medicína založená na dôkazoch - klinický problém po vyčerpaní všetkých dostupných prostriedkov pretrváva.


4. Kompetencie indikácie

Prípravu autovakcín môžu indikovať lekári so špecializáciou v rôznych špecializačných odboroch, ktorí manažujú pacientov s recidivujúcimi, alebo torpidnými perzistujúcimi infekciami v rôznych lokalizáciách (koža, horné/dolné dýchacie cesty, uropoetický systém, kosť), pri ktorých zlyhala štandardná liečba. Ide teda o lekárov so špecializáciou v špecializačných odboroch ako klinická imunológia a alergológia (KIA), dermatovenerológia, gynekológia a pôrodnictvo, urológia, otorinolaryngológia a chirurgia hlavy a krku, pneumológia a ftizeológia, ortopédia, prípadne ďalšie. Po indikácii liečby mimo špecializačného odboru KIA je potrebná konzultácia s imunoalergológom. Táto konzultácia môže byť telefonická alebo prostredníctvom telemedicíny. Výsledok konzultácie musí

lekár uviesť do dokumentácie pacienta a na objednávku/žiadanku na prípravu autovakcíny.

Indikujúci lekár plne zodpovedá za posúdenie zdravotného stavu pacienta s ohľadom na správnu indikáciu a prítomné kontraindikácie liečby mikrobiálnymi autovakcínami. Indikácie a kontraindikácie liečby autovakcínou sú uvedené v tabuľke č.1 [1,2].

Tabuľka č. 1

 Indikácie a kontraindikácie liečby autovakcínou	
Indikácie liečby	Kontraindikácie liečby
CRI urogenitálneho systému	aktívna tuberkulóza a mykobakteriózy
CRI kože a podkožia	zlyhávanie obehového systému
CRI kostí	autoimunitné ochorenia
CRI dýchacích ciest	závažné formy imunodeficiencie
Liečba po vyčerpaní dostupných možností cieľenej antimikrobiálnej a imunomodulačnej liečby hromadne vyrábanými imunomodulačnými prípravkami (podľa zväženia indikujúceho lekára)	imunosupresívna terapia
	aktívne malígne nádorové ochorenia
	závažné poruchy krvotvorby
	závažná hepatopatia
	závažná nefropatia
	závažné formy alergie
	hypokalcémia
	spazmofília
	kachexia
gravidita	
laktácia	

Liečba je nevhodná v čase akútnej infekcie a akútnej exacerbácie infekcie, v čase očkovania a do 8 týždňov po ukončení očkovania.

Ak sa stav pacienta zhorší v priebehu podávania autovakcíny, alebo sa pridá ochorenie s horúčkami nad 38 °C, je nutné urýchlene konzultovať u imunoalergológa alebo ošetrojúceho lekára, ktorý liečbu nariadil.

Najčastejšie indikácie, predpokladaných pôvodcov CRI sú uvedené nižšie v časti Proces diagnostiky.

Kompetencie prípravy

Samotnej príprave autovakcín predchádza odber a spracovanie biologického materiálu. Odber biologického materiálu vykonáva indikujúci lekár alebo ním poverený poskytovateľ zdravotníckeho zariadenia. Spracovanie biologického materiálu na prípravu autovakcín vykonávajú odborne kvalifikovaní pracovníci laboratórií klinickej mikrobiológie. Odbornú spôsobilosť, resp. kvalifikačné požiadavky na lekárov, laboratórnych diagnostikov a zdravotníckych laborantov týchto laboratórií sú ustanovené Nariadením vlády SR č. 296/2010 Z. z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v platnom znení (ďalej ako „Nariadenie o odbornej spôsobilosti“). Konečnú formu prípravku vyhotovuje mikrobiologické laboratórium poskytovateľa zdravotnej starostlivosti alebo výrobcu liekov, za dodržania zásad prípravy definovaných v tomto štandardnom operačnom postupe. Za správny postup individuálnej prípravy autovakcín a za návrh spôsobu podávania zodpovedá odborný garant lekár s odbornou spôsobilosťou na výkon špecializovaných pracovných činností v špecializačnom odbore klinická mikrobiológia, ktorý zároveň vykonáva konzultácie liečby.

5. Imunologické mechanizmy účinnosti vakcín

Účinnosť mikrobiálnych lyzátov je komplexná a za rozhodujúci sa v súčasnosti považuje tzv. imunitný tréning neadaptívnej imunity (sprostredkujú ho rôzne receptory ako napríklad, toll-like receptory, dektínové receptory a iné). Nižšie opísané mechanizmy adaptívnej imunity - hoci pre konečný efekt lyzáta kľúčové - sú stimulované až následne. Hoci sa mechanizmy účinku autovakcín neskúmali, dá sa predpokladať, že sú rovnaké ako u ostatných mikrobiálnych lyzátov.

Hlavnými efektormi imunity indukovanej vakcínou sú:

- Protilátky, produkované B-lymfocyty, ktoré sa špecificky viažu na toxíny alebo patogény a neutralizujú ich účinok.
- Cytotoxické CD8⁺ T-lymfocyty, ktoré obmedzujú šírenie infekčných agensov rozpoznávaním a deštrukciou infikovaných buniek, prípadne vylučovaním špecifických cytokínov.
- CD4⁺ T-pomocné (Th) lymfocyty, ktoré produkujú cytokíny a zároveň podporujú tvorbu a udržiavanie odpovedí B-buniek a CD8⁺ T-buniek.

K dôležitým podskupinám CD4⁺ Th buniek patria:

- Folikulárne T-pomocné bunky (Tfh) – lokalizované v lymfatických uzlinách, podporujú aktiváciu B-buniek a diferenciáciu na bunky produkujúce protilátky. Identifikované boli ako kľúčové regulátory protilátkovej odpovede a adjuvantného efektu.
- T-pomocné bunky 17 (Th17) – zabraňujú kolonizácii extracelulárnych baktérií na koži a slizniciach, regrutujú neutrofile a podporujú lokálnu zápalovú reakciu.

Aktivitu týchto efektorových mechanizmov regulujú T-regulačné bunky (Tregs), ktoré sa podieľajú na udržiavaní imunitnej tolerancie a prevencii nadmernej imunitnej odpovede.

Väčšina antigénov a vakcín indukuje reakcie B-buniek aj CD4⁺ T-buniek, preto nie je dôvod rozlišovať medzi „humorálnou“ a „bunkovou“ imunitou ako oddelenými smermi ochrany. CD4⁺ T-bunky sú nevyhnutné pre tvorbu väčšiny protilátkových odpovedí, zatiaľ čo protilátky ovplyvňujú T-bunkové odpovede proti intracelulárnym patogénom [3].

6. Terapeutický potenciál autovakcín v liečbe opakujúcich sa infekcií

Úspešnosť individuálne pripravených mikrobiálnych lyzátov (autovakcín) bola preukázaná pri liečbe rôznych CRI spôsobených MDR baktériami [4-7]. Použitie autovakcín pri recidivujúcej vulvovaginálnej kandidóze a symptomatickej vulvovaginálnej kandidóze preukázalo ich vysokú účinnosť. Každý rok je diagnostikovaná recidivujúca vulvovaginálna kandidóza asi 138 miliónom žien. Antibiotiká sú rizikovým faktorom pre rozvoj recidivujúcich kandidóz. Zmenou mikroflóry vaginálneho a gastrointestinálneho traktu antibiotiká prispievajú ku kolonizácii a aktívnej reprodukcii *Candida spp.* Medzi rizikové faktory patrí aj užívanie antikoncepcie, ochranná hormonálna terapia a diabetes mellitus [8-10]. Flukonazol je zlatým štandardom liečby, ale 40 - 50 % žien má recidívu symptómov do 6 mesiacov od liečby [11, 12].

Infekcia močových ciest je jednou z najčastejších bakteriálnych infekcií, ktorá každoročne postihuje 150 miliónov ľudí na celom svete. Významný pôvodca infekcií močových ciest je *E.coli* (> 80 %), v ostatných prípadoch môžu byť pôvodcami iné mikroorganizmy (*Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* a pod.) [13-14]. Gram-negatívne baktérie sú hlavnou príčinou infekcií močových ciest po transplantácii obličiek, predstavujú asi 90 % prípadov a 74 % produkuje betalaktamázy s rozšíreným spektrom a karbapenemázy. Štandardom liečby je antibakteriálna liečba, ktorej účinnosť postupne klesá so zvyšujúcou sa rezistenciou uropatogénov [15-17]. Komerčné mikrobiálne lyzáty vyrobené z *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *E. faecalis* a *Candida spp.* u časti pacientov však neprinášajú ani pri opakovanom užívaní potrebný efekt, preto sa individuálne indikujú autovakcíny, v mnohých prípadoch s dobrým účinkom [18, 19].

Podľa výsledkov hodnotenia účinnosti autovakcín u pacientov s chronickou osteomyelitídou, spôsobenou *S. aureus* bolo preukázané, že u väčšiny pacientov sa pozorovali poruchy nešpecifickej aj špecifickej imunity, ktoré prispievajú k chronifikácii ochorenia. Použitie autovakcín viedlo k zlepšeniu klinickej symptomatiky (zahojenie fistúl, zníženie bolesti), k zníženiu počtu recidív, dosiahnutiu trvalej bezpríznakovej remisie a k zlepšeniu kvality života pacientov [20-21].

7. Účinnosť a imunitná odpoveď po autovakcinácii

Autovakcíny sa pripravujú z mikrobiálnych kmeňov opakovane vykultivovaných zo vzoriek biologického materiálu pacienta, odobratého z ložiska chronickej alebo recidivujúcej infekcie. Prípravu autovakcín, môžu indikovať aj lekári so špecializáciou v špecializačných odboroch dermatovenerológia, gynekológia a pôrodníctvo, urológia, otorinolaryngológia a chirurgia hlavy a krku, po predchádzajúcej konzultácii s imunoalergológom. Imunitná odpoveď po jej podaní je preto zameraná priamo proti identifikovanému patogénu. Podľa výsledkov klinických štúdií [22, 23] bola po liečbe individuálne pripravenými mikrobiálnymi lyzátmi dosiahnutá remisia približne u 70 % pacientov počas prvých troch mesiacov. Účinnosť bola potvrdená aj v sledovaní po 6 až 12 mesiacoch. V štúdií [20] bolo preukázané, že liečba autovakcínou pri chronickej stafylokokovej infekcii nevedla k významnému zvýšeniu hladín sérových protilátok, ale mierne zvýšila humorálnu odpoveď proti povrchovým proteínom stafylokokov (ClfA, ClfB, SdrD, SdrE). Hladiny IgG protilátok proti toxínu PVL zostali nezmenené.

U pacientov s chronickými infekciami spôsobenými *Staphylococcus aureus* boli po liečbe autovakcínou zaznamenané zmeny v hladinách cirkulujúcich cytokínov produkovaných T-lymfocytmi (IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17A) a monocytmi/makrofágmi (TNF- α , IL-1 β , IL-12) (24). Po liečbe došlo k významnému, približne dvojnásobnému zvýšeniu hladiny IL-17A, ako aj k zvýšeniu koncentrácií IFN- γ , TNF- α a IL-12.

8. Klasifikácia testov

Zdravotné výkony vzťahujúce sa na prípravu mikrobiálnych autovakcín sú súčasťou Katalógu zdravotných výkonov MZ SR.

9. Proces diagnostiky

Vhodným biologickým materiálom pre záchyt mikroorganizmov pre individuálnu prípravu mikrobiálneho lyzátu ((autovakcíny) sú výter z pošvy, výter z cervixu, moč, výter z uretry, ejakulát, výter z ucha, výter z nazofaryngu, sputum, ster z rany, výter zo zápalového ložiska, výter z fistuly, výter z abscesu a punktát abscesu v čase exacerbácie infekcie. Biologický materiál je potrebné odobrať cielene, z predpokladaného ložiska infekcie, do sterilných odberových súprav. Vzorku je potrebné pri odbere a počas transportu chrániť pred kontamináciou.

Zásady správnej voľby biologického materiálu a spôsobu odberu pri jednotlivých typoch infekčných ochorení a spôsob spracovania vzoriek biologického materiálu na kultivačnú analýzu sú definované v príslušných štandardných diagnostických postupoch (<https://www.health.gov.sk/?Standardne-Postupy-V-Zdravotnictve>).

Liečba autovakcínami je indikovaná u pacientov s CRI urogenitálneho systému, kože a podkožia a v prípade chronických osteomyelitíd a nehojajúcich sa rán ako aj u pacientov s CRI dýchacích ciest (tabuľka č. 2), po dôkladnom zvážení klinického stavu a po vylúčení stavov a ochorení, ktoré sú kontraindikáciou liečby, ošetrojúcim lekárom so špecializáciou podľa bodu Kompetencie indikácie.

V prípade opakovaného kultivačného dôkazu mikroorganizmov, ktoré napriek cielenej antimikrobiálnej liečbe, respektíve imunomodulačnej liečbe hromadne vyrábanými imunomodulačnými prípravkami pretrvávajú vo vzorke biologického materiálu pacienta, alebo v prípade kultivačného dôkazu mikroorganizmov s potvrdenou rezistenciou na bežne dostupnú antimikrobiálnu liečbu, požiadajú ošetrojúci lekári príslušnej špecializácie (podľa odseku Kompetencie indikácie) o prípravu autovakcín z týchto mikrobiálnych kmeňov, izolovaných z biologického materiálu pacienta.


Lekár indikujúci liečbu:

- posúdi celkový stav pacienta so zameraním na kontraindikácie liečby,
- v prípade, že nemá možnosť zhodnotiť všetky kontraindikácie liečby u pacienta na základe anamnestických informácií, odošle pacienta k lekárovi s príslušnou špecializáciou,
- vykoná komplexnú diagnostiku v záujme vylúčenia neinfekčných príčin ťažkostí pacienta,
- vylúči prítomnosť infekcií spôsobených nekultivovateľnými, náročne kultivovateľnými mikroorganizmami,

- presvedčí sa o súvislosti CRI s predpokladaným mikrobiálnym pôvodcom, ak je to potrebné opakovanými kultivačnými analýzami,
- využije všetky dostupné možnosti cielenej antimikrobiálnej liečby infekcie pacienta,
- po konzultácii s imunoalergológom prelieči pacienta hromadne vyrábaným mikrobiálnym lyzátom,
- podrobne informuje pacienta o individualizovanej liečbe autovakcínou – o indikáciách, kontraindikáciách, prípadných rizikách liečby, o dĺžke liečby a potrebe dodržania liečebnej schémy,
- vyžiada písomný informovaný súhlas pacienta s plánovanou liečbou,
- konzultuje mikrobiologické pracovisko, zaoberajúce sa prípravou autovakcín.

Individuálne pripravený perorálny mikrobiálny lyzát tzv. autovakcínu pripravuje mikrobiologické laboratórium poskytovateľa zdravotnej starostlivosti alebo výrobcu liekov z mikrobiálnych kmeňov, izolovaných z biologického materiálu pacienta.

Tabuľka č. 2

 Chronické a recidivujúce infekcie ako indikácie pre liečbu autovakcínou	
Lokalizácia CRI	Predpokladaný pôvodca
Horné dýchacie cesty, ucho H 66.3 Iný chronický hnisavý zápal stredného ucha J 31.2 Chronický zápal hltana J 32 Chronický zápal prínosových dutín	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Koža a podkožie L 02 Kožný absces, furunkul, karbunkul L 08.0 Pyoderma L 08.8 Iná lokálna infekcia kože a podkožného tkaniva, bližšie určená L 70.0 Acne vulgaris (iba mladí ľudia v pubertálnom veku)	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Cutibacterium acnes</i> Iné mikroorganizmy spôsobujúce chronické infekcie kože a podkožia
Kosti M 86.4 Chronická osteomyelitída s fistulou M 86.6 Iná chronická osteomyelitída	<i>Staphylococcus aureus</i> Iné mikroorganizmy spôsobujúce chronickú osteomyelitídu
Urogenitálny systém žien a mužov N 30.2 Iná chronická cystitída N 76.1 Subakútna a chronická vaginitída N 76.3 Subakútna a chronická vulvitída B 37.3 Kandidóza vulvy a pošvy N 41.1 Chronická prostatitída	<i>Escherichia coli</i> a iné gram-negatívne uropatogény <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Candida spp.</i>

Zdroje: [1, 2, 5, 7, 9, 18-33]

Možné nežiaduce účinky

Podľa dostupných štúdií boli po aplikácii autovakcín zaznamenané žiadne alebo prevažne mierne lokálne reakcie po parenterálnom podaní (napr. bolesť, začervenanie, opuch); závažné systémové reakcie sa vyskytli len veľmi zriedkavo.

Nežiaduce účinky perorálnej autovakcíny sú vo všeobecnosti mierne a podobné ako pri iných formách imunoterapie. Perorálne podanie má zvyčajne nižšie riziko systémových reakcií než injekčné formy.

Je možné zhoršenie základného ochorenia (prechodné): u niektorých pacientov môže krátkodobo dôjsť k zhoršeniu príznakov infekcie po aplikácii, čo býva dôsledok imunitnej odpovede [26, 28, 30, 34-38].

10. Odôvodnenie použitia autovakcín

Vzhľadom na narastajúci trend výskytu MDR a pribúdajúce prípady zlyhávania antimikrobiálnej terapie najmä pri CRI, je potrebné hľadať iné spôsoby liečby týchto infekcií. Liečba individuálne pripravenými autovakcínami je vhodná u pacientov s CRI po opakovaných neúspešných cykloch antimikrobiálnej liečby ale aj pri nedostatočnom efekte liečby hromadne vyrábanými imunomodulačnými prípravkami.

11. Laboratórny algoritmus

Individuálne pripravené perorálne autovakcíny sa pripravujú z mikroorganizmov izolovaných z biologických materiálov pacientov, u ktorých predpokladaní pôvodcovia infekcie pretrvávali, resp. recidivovali napriek opakovanej cielenej celkovej alebo lokálnej liečbe antibiotikami alebo antimykotikami. Sú to rôzne baktérie a/alebo kvasinky kultivovateľné na agarových pôdach v aeróbných, anaeróbných alebo mikroaerofilných podmienkach. Vhodným biologickým materiálom pre záchyt mikroorganizmov pre prípravu autovakcín sú výter z pošvy, výter z cervixu, moč, výter z uretry, ejakulát, výter z ucha, výter z nazofaryngu, spútum, ster z rany, výter zo zápalového ložiska, výter z fistuly, výter z abscesu a punktát abscesu v čase exacerbácie infekcie.

S izolovanými mikrobiálnymi kmeňmi pracujeme za prísneho dodržiavania zásad aseptickej manipulácie a predchádzania kontaminácie vzoriek v prostredí a za použitia pomôcok, definovaných v časti **Minimálne materiálo-technické zabezpečenie** tohto štandardného operačného postupu.

Izolované kmene pomnožujeme kultiváciou na živných pôdach vhodných pre izolovaný mikroorganizmus. Inkubujeme 24 až 48 hod. v podmienkach, vhodných pre kultiváciu naočkovaného mikroorganizmu. Po inkubácii vyrastie naočkovaný mikroorganizmus na povrchu živnej pôdy v rovnomernej vrstve. Z takto pomnoženej kultúry pripravíme mikrobiálny antigénny komplex (MAK) so suspenziou o hustote 4 McFarland. Čistotu suspenzie kontrolujeme vyočkovaním na vhodné agarové kultivačné médiá. Po kontrole čistoty tepelne inaktivujeme mikrobiálnu suspenziu v skúmavkách za teplotných podmienok 57 ± 1 °C po dobu 72 hod. [9, 28, 32]. Získame tak sterilný MAK, ktorého sterilitu kontrolujeme vyočkovaním na krvný agar a naočkovaním do tioglykolátového tekutého média a tryptónovosójového bujónu, ktoré kultivujeme 14 dní, pri teplotách 21 ± 4 °C a 36 ± 1 °C v súlade so zásadami kontroly sterility uvedenými v aktuálnom vydaní Európskeho liekopisu (PhEur). So sterilným MAK-om pracujeme ďalej v priestoroch so zvýšenými nárokmi na čistotu prostredia definovanými v odseku Minimálne materiálo-technické zabezpečenie tohto štandardného operačného postupu.

Sterilný MAK centrifugujeme v chladenej centrifúge. Pre individuálnu prípravu perorálneho mikrobiálneho lyzátu použijeme sediment po odstránení supernatantu, ktorý nariedime v sterilnej injekčnej vode do požadovanej koncentrácie podľa typu mikroorganizmu. Táto koncentrácia je rádovo 10^8 pri jednozložkových autovakcínach a $10^7 - 10^8$ v prípade dvoj – až trojzložkových autovakcín. Z pripraveného MAK-u pripravíme konečnú formu autovakcíny riedením MAK-u v riediacich roztokoch (napr. fyziologický roztok, glycerolum steril). Riediaci roztok sa pripravuje zo surovín vo farmaceutickej kvalite, vhodných na prípravu suspenzie pre perorálne použitie a sterilizujú sa parnou sterilizáciou v autokláve.

Autovakcíny sa balia a expedujú v sterilných liekovkách zodpovedajúcich požiadavkám Európskeho liekopisu (Ph. Eur.) 3.2.2, uzavretých zátkou s kvapkadlom, určených na perorálne podanie. Liekovky sú číslované a označené jednoznačne identifikovateľnými štítkami, na ktorých je uvedené číslo autovakcíny, zloženie, dátum expirácie a meno pacienta, pre ktorého je autovakcína určená. Každé balenie autovakcíny obsahuje príbalový leták s uvedením zloženia, indikácií, kontraindikácií liečby a dôležitých informácií, týkajúcich sa spôsobu jej užívania a dávkovací kalendár. Pripravená autovakcína sa má uchovávať pri teplote do 4 °C, chránená pred mrazom a priamym slnečným žiarením. Doba použiteľnosti je 1 rok od dátumu výroby.

Hotové autovakcíny sú kontrolované na sterilitu očkovaním do tioglykolátového tekutého média pre anaeróby a tryptónovosójového bujónu pre aeróby a huby, v súlade s postupom pre kontrolu sterility farmaceutických surovín a produktov, uvedeným v aktuálnom vydaní (PhEur). Inkubačná doba 14 dní,

pri teplotách 21 ± 4 °C a 36 ± 1 °C. Vzorka vyhovuje skúške na sterilitu, ak v priebehu 14 dní inkubácie nedošlo k pomnoženiu mikroorganizmov v žiadnej použitej živnej pôde. Prípravok musí byť sterilný. Ak sa obsah skúmavky zakalil, vyočkuje sa na tuhé pôdy.

Štandardná imunizačná schéma predpokladá podávanie 10 kvapiek denne počas 10 po sebe nasledujúcich dní v mesiaci. Liečba sa opakuje v nasledujúcich dvoch mesiacoch (celkové trvanie liečby je 3 mesiace). Dávkovanie môže lekár individuálne upraviť podľa zdravotného stavu pacienta.

Pred štandardnou imunizačnou liečbou môže byť aplikovaná nábehová fáza použitím riedení MAK v riediacom roztoku v pomere 1:1000, 1:100, 1:10 podávaných v postupne sa zvyšujúcej dávke s následným plynulým prechodom do imunizačnej fázy liečby, kedy sa podáva riedenie MAK 1:1 v dávke 10 kvapiek počas 10 po sebe nasledujúcich dní v mesiaci. Táto forma liečby zvyčajne trvá 10 mesiacov, je dobre tolerovaná a výsledky úspešnosti liečby rôznych typov CRI boli publikované v SR aj v zahraničí [29, 39-41].

12. Dokumentácia a oznamovanie výsledkov

V laboratórnom informačnom systéme sú pri prijatí vzorky do laboratória zaznamenané informácie o type biologického materiálu, lokalizácii odberu, meno a rodné číslo pacienta, diagnóza podľa platného medzinárodného klasifikačného systému chorôb, číslo zdravotnej poisťovne resp. iný spôsob úhrady, meno indikujúceho lekára, názov zdravotníckeho zariadenia a spôsob požadovaného doručenia autovakcíny pacientovi. Vzorka v laboratórnom informačnom systéme dostane kód, pod ktorým je označená počas celého procesu mikrobiologickej diagnostiky od spracovania vzorky až po vybavenie výsledku. Všetky analýzy vykonávané v procese mikrobiologickej diagnostiky sú zaznamenávané v laboratórnom informačnom systéme. Ku každej individuálne pripravenej autovakcíne je vyhotovený príbalový leták a odporúčaná dávkovacia schéma, ktorú dostane indikujúci lekár aj pacient.

13. Minimálne materiálo-technické zabezpečenie

Laboratórium pre individuálnu prípravu perorálnych autovakcín, určených pre liečbu CRI, je mikrobiologické laboratórium poskytovateľa zdravotnej starostlivosti alebo výrobcu liekov so zvýšenými nárokmi na čistotu prostredia a s osobitným pracovným režimom. V záujme zabránenia kontaminácie musia byť tieto priestory stavebne oddelené od časti mikrobiologického laboratória, v ktorých prebieha spracovanie vzoriek biologického materiálu za účelom diagnostiky pôvodcov infekčných ochorení.

Laboratórium pre individuálnu prípravu perorálnych autovakcín musí mať nasledujúce samostatné, stavebne oddelené priestory:

- príjem vzoriek biologického materiálu vybavený UVC žiaričom,
- laboratórium pre manipuláciu so vzorkami biologického materiálu za účelom izolácie a pomnoženia mikroorganizmov určených pre prípravu mikrobiálnych autovakcín a následnej prípravy MAK-u, vybavený UVC žiaričmi,
- laboratórium pre manipuláciu so sterilnými surovinami pri príprave finálnej aplikačnej formy autovakcín, vybavený UVC žiaričmi,
- hygienický filter pre vstup personálu do obidvoch laboratórnych miestností, vybavený UVC žiaričmi,
- materiálové priepuste pre vstup laboratórnych pomôcok a surovín do čistých priestorov laboratória, vybavený UVC žiaričmi,
- miestnosť pre dekontamináciu laboratórnych pomôcok používaných výhradne pre prípravu mikrobiálnych autovakcín, vybavený UVC žiaričmi.

V prípade, že sa vykonávajú odbery biologického materiálu za účelom prípravy mikrobiálnych autovakcín, musí byť vyčlenená aj odberová miestnosť. Laboratórne priestory zároveň musia spĺňať kritériá definované vo výnose Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 44/2008 o minimálnych požiadavkách na personálne zabezpečenie a materiálo-technické vybavenie jednotlivých druhov zdravotníckych zariadení v platnom znení, vyhláškou Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 236/2025 o minimálnych požiadavkách na personálne zabezpečenie

a materiálno-technické vybavenie vybraných druhov ambulantných zdravotníckych zariadení v platnom znení, a musia byť schválené regionálnym úradom verejného zdravotníctva (RÚVZ) na účely prípravy mikrobiálnych autovakcín. **Pracovný režim v priestoroch pre prípravu mikrobiálnych autovakcín musí byť upravený tak, aby bolo minimalizované riziko kontaminácie počas celého procesu prípravy autovakcín.** Všetky opatrenia musia byť detailne popísané v prevádzkovom poriadku a v štandardných postupoch laboratória. **Rizikové faktory musia byť kontrolované a kontrolné procesy musia byť zdokumentované.**

Personál v oboch laboratórnych miestnostiach má pravidelné prehliadky na vylúčenie bacilosocietva, pracuje v sterilných ochranných pracovných pomôckach (plášť resp. kombinéza určená pre prácu v čistých priestoroch, čiapka, rúško, rukavice), používa dezinfikovatelnú pracovnú obuv, určenú pre prácu v konkrétnej miestnosti, používa sterilné jednorazové laboratórne pomôcky a sterilné laboratórne pomôcky pre opakované použitie, ktoré sú používané výhradne pre účely prípravy mikrobiálnych autovakcín. Obal sterilných laboratórnych pomôcok a povrch opakovane použiteľných sterilných laboratórnych pomôcok musí byť povrchovo dekontaminovaný UVC žiarením v materiálových priepustiach pred ich použitím.

Individuálnu prípravu perorálnych autovakcín vykonáva a garantuje lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore klinická mikrobiológia. Niektoré činnosti môže delegovať na iného odborne spôsobilého pracovníka laboratória, spĺňajúceho kvalifikačné požiadavky pre lekárov, laboratórnych diagnostikov a zdravotníckych laborantov laboratórií klinickej mikrobiológie, ustanovené nariadením vlády Slovenskej republiky č. 296/2010 Z.z. o odbornej spôsobilosti na výkon zdravotníckeho povolania, spôsobe ďalšieho vzdelávania zdravotníckych pracovníkov, sústave špecializačných odborov a sústave certifikovaných pracovných činností v znení neskorších predpisov.

14. Interpretácia výsledkov testov

Individuálne pripravené perorálne autovakcíny sa pripravujú iba z mikrobiálnych kmeňov najmä opakovane vykultivovaných zo vzoriek biologického materiálu pacienta, odobratého z ložiska CRI na základe indikácie lekára so špecializáciou v súlade s bodom Kompetencie indikácie.

15. Odhadované náklady

Náklady na prípravu jednotlivých foriem individuálne pripravených perorálnych autovakcín sú definované v registračných listoch aktualizovaného zoznamu zdravotných výkonov alebo v účtovných záznamoch.

16. Zabezpečenie a organizácia postupov

Individuálnu prípravu perorálnych autovakcín vykonávajú laboratória klinickej mikrobiológie, spĺňajúce osobitné požiadavky na personál, pracovné prostredie a pracovný režim definované v častiach **Minimálne materiálno-technické zabezpečenie** a **Minimálne personálne zabezpečenie** tohto štandardného operačného postupu podľa metodiky definovanej v časti **Laboratórny algoritmus** tohto štandardného operačného postupu rozpracovaného v rámci Systému riadenia kvality.

17. Ďalšie odporúčania

Pravidelné vyhodnocovanie priebehu a úspešnosti liečby a sledovanie trvania účinku liečby, minimálne 1 rok po jej skončení, môže vykonávať po predchádzajúcom informovanom súhlase a poučení pacienta odborný garant, ktorým je lekár s odbornou spôsobilosťou na výkon špecializovaných pracovných činností v špecializačnom odbore klinická mikrobiológia v spolupráci s indikujúcimi lekármi.

18. Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Laboratórium, ktoré vykonáva individuálnu prípravu perorálnych autovakcín, a všetky zúčastnené strany musia dodržiavať zákon č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

19. Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Odporúčame revíziu štandardu v intervale 1 krát za 3 roky.

Literatúra

1. ŠDTP MZ SK č. 0131. Individuálne pripravené perorálne mikrobiálne lyzáty (autovakcíny a stock vakcíny) ako alternatívna liečba chronických a recidivujúcich infekcií. 2021.
2. Kotulová D, et al. Návrh na štandardné metódy prípravy baktériových imunomodulačných „stock“ vakcín. *Acta Hyg Epidemiol Microbiol.* 1991; príloha 2. ISSN 0862-5956.
3. Plotkin SA, et al. *Plotkin's Vaccines.* 8th ed. 2023.
4. Prattley S, et al. Role of vaccines for recurrent urinary tract infections: a systematic review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(3):593–604.
5. Koreň J, et al. Autovaccines – potent tool against chronic vulvovaginal candidiasis. *Bratisl Lek Listy.* 2023;124(6):417–420.
6. Masiuk H, Wcisłek A, Jursa-Kulesza J. Determination of nasal carriage and skin colonization, antimicrobial susceptibility and genetic relatedness of *Staphylococcus aureus* isolated from patients with atopic dermatitis in Szczecin, Poland. *BMC Infect Dis.* 2021;21:701.
7. Giedrys-Kalemba S, et al. Autovaccines in Individual Therapy of Staphylococcal Infections. In: Savini V, ed. *Pet-to-Man Travelling Staphylococci.* Academic Press; 2018. p. 253–264.
8. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):15–21.
9. Troiano G, Mercurio I, Nante N, Lancia M, Bacci M. Candida autovaccination: A new strategy to prevent antifungal resistance? *J Infect Prev.* 2018;19(4):201–202.
10. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner J, Foxman B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Ann Epidemiol.* 2017;27(9):575–582.e3.
11. Collins LM, Moore R, Sobel JD. Prognosis and long-term outcome of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis caused by *Candida albicans*. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(1):48–52.
12. Sobel JD, Nyirjesy P. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Future Microbiol.* 2021;16:1453–146.
13. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: Pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med.* 2016;22(11):946–957.
14. Flores-Mireles A, Rehra TN, Hunstad DA. Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2019;25(3):228–240.
15. Krawczyk B, Wysocka M, Michalik M, Gołębiewska J. Urinary tract infections caused by *K. pneumoniae* in kidney transplant recipients – epidemiology, virulence and antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:861374.
16. Gołębiewska JE, et al. Host and pathogen factors in *Klebsiella pneumoniae* upper urinary tract infections in renal transplant patients. *J Med Microbiol.* 2019;68(3):382–394.
17. Wilkowski P, et al. Successful treatment of urinary tract infection in kidney transplant recipients caused by multiresistant *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 with strains genotyping. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1576–1579.
18. Ramírez-Sevilla C, et al. Effectiveness and health cost analysis between immunoprophylaxis with MV140 autovaccine, MV140 vaccine and continuous treatment with antibiotics to prevent recurrent urinary tract infections. *Actas Urol Esp.* 2023;47(1):27–33.
19. Carrión-López P, et al. Cost-Effectiveness of a sublingual bacterial vaccine for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Urol Int.* 2022;106(7):730–736.
20. Holtfreter S, et al. Antibody responses in furunculosis patients vaccinated with autologous formalin-killed *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(6):707–717.
21. Záborská M, Koreň J, Malovec P. Terapeutické autovakcíny aplikované pri chronických a recidivujúcich infekciách kože a mäkkých tkanív. *Lek Obz.* 2022;71(8):293–296.
22. Hernández-Chiñas U, et al. Prospective study in children with complicated urinary tract infection treated with autologous bacterial lysates. *Microorganisms.* 2021;9(9):1811.
23. Ahumada-Cota RE, et al. Effect and analysis of bacterial lysates for the treatment of recurrent urinary tract infections in adults. *Pathogens.* 2020;9(2):102.
24. Szkaradkiewicz A, et al. Cytokine response in autovaccine-treated patients with chronic *Staphylococcus aureus* infections. *Eur J Inflamm.* 2013;11:103–110.
25. Marenčák J. Recidivujúce zápalové ochorenia močových ciest, možnosti liečby a profylaxie. *Via Pract.* 2017;14(5):244–249.
26. Ciudadin A, et al. Reshaping resistance: How autovaccine therapy alters the course of recurrent multidrug-resistant urinary tract infections. *Life (Basel).* 2025;15(1):50.
27. Bonillo-García MÁ, et al. Autovaccine immunoprophylaxis in patients with neurogenic bladder experiencing recurrent urinary tract infections. *Front Immunol.* 2025;16:1626422.
28. Lanzafame P. Autovaccination therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Trends Med.* 2011;11(2):81–84.
29. Czirfuszová M, Bertaová G. Využitie autovakcín v liečbe chronických a recidivujúcich kolpitíd. *NewsLab.* 2017;8(2):84–89.
30. De Vito D, et al. Administration of an autogenous vaccine in patients with chronic bacterial osteomyelitis. *Immunol Infect Dis.* 2014;2(1):9–11.
31. Jahantigh HR, et al. The candidate antigens to achieving an effective vaccine against *Staphylococcus aureus*. *Vaccines (Basel).* 2022;10(2):199.
32. Zagólski O, Strek P, et al. Effectiveness of polyvalent bacterial lysate and autovaccines against upper respiratory tract bacterial colonization by potential pathogens: a randomized study. *Med Sci Monit.* 2015;21:2997–3002.
33. Petrů V. Imunoterapie dětí s recidivujícími respiračními infekcemi. *Pediatr Praxi.* 2012;13(5):304–310.
34. Walker RI, Bourgeois AL. Oral inactivated whole cell vaccine for mucosal immunization: ETVAX case study. *Front Immunol.* 2023;14:1125102.
35. Kantele A, et al. Safety and immunogenicity of ETVAX®, an oral inactivated vaccine against enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: A randomized trial among Finnish travellers to Benin. *J Travel Med.* 2023;30(7):taad045.
36. Liu Y, Lam D, Luan M, Zheng W, Ai H. Recent development of oral vaccines. *Exp Ther Med.* 2024;27:223.
37. Kang SH, Hong SJ, Lee YK, Cho S. Oral vaccine delivery for intestinal immunity: Biological basis, barriers, delivery system, and M cell targeting. *Polymers.* 2018;10(9):948.
38. Rose MA, Weigand B, Schubert R, Schulze J, Zielen S. Safety, tolerability and impact on allergic inflammation of autologous *E. coli* autovaccine in the treatment of house dust mite asthma: Prospective open clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:45.
39. Czirfuszová M. Úspešná liečba chronickej stafylokokovej pyodermie autovakcínou. *Labmed.* 2016;7:23–25.
40. Czirfuszová M, Bertaová G, Náter S, Czirfusz A. Autogenous microbial vaccines in the treatment of chronic bacterial prostatitis. In: *ECCMID 2018; 2018; Madrid. Poster session: Experimental vaccines. Poster P2177.*
41. Czirfuszová M, Bertaová G. Treatment of chronic and recurrent vulvovaginitis with autogenous microbial vaccines: a two-year follow-up study. In: *ECCMID 2016; 2016; Amsterdam. ePoster Session: Vaccine research news between microbiota, seroprotection and attitudes. Poster EP0250.*

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. januára 2026.

Kamil Šaško
minister zdravotníctva