



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student/ka:	MUDr. David Jilich
Název disertační práce:	Očkování osob s infekcí HIV
Školitel (jméno, adresa):	Prof. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D. 3. LF UK, Ruská 87, Praha 10
Oponent (jméno, adresa) :	Doc. MUDr. Svatava Snopková, Ph.D. Klinika infekčních chorob FN Brno a LF MU Jihlavská 20, Brno
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

1. Forma disertační práce		
a) samostatná práce zpracovaná		X
b) tematicky uspořádaný soubor uveřejněných prací s komentářem a diskuzí		
Jsou-li v souboru uveřejněných prací dle písm. b) práce, jichž je doktorand spoluautorem, je vymezen podíl doktoranda a je doložen prohlášením spoluautorů o jeho přínosu k jednotlivým pracím?	Ano	
	Ne	

2. Aktuálnost tématu disertační práce			
X	Práce je velmi aktuální		... aktuální
			... není aktuální
Zdůvodnění a komentář:			
<p>Disertační práce MUDr. Davida Jilicha Očkování osob s infekcí HIV se zabývá vysoce aktuálním tématem jak z hlediska medicínského, tak také celospolečenského. Vakcinace je bezesporu jedním z největších výtobytků moderní medicíny a každoročně zachraňuje miliony životů na celém světě. V posledních letech je velká pozornost věnována detailnímu porozumění reakce lidského imunitního systému na očkování. Tato výzkumná oblast otevírá možnosti pro nové technologické přístupy ve vývoji přesnějších a účinnějších vakcín pro jedince různého věku, s různými komorbiditami a dalšími mnohočetnými faktory, které ovlivňují individuální kompetenci imunitního systému a jeho odpověď na vakcinaci. Dostupnost relevantních dat z klinických a epidemiologických studií, zabývajících se tímto tématem, je všeobecně poměrně malá a spíše ojedinělá. Souvisí s tím také absence kvalitních doporučených postupů pro vakcinační strategie u různých kategorií zejména imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů s infekcí HIV.</p> <p>Disertační práce MUDr. Davida Jilicha předkládá čtyři studie, které se zabývají tématem účinnosti a bezpečnosti některých typů vakcín u pacientů s infekcí HIV, hodnocením proočkovatelnosti nově diagnostikovaných pacientů a zmapováním národní strategie očkování u osob s infekcí HIV proti COVID-19 ve vybraných zemích střední a východní Evropy. Ve své práci prezentuje výsledky studií, které byly realizovány v HIV centru Fakultní nemocnice Bulovka a které byly iniciovány tímto pracovištěm na mezinárodní úrovni.</p>			

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost

x	Vynikající	Průměrná kvalita	Podprůměrná kvalita
----------	------------	------------------	---------------------

Zdůvodnění a komentář:

Ve všech uvedených studiích byly jasně a srozumitelně definovány cíle, které vycházely z předběžných hypotéz daného tématu. Definice a cíle byly zcela adekvátní typu dané studie.

Studie **Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N109pdm** probíhala na pracovišti HIV centra FN Bulovka v letech 2009/2010.

Cílem prospektivní studie bylo ověření účinnosti a bezpečnosti nové pandemické vakcíny nového pandemického shiftu viru chřipky A. V souvislosti s rychlým vývojem vakcíny byly celosvětově obavy z její nedostatečné účinnosti a bezpečnosti.

Do studie bylo zařazeno celkem 34 osob s infekcí HIV, kterým byla aplikována jedna dávka inaktivované, splitové vakcíny proti chřipce A/H1N109pdm. Ve studii bylo prokázáno, že podání jedné dávky vakcíny u osob s infekcí HIV splnilo podmínky stanovené EMA/CHMP pro zdravou dospělou populaci a současně vyvrátilo obavy z použití vakcíny. Výskyt nežádoucích účinků odpovídal údajům z jiných studií u všeobecné populace.

Studie **Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu** probíhala na pracovišti HIV centra FN Bulovka v letech 2017/2018.

Cílem nezaslepené prospektivní studie bylo zjistit, zda pacienty preferované zrychlené schéma vakcinace proti klíšťové meningoencefalitidě je dostatečně imunogenní a navodí tvorbu požadované hladiny specifických protilátek.

Do studie bylo zařazeno celkem 28 jedinců s infekcí HIV, kterým byla aplikována vakcína proti klíšťové meningoencefalitidě v tzv. zrychleném schématu dle výrobce v den 0,7 a 21. Ve dni 365 byla dle schématu podána booster dávka vakcíny. Ve sledovaném souboru bylo prokázáno nízké procento časně sérokonverze, nízký počet osob s dostatečnou hladinou specifických protilátek a kratší perzistence ochranných protilátek ve srovnání s literárními daty od všeobecné populace. Zrychlené schéma vakcinace proti klíšťové meningoencefalitidě by proto nemělo být doporučováno v klinické praxi jako standardní a plnohodnotné vakcinační schéma pro osoby s infekcí HIV.

Studie **Hodnocení proočkovanosti u nově diagnostikovaných osob s infekcí HIV** byla realizována na pracovišti HIV centra FN Bulovka jako studie retrospektivní, se sběrem dat, uvedených v dokumentaci, z let 2014/2015.

Cílem studie bylo zjistit, jaká je proočkovanost u nově dispenzarizovaných pacientů s infekcí HIV. Data byla zjišťována u 5 infekčních onemocnění. Údaje (s výjimkou chřipky) byly ověřeny laboratorním vyšetřením specifických protilátek.

Do studie bylo zařazeno 269 pacientů. Jednoznačně vyšší proočkovanost byla zaznamenána u osob s vyšším vzděláním, i když ani v této skupině nebyla uspokojivá. Nejvyšší proočkovanost byla zjištěna u tetanu a hepatitidy B. Ve sledovaném souboru pacientů bylo zjištěno, že minimálně 99,2 % pacientů bylo očkováno proti tetanu. Mimořádně vysoká míra proočkovanosti, bez rozdílu věku či stupně vzdělání, je dokladem dobře fungujícího systému povinného očkování proti tetanu. Celkově však bylo prokázáno, že proočkovanost v populaci jedinců s infekcí HIV je, stejně jako u všeobecné populace, nízká.

Zmapování národní strategie očkování osob s infekcí HIV proti COVID-19 ve vybraných zemích střední a východní Evropy byl iniciován HIV centrem FN Bulovka. Do výzkumu se zapojilo 22 zemí, které jsou sdruženy v Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group.

Cílem této mezinárodní studie bylo zjistit, jaká je dostupnost jednotlivých vakcín proti COVID-19 v účastnících se zemích, zda je centralizovaný program registrace, zda jsou pacienti s infekcí HIV považováni za prioritizované v souvislosti s očkováním proti COVID-

19, zda jsou v příslušné zemi doporučené postupy očkování proti COVID-19 atd. Výsledky a závěry tohoto projektu poskytly přesná data pro další plánované mezinárodní studie a vytvoření mezinárodních doporučených postupů pro vakcinaci u jedinců s infekcí HIV.

4. Metody využití v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost

<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní, náročné	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné	<input type="checkbox"/>	Neadekvátní
Zdůvodnění a komentář:					
<p>V jednotlivých, svým charakterem prospektivních a jedné retrospektivní studii, bylo zařazeno 34, 28 a 269 pacientů s infekcí HIV, kteří (v závislosti na příslušné studii) splňovali daná vstupní kritéria. Mezinárodní studie Zmapování národní strategie očkování osob s infekcí HIV proti COVID-19 ve vybraných zemích střední a východní Evropy byla řešena dotazníkovou formou pro vedoucí lékaře největších HIV center v příslušné zemi.</p> <p>Vzhledem k charakteru studií byla použita adekvátní metodika a standardizované metody stanovení a měření vhodně zvolených laboratorních parametrů a časových intervalů jejich měření. Z hlediska metodologie a počtu účastníků v jednotlivých studiích se mi jeví metody statistické analýzy adekvátní i při nízkém počtu sledovaných pacientů ve studiích hodnotících účinnost a bezpečnost očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N1pdm2009 a proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu.</p>					

5. Postup řešení problému a výsledky disertace

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Ve všech prezentovaných studiích byl zvolený postup správný a přiměřený charakteru studie. Výsledky a závěry studií byly jasné, originální a původní.</p>									
Konkrétní přínos doktoranda / doktorandky:									
<p>V disertační práci doktorand v české verzi předkládá data a výsledky čtyř studií, které se vztahují k problematice očkování osob s infekcí HIV. Všechny studie byly publikovány v mezinárodních periodických s IF a doktorand je jejich prvním autorem.</p> <p>Původní práce a relevantní výsledky výzkumných projektů na toto téma jsou v odborném tisku velmi sporadické a validní data ve světové literatuře spíše chybí. Přesto jde z hlediska klinické praxe o téma mimořádně důležité.</p> <p>V kontextu těchto skutečností pokládám disertační práci MUDr. Davida Jilicha za vysoce aktuální a přínosnou. Zejména prospektivní studie hodnotící účinnost a bezpečnost očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N1pdm2009 a proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu mají bezprostřední dopad v klinické praxi více oborů.</p>									

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:							
<input checked="" type="checkbox"/>	původní	<input type="checkbox"/>	převážně původní	<input type="checkbox"/>	zčásti původní	<input type="checkbox"/>	nejsou původní
Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků):							
<p>Hlavní výsledky prezentované v disertační práci přinášejí nové exaktně doložené poznatky a nová data, z nichž některé mají bezprostřední reflexi v běžné každodenní klinické praxi (podání jedné dávky splitové vakcíny Pandemrix® splnilo podmínky EMA/CHMP a zkrácené vakcinační schéma očkování proti klíšťové meningoencefalitidě by nemělo být doporučováno pro jedince infikované HIV).</p> <p>Další skupina výsledků dává podněty a je východiskem pro budoucí vědecké epidemiologické studie, analýzy a metodické postupy. Míra proočkovanosti je v ČR velmi nízká i v populaci infikovaných HIV a v rámci mezinárodního šetření je ČR jednou z pouze tří zemí (kromě Řecka a Srbska), kde byly vypracovány doporučené postupy očkování proti COVID-19.</p> <p>Disertační práce je původní a originální. Výsledky prezentované doktorandem jsou jeho vlastní a nezpochybnitelně získané od souboru pacientů, které na svém pracovišti léčí. Co se týká mezinárodní studie, do které se zapojilo 22 členských zemí, byl jejím hlavním iniciátorem, zpracovával výsledky a byl prvním autorem mezinárodní publikace.</p> <p>V žádné z uvedených studií neshledávám známky plagiátorství.</p>							

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	Podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Znalost vakcinační imunologie u jedinců s dysfunkčním imunitním systémem je klíčová pro individuální úpravu očkovací praxe tak, aby bylo dosaženo co nejlepší postvakcinační ochrany.</p> <p>Výsledky prospektivní studie hodnotící účinnost a bezpečnost očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N1pdm2009 a proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu je pravděpodobně možné akceptovat pro široké spektrum imunokompromitovaných pacientů, nejen pro jedince infikované HIV.</p> <p>Zcela standardní součástí léčebných režimů u některých závažných onemocnění je vakcinace proti určitým onemocněním, ať už je to v hematologii, onkologii, transplantologii, chirurgii a dalších. Závěry studií prezentovaných doktorandem, i přes nízký počet účastníků obou studií, mohou být brány v úvahu obecně na všech pracovištích, kde je reálně prováděno očkování.</p> <p>Výsledky studie sledující míru proočkovanosti a národní programy vakcinace proti COVID-19 v zemích centrální a východní Evropy poskytují epidemiologická data pro další studie, epidemiologická šetření a různá budoucí strategická opatření, včetně mezinárodně akceptovaných doporučených postupů pro očkování u jedinců infikovaných HIV a lze předpokládat, že i pro jiné kategorie pacientů s dysfunkčním imunitním systémem.</p>									

8. Splnění cílů disertační práce									
<input type="checkbox"/>	Vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	Nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	Průměrné	<input type="checkbox"/>	Podprůměrné	<input type="checkbox"/>	Nesplněno

Zdůvodnění a komentář:

Cíle práce byly bez výhrad splněny. Vlastní výsledky byly podrobeny kritické diskusi v kontextu limitů dané studie a srovnání s velmi omezenou dostupností dat z obdobně koncipovaných studií.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány

<input checked="" type="checkbox"/>	byly	<input type="checkbox"/>	byly částečně	<input type="checkbox"/>	Nebyly	<input type="checkbox"/>	Nelze zjistit
-------------------------------------	------	--------------------------	---------------	--------------------------	--------	--------------------------	---------------

Zdůvodnění a komentář:

Všechny uvedené studie byly publikovány v mezinárodních periodících s IF a uvedeny ve vědeckých databázích. Od svého zveřejnění byly také citovány jinými autory.

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:

<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá
--------------------------	------------	-------------------------------------	-------------	--------------------------	----------	--------------------------	-------------	--------------------------	-------

Zdůvodnění a komentář:

Dizertační práce je předložena v rozsahu 134 stran. Je členěna do 5 logicky uspořádaných kapitol, závěru, souhrnu, seznamu použitých zkratk a seznamu použité literatury. První část disertační práce je věnována teoretickému úvodu, v němž autor seznamuje se specifikami problematiky infekce HIV a vakcinace. Druhá část disertační práce byla věnována vlastní experimentální práci, výsledkům a diskusi. Tato část je tvořena českou verzí čtyř publikovaných studií, jejichž tématem byla různá hlediska vakcinace u jedinců s infekcí HIV. Text je doplněn instruktivními 10 tabulkami, jedním grafem a dotazníkem, který byl součástí publikované mezinárodní studie.

Přílohou je plný text Doporučeného postupu očkování dospělých osob s infekcí HIV-1, který byl schválen výborem předsednictva Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP 21.9.2021 a jehož je doktorand prvním autorem. Další přílohou je seznam recentních publikací v časopisech s IF, kde je doktorand první autor či spoluautor.

Práce je napsána velmi přehledně a srozumitelně, stylisticky přesně, bez chyb či překlepů.

Domnívám se, že k formální přehlednosti a názornosti uvedené práce by přispěl seznam tabulek, instruktivní obrázky, týkající se zejména principů vakcinace a vakcinační imunologie, či u mezinárodní studie mapa s účastnickými zeměmi. V práci je citováno na 300 literárních zdrojů. Kvalita citací použité literatury je v souladu s normami.

Nicméně mám drobné poznámky: u internetových zdrojů v seznamu použité literatury není uvedeno datum přístupu, v některých případech není uvedena přesná internetová adresa. U knihy profesora Beneše nejsou uvedena čísla zdrojových stránek.

11. Celkové hodnocení disertační práce

Tvůrčí schopnosti v dané oblasti výzkumu student/ka:	Prokázal/a	<input checked="" type="checkbox"/>	Neproklázal/a	<input type="checkbox"/>					
Požadavky standardně kladené na disertační práce v daném oboru práce:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	nesplňuje	<input type="checkbox"/>					
	nesplňuje	<input type="checkbox"/>	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>					
Disertační práce požadavky uvedené v § 47 odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách:	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>	nesplňuje	<input type="checkbox"/>					
	nesplňuje	<input type="checkbox"/>	splňuje	<input checked="" type="checkbox"/>					
Celková úroveň disertační práce je:									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrná	<input type="checkbox"/>	průměrná	<input type="checkbox"/>	podprůměrná	<input type="checkbox"/>	slabá

Zdůvodnění a komentář:

V dizertační práci prokazuje MUDr. David Jilich výbornou znalost studované problematiky. Svoji dizertační práci předkládá ve standardním klasickém formátu. Disertační práce je doplněna o Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1, který byl schválen výborem předsednictva Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP 21.9.2021 a jehož je prvním autorem.

Aplikované metody a metodika jednotlivých uvedených studií jsou na adekvátní úrovni, cíle jsou přehledně a jasně formulovány, výsledky jsou diskutovány a konfrontovány s pracemi jiných autorů. Po stránce formální a jazykové je práce odpovídajícím způsobem strukturovaná, vypracovaná velmi pečlivě a přehledně. Vzhledem k závěrům, které jsou v mezinárodní odborné literatuře ojedinělé a které mají bezprostřední dopad na klinickou praxi a péči o pacienty, pokládám disertační práci za práci na vysoké úrovni, i když s výhradou k nižšímu počtu zastoupených pacientů ve studiích hodnotících účinnost a bezpečnost očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N1pdm2009 a proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu. Nízký počet účastníků studie snižuje hodnotu a relevanci výsledků studií. Zejména u studie vakcinace proti klíšťové encefalitidě mohl být náběr účastníků dlouhodobější, protože, jak autor sám prokázal v jiné epidemiologické studii, aktivní zájem o vakcinaci v České republice není příliš velký.

MUDr. David Jilich během své profesní kariéry publikoval v domácích i zahraničních periodických více prací na téma vakcinace u pacientů s infekcí HIV. Autorem publikovaných doporučených postupů pro vakcinaci u pacientů s infekcí HIV byl již v roce 2008. Poslední aktualizovaná verze, jejímž je prvním autorem, byla schválena předsednictvem Společnosti infekčního lékařství v září 2021.

MUDr. David Jilich je řadu let považován za jednoho z předních odborníků v léčbě infekce HIV v České republice a v posledních několika letech i v mezinárodním měřítku, kde aktivně reprezentuje Českou republiku v několika organizacích.

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce

Prosím, vyjádřete se k výsledkům kontroly originality práce.

Prosím zhodnoťte také způsob, kvalitu a správnost uvedených citací.

V případě shody s již publikovaným obsahem, prosím, zhodnoťte, zdali je adekvátně zdroj citován.

Vyjádřete se souhrnně, zda-li lze práci považovat za původní/originální.

Po stránce obsahové se jedná o práci svým rozsahem a pojetím jednoznačně přínosnou, s originálními výstupy, přičemž se na jejich tvorbě a zpracování MUDr. David Jilich plně podílel. Všechny prezentované studie přinesly původní a originální výsledky.

Disertační práce splňuje kritéria práce původní a originální. Prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

13. Disertační práci k obhajobě

doporučuji

nedoporučuji

14. Otázky k obhajobě

1. Z klinické praxe víme, že doporučené léčebné režimy a postupy u více život ohrožujících, zejména oportunních onemocnění, vychází ze studií, které probíhaly primárně u pacientů s infekcí HIV a následně byly extrapolovány na další kategorie nemocných s dysfunkcí imunitního systému.

Otázka pro doktoranda: domníváte se, že je možné obdobně extrapolovat výsledky účinnosti vakcín ze studií u pacientů s infekcí HIV i na jiné kategorie imunokompromitovaných?

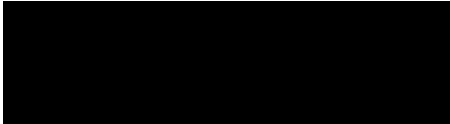
2. V případě, že bychom extrapolovali výsledky studií o účinnosti vakcín od pacientů s infekcí HIV na jiné kategorie imunokompromitovaných, potom by jistě stálo za úvahu, iniciovat početně skutečně reprezentativní počet účastníků s infekcí HIV zapojených do studie.

Mnoho různých kategorií imunokompromitovaných pacientů (např. pacienti s hematologickými a jinými malignitami, pacienti po transplantaci, pacienti léčení monoklonálními protilátkami, imunosupresivy a kortikosteroidy atd.) je velmi heterogenních z hlediska základního onemocnění, komorbidit, souběžně užívané medicíny a mnoha dalších faktorů. Na rozdíl od toho, relativně homogenní, s jasně danými vstupními kritérii, statisticky reprezentativní skupinu účastníků s infekcí HIV by jistě bylo možné na území ČR realizovat.

Otázka pro doktoranda: jaký by byl Váš názor na takto koncipovaný projekt?

Datum: V Brně 5. září 2023

Jméno a podpis oponenta:


doc. MUDr. Svatava Snopková, Ph.D.

.....