Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

U N I V E R Z I T A K A R L O V A

1. lékařská fakulta

Očkování osob s infekcí HIV

Vaccination in HIV infected persons

MUDr. David Jilich

Praha, 2023

Doktorské studijní programy

Univerzita Karlova v Praze

Obor: Preventivní medicína a epidemiologie

Předseda oborové rady: Doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

Školící pracoviště: Klinika infekčních nemocí 1. LF UK v Praze a FNB

Školitel: Prof. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH

Souhrn 4

Summary 5

1. Úvod 6
2. Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N109pdm 10
3. Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu 13
4. Hodnocení proočkovanosti u nově diagnostikovaných osob s infekcí HIV 18
5. Zmapování národní strategie očkování osob s infekcí HIV proti COVID-19 ve vybraných zemích střední a východní Evropy 21
6. Závěr 24
7. Seznam použitých zkratek 25
8. Seznam použité literatury 26

SOUHRN

Očkování je nedílnou a velice důležitou součástí dlouhodobé zdravotní péče dětí i dospělých. Očkování je zároveň účinný a bezpečný způsob prevence mnoha infekčních onemocnění včetně nových infekcí jako je COVID-19.

Účinnost očkování je podmíněna správným fungováním lidskému imunitnímu systému. V případě onemocnění postihující tento složitý systém může být postvakcinační odpověď alterována v porovnání se zdravým jedincem. Infekce HIV patří onemocnění postihující imunitu a ovlivňující efekt očkování.

Prvním cílem v rámci disertační práce bylo setřídit maximum dostupných informací o problematice očkování dospělých osob s infekcí HIV.

Cílem experimentální části bylo ověřit aktuální situaci v pacientské kohortě HIV Centra FNB a rozšířit naše znalosti o nové poznatky pomocí několika výzkumných projektů.

Za klíčové považuji zjistit proočkovanost různých infekcí v dané populaci, kterou lze následně vyhodnotit popř. porovnat s běžnou populací.

Dalším stežejním údajem a předmětem našeho výzkumného zájmu je míra ochrany vznikající po očkování a délka této ochrany.

Infekce v našich výzumných projektech zahrnuje: tetanus, chřipku, klíšťovou meningoencefalitidu, virovou hepatitidu A, virovou hepatitidu B a COVID-19.

SUMMARY

Vaccination is essential and very important part of long-term follow-up care in children and adults. Vaccination is at the same time effective and safe prevention against many infectious diseases including new infections like COVID-19.

Efficacy of vaccination is based on healthy human immunity system. In case of immunosupressive diseases, immunogenicity and durability of protection can be alterated. HIV belongs to the group of immunocopromising diseases.

First aim of the thesis was to collect all available data related to vaccination in HIV-infected persons.

Aim of experimental part of the thesis was to analyze current situation within patient´s cohort of our HIV Clinic FNB and amplify our knowledge using outcomes of research projects.

We find as a key to research vaccination prevalence in targeted population, and evaluate or compare with general population.

Another important task of our research is vaccination protecion and its durability.

In our research projects following infections were included: Tetanus, Influenza, Tick-borne encephalitis, Hepatitis A, Hepatitis B and COVID-19.

1. ÚVOD

Historie infekce HIV je krátká, avšak vlivem na lidskou společnost patří k nejvýznamnějším infekcím. Celosvětová pandemie zasáhla od svého začátku v osmdesátých letech minulého století do životů desítek milionů lidí na celém světě.

HIV je patogeneticky velmi složité onemocnění. Klíčovým problémem infikovaného jedince je porucha buněčné imunity, která snižuje schopnost organismu bránit se infekcím. Proto je zásadní tyto osoby chránit proti infekcím všemi možnými prostředky včetně očkování (Buchacz K. et al., 2016).

Očkování neboli aktivní imunizace si klade za cíl uchránit lidský organismus před nakažením nebo rozvojem bakteriálního nebo virového onemocnění. Tato ochrana vzniká díky fungujícím mechanismům různých částí lidského imunitního systému. Znalost těchto mechanismů je zcela nezbytná pro správnou vakcinační praxi. U osob s nejrůznějšími typy imunitního postižení včetně osob s infekcí HIV je znalost vakcinační imunologie klíčová pro úpravu očkovací praxe tak, abychom dosáhli i u těchto osob co nejlepší možné ochrany.

Osoby s infekcí HIV jsou ve zvýšené míře ohroženy většinou infekčních onemocnění, včetně těch, která jsou preventabilní vakcinací. Porucha imunity způsobená infekcí HIV zvyšuje riziko těžkého průběhu, popřípadě závažných následků. Imunitní porucha rovněž hraje významnou roli ovlivňující účinnost a délku postvakcinační ochrany. Důležitou otázkou zůstává i bezpečnost očkování (Crum-Cianflone NF., Wallace MR., 2003, Blackwell CW., 2016). Neméně důležitá je otázka proočkovanosti proti jednotlivým onemocněním. Dostupnost dat z této oblasti nejen v České republice je poměrně omezená (Jilich D. et al., 2008).

Pro dosažení cíle aktivní imunizace, tj. účinné ochraně před některými patogeny, je zcela nezbytné zapojení všech složek lidského imunitního systému, tj. vrozené i získané imunity, buněčné i humorální složky.

Nejméně rizik v souvislosti s infekcí HIV lze očekávat u tzv. polysacharidových vakcín, které stimulují primárně B lymfocyty. B lymfocyty nejsou pro HIV cílovou buňkou, a proto jejich počet a funkčnost není u osob s infekcí HIV alterována. Hovoříme o tzv. na thymu nezávislých vakcínách. Jedná se např. o polysacharidové vakcíny proti pneumokokům, břišnímu tyfu nebo *Heamophillus influenzae B*. Po

aplikaci tohoto typu vakcíny se polysacharidové antigeny naváží na receptory na B lymfocytech, které se tím promění v aktivované B lymfocyty a mohou spustit protilátkovou produkci. Polysacharidové antigeny jsou vždy méně imunogenní v porovnání např. s proteinovými. V důsledku toho polysacharidové vakcíny vyvolávají tvorbu nižších hladin protilátek s nízkou afinitou. Rovněž zde chybí vznik tzv. imunitní paměti. Očkovací schéma polysacharidových vakcín obvykle obsahuje jednu dávku. Podání booster dávky je zcela zbytečné a vznikající postvakcinační ochrana má krátké trvání. U osob s HIV se používá stejné schéma jako u osob bez infekce HIV (EACS 2019, BHIVA 2015).

Ostatní vakcíny jsou označovány jako T dependentní neboli na thymu závislé, neboť T lymfocyty mají zcela klíčovou roli v celém procesu následujícím po aplikaci vakcíny. Mezi T dependentní vakcíny patří vakcíny obsahující toxoid, proteinové vakcíny, inaktivované vakcíny a vakcíny obsahující živé, atenuované viry.

Živé vakcíny v lidském organismu do určité míry imitují průběh samotné infekce. Po vakcinaci se prostřednictvím PAMPs vázajících se na PRRs aktivuje systém vrozené imunity. Vakcínou vpravené antigeny se rychle v organismu diseminují, a proto místo samotné aplikace vakcíny není tak důležité jako u neživých vakcín. Tato diseminace a průběh imunitní aktivace je v různých částech lidského organismu příčinou větší imunogenicity živých vakcín. Hlavním mechanismem imunitního působení živých vakcín jsou cytotoxické T lymfocyty označované jako CD8+. Tyto likvidují patogen několika způsoby, většina není závislá na CD4+ T lymfocytech. Může to být prostřednictvím produkce TNF a IFN-γ, dále navázáním Fas-ligandu prostřednictvím Fas-receptoru nebo pomocí perforinů a granzymů (Andersen MH. et al., 2006, Nagata S., 1996, Henkart PA., 1997). Tento poslední způsob vyžaduje ko-stimulaci T receptorů MHC I. třídy. U neléčených osob s infekcí HIV, stejně jako u léčených osob s pokročilou infekcí HIV je zcela běžné, že počet CD8+ T lymfocytů je vyšší než u zdravých osob. Z tohoto důvodu existuje riziko závažných nežádoucích účinků, nebo dokonce rozvoj samotného onemocnění po podání živé očkovací látky. V minulosti byly proto živé očkovací látky striktně kontraindikované u všech osob s infekcí.

Postupem času bylo mnoha výzkumnými týmy prokázána bezpečnost použití živých vakcín u osob bez hlubokého imunodeficitu, tj. s hladinou CD4+ >200/µl nebo s více jak 15 % (Avelino-Silva VI. et al., 2016, Shafran SD., 2016, Abzug MJ. et al., 2012).

U osob s hlubokým imunodeficitem nedosahujících těchto hodnot zůstávají živé očkovací látky (např. vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím, varicelle a žluté zimnici) i nadále kontraindikovány (EACS 2019).

Na rozdíl od živých vakcín, využívají neživé vakcíny dominantně CD4+ T lymfocyty, které jsou zároveň hlavní cílovou buňkou pro HIV. Poté, co je antigen obsažený ve vakcíně vpraven do lidského organismu, antigen prezentující buňka (nejčastěji nezralá dendritická buňka) zachytí pomocí svých receptorů tento antigen v místě aplikace vakcíny. V rámci procesu aktivace putuje do regionální lymfatické uzliny, nejčastěji axilární nebo inguinální, kde tato antigen prezentující buňka předloží antigeny pomocí MHC II. třídy, což stimuluje TcR na površích naivních T lymfocytů. V důsledku této stimulace se T lymfocyt přemění v tzv. aktivovaný T lymfocyt. K procesu aktivace neboli primingu T lymfocytů je zapotřebí kromě antigenu ve správném formátu ještě prostimulačních molekul a prozánětlivých cytokinů. Dosažení produkce protilátek prostřednictvím B lymfocytů nebo likvidace mikroorganismů pomocí cytotoxických lymfocytů, jako konečné fázi postvakcinační ochrany, je jednoznačně podmíněno cytokiny produkovanými aktivovanými T lymfocyty.

Klíčová role CD4+ T lymfocytů v procesu aktivní imunizace je zcela jednoznačná. V důsledku toho u osob s infekcí HIV, kde je počet těchto buněk významně nižší v porovnání se zdravým člověkem, lze předpokládat, že imunitní odpověď po očkování může být nedostatečná. U osob s mírným deficitem CD4+ T lymfocytů bývá imunitní odpověď často srovnatelná se zdravým člověkem. Naopak u osob s hlubokým imunodeficitem je dostatečná imunitní odpověď po vakcinaci méně pravděpodobná. Z literatury se zdá, že dalšími možnými faktory ovlivňujícími kvalitu postvakcinační imunitní reakce u osob s HIV infekcí může být kromě již zmiňovaného aktuálního počtu CD4+ T lymfocytů, nadir CD4+ T lymfocytů (historicky nejnižší hodnota), antiretrovirová terapie, ideálně s kompletní virovou supresí, věk vakcinované osoby, popř. zahájení vakcinace před vstupem HIV do organismu.

Pro rozšíření našich znalostí a hlubší porozumění výše uvedených úskalí jsme se rozhodli provést studie, které se zabývají problematikou očkováním u osob s HIV.

Výsledky těchto studií byly zveřejněny v mezinárodním odborném tisku:

- Immunogenicity and safety of pandemic H1N1 2009 influenza vaccine for HIV-1 patients. **Jilich D** et al. Acta Virol. 2012;56(4):349-351. **(IF_{2012} 0.682)**
- Cross-sectional study on vaccination coverage in newly diagnosed HIV-infected persons in the Czech Republic. **Jilich D** et al. Cent Eur J Public Health. 2019;27(3):217-222. **(IF_{2019} 0.653)**
- Immunogenicity and safety of rapid scheme vaccination against tick-borne encephalitis in HIV-1 infected persons. **Jilich D** et al. Epidemiol Infect. 2021;28(1):149:e41. **($IF_{2021/2022}$ 6.520)**
- National strategies for vaccination against COVID-19 in people living with HIV in Central and Eastern European region. **Jilich D** et al. HIV Med. 2022;23(5):546-552. **($IF_{2021/2022}$ 3.094)**

2. HODNOCENÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI OČKOVÁNÍ OSOB S INFEKCÍ HIV CHŘIPKOVOU VAKCÍNOU PROTI PANDEMICKÉMU VIRU A/H1N109PDM

Očkování proti chřipce je všeobecně považováno za účinný a bezpečný způsob ochrany před touto respirační infekcí jak u běžné populace, tak u osob s infekcí HIV. Objevení se nového pandemického shiftu viru chřipky A v roce 2009 a následné vyvinutí vakcíny vyvolávalo obavy z její nedostatečné účinnosti a bezpečnosti. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli ověřit účinnost a bezpečnost této pandemické vakcíny u souboru osob s infekcí HIV.

Materiál a metodika

Účast v této nezaslepené prospektivní studii byla nabízena všem osobám s infekcí HIV starším 18 let přicházejících na pravidelnou ambulantní kontrolu na naše pracoviště v období od 1.10.2009 (tj. ode dne, kdy začala být pandemická vakcína v ČR k dispozici pro užití v klinické praxi) až do 31.1.2010.

Všem zařazeným osobám byla intramuskulárně podána jedna dávka inaktivované, splitové vakcíny proti chřipce A/H1N109pdm (Pandemrix®, GlaxoSmithKline, Belgie), obsahující 3,75 μg hemaglutininu připraveného z kmene A/California/7/2009 a adjuvans AS03 (squalen 10,69 mg, DL-α-tocopherol 11,86 mg a polysorbat 80 v dávce 4,86 mg).

Všem osobám byly odebrány dva vzorky krve, které byly následně použity pro stanovení protilátkové odpovědi. První vzorek byl odebrán v den 0, tj. bezprostředně před aplikací vakcíny, druhý vzorek za 28 ± 2 dny po vakcinaci.

Za protektivní byly považovány titry protilátek 1:40 a vyšší. Titry protilátek 1:10 a nižší byly považovány za negativní, neboť i po preparaci séra a odstranění nespecifických inhibitorů může zůstat nespecifická reziduální reaktibilita (EMA/CHMP 2006).

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 34 osob s infekcí HIV. Jednalo se o 33 mužů a jednu ženu. Průměrný věk zařazených osob dosahoval 43 let (rozmezí 27–71 let). Průměrná

vstupní hodnota CD4+ T lymfocytů byla 568/µl (rozmezí hodnot 90–1151/µl) a průměrná hodnota nadir CD4+ T lymfocytů byla 306/µl (rozmezí hodnot 6–673/µl). Dvacet šest osob (76,5 %) užívalo antiretrovirovou léčbu a 23 osob (88,5 %) mělo v době zahájení studie hodnotu HIV RNA <20 kopií/ml.

Při vyšetření hladiny protilátek ze druhého vzorku odebraného 4 týdny po očkování (rozpětí 27–34 dny) byl titr anti HA protilátek ≥1:40 naměřen u 24 osob, které tvořily 70,6 % celého souboru. Průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů byla u těchto osob 604/µl a průměrná hodnota nadir CD4+ T lymfocytů 318/µl. Míra odpovědi byla dosažena u 79,4 % osob (27 osob) a míra konverze dosáhla hodnoty 26,1. U deseti osob (29,4 %) nebyla naměřena hladina protilátek ≥1:40. Průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů byla u těchto osob 480/µl a průměrná hodnota nadir CD4+ T lymfocytů 276/µl. Obě tyto hodnoty byly nižší než u osob s protektivními titry protilátek, rozdíly nedosáhly statistické významnosti. Čtyři očkované osoby (11,2 %) nedosáhly měřitelných hladin protilátek ani v jednom ze dvou sledovaných vzorků. U této skupiny osob byla průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů 724/µl (rozmezí hodnot 342-1151/µl) a průměrná hodnota nadiru CD4+ T lymfocytů 309/µl (rozmezí hodnot 79-400/µl).

V regresním logistickém modelu byla při porovnání osob ne/dosahujících protektivních titrů protilátek zjištěna statisticky významná souvislost pouze s hodnotou HIV RNA (OR 0,06; p=0,022). Ostatní proměnné, jako doba od zjištění infekce HIV, věk a hodnota CD4+ T lymfocytů nevykazovaly statistickou významnost.

U žádného z očkovanců nebyly zaznamenány významnější nežádoucí reakce po očkování. Pouze 9 subjektů (26,5 %) popisovalo mírnou až středně intenzivní bolest v místě aplikace vakcíny. Maximální trvání obtíží byly dva dny.

Diskuze

V našem souboru dosáhlo vyšetřením séra odebrané čtyři týdny po očkování ochranných postvakcinačních titrů protilátek celkem 24 osob (70,6 %). Ve studiích používajících monovalentní pandemické vakcíny s 15 µg hemaglutininu bez přidaného adjuvans bylo dosahováno ochrany v rozmezí 60,8 % – 75,5 % (Launay O. et al., 2011, Tebas P. et al., 2010). Ve studiích, kde byla použita vakcína s adjuvans, (AS03 + 3,75 µg HA) se míra protekce pohybovala v ještě větším rozmezí, konkrétně 45,2 % –

92,2 % (Tremblay C. et al., 2011, Canestri A. et al., 2010). Ve studiích s použitím jiných typů vakcíny i adjuvans (MF59 + 7,5 μg HA) bylo dosaženo ochrany 78,0 % – 97,7 % (Fabbiani M. et al., 2011, Kajaste-Rudnitski A. et al., 2011).

Zjištěná míra dosažené ochrany dosahující 70,6 % v našem souboru přesahuje minimální míru ochrany požadovanou pro běžnou populaci. Ostatní hodnocené parametry, jako je konverzní faktor 26,1 nebo míra protilátkové odpovědi dosahující hodnoty 79,4 % také dosahují hodnot požadovaných dle pravidel EMEA/CHMP (EMEA/CHMP 2006).

Důvody vysvětlující skutečnost, proč 10 osob (29,4 %) ze sledovaného souboru nevytvořilo dostatečně vysoké titry ochranných protilátek i přes relativně vysoké hodnoty CD4+ T lymfocytů, nejsou jasné. Dostatečně vysoká hodnota CD4+ T lymfocytů je obecně považována za důležitý faktor ovlivňující adekvátní postvakcinační tvorbu protilátek. Na druhou stranu v některých studiích používajících pandemický kmen vakcíny nebyla prediktivní hodnota CD4+ T lymfocytů potvrzena (Launay O. et al., 2011, Tremblay C. et al., 2011, Crum-Cianflone N. et al., 2011).

Možným vysvětlením pro nedostatečnou imunogenicitu u osob s počty CD4+ T lymfocytů v pásmu normálních hodnot může být imunitní dysregulace ovlivňující funkčnost T i B lymfocytů, imunitní aktivace nebo imunosenescence (Molina-Pinelo S. et al., 2009). V publikaci z roku 2011 byla popsána korelace produkce protektivních protilátek a vzestupu hladiny IL-21 a IL-21-R u exprimujících B lymfocytů (Pallikkuth S. et al., 2011). V době realizace našeho projektu nebyla podobná data k dispozici, a proto ani jeden z těchto markerů nebyl jeho součástí.

Podobně jako v dalších studiích i v našem sledovaném souboru nebyl potvrzen prediktivní vliv věku, kompletní virové suprese HIV nebo použití antiretrovirové terapie na kvalitu protilátkové odpovědi (Launay O. et al., 2011, Tremblay C. et al., 2011, Crum-Cianflone N. et al., 2011, Yanigasawa N. et al., 2011).

Podání jedné dávky inaktivované pandemické chřipkové vakcíny obsahující adjuvans u osob s infekcí HIV splnilo podmínky stanované EMA/CHMP pro zdravou dospělou populaci, tj. dosažení protektivních hladin titrů protilátek nebo jejich dostatečnému vzestupu v čase. Výsledky našeho sledování potvrdily dostatečnou účinnost a bezpečnost sledované vakcíny a tím vyvrátily obavy z použití vakcín proti novým pandemickým shiftům virů chřipky A.

3. HODNOCENÍ ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI OČKOVÁNÍ OSOB S INFEKCÍ HIV PROTI KLÍŠŤOVÉMU ZÁNĚTU MOZKOVÝCH BLAN VE ZRYCHLENÉM SCHÉMATU

Česká republika se nachází uprostřed endemické oblasti výskytu viru klíšťového zánětu mozkových blan (KME) a incidence této závažné neuroinfekce u nás patří k jedné z nejvyšších v Evropě (Beaute J. et al., 2018). O imunogenicitě a bezpečnosti tohoto očkování osob s infekcí HIV je známo jen málo a veškerá dostupná data se vztahují výhradně na standardní očkovací schéma (BHIVA 2015, Crum-Cianflone NF., Sullivan E., 2017, Panasiuk B. et al., 2003, Wolf HM. et al., 1992). Proto jsme se rozhodli zkoumat imunogenicitu a bezpečnost očkování proti KME u osob s infekcí HIV při použití zrychleného schématu. Hlavním cílem naší studie bylo zjistit, zda je zrychlené schéma použitelné v každodenní klinické praxi, tedy jestli zajišťuje vysokou míru imunogenicity, dlouhodobé trvání ochrany a má příznivý bezpečnostní profil.

Materiál a metodika

Studie byla realizována jako nezaslepená a prospektivní. Kritériem pro zařazení do studie bylo pacientovo přání být očkován proti klíšťové meningoencefalitidě zrychleným schématem, infekce HIV na antiretrovirové terapii s HIV RNA méně 20 kopií/ml, hodnota CD4+ T lymfocytů >400/µl minimálně po dobu 3 měsíců před zařazením do studie. Věk zařazených osob byl 18–50 let. Žádná ze zařazených osob nebyla v minulosti očkována proti klíšťové meningoencefalitidě ani toto onemocnění neprodělala, což bylo ověřeno negativitou specifických protilátek IgG.

K očkování byla použita inaktivovaná vakcína proti klíšťové meningoencefalitidě Encepur Adult obsahující 1,5 µg kmene K23 (GSK Vaccines GmbH, Marburg, Německo). Tato vakcína používá stejný kmen K23, jehož antigen byl použit v námi používaném diagnostickém testu pro měření hladiny protilátek.

Všechny zařazené osoby byly očkovány v tzv. zrychleném schématu dle výrobce: 1. dávka v den 0, 2. dávka v den 7 a 3. dávka v den 21. Ve dni 365 byla dle schématu podána booster dávka vakcíny (SPC Encepur).

Specifické protilátky IgG byly měřeny jako ukazatel imunogenicity (Garner-Spitzer E. et al., 2013). V séru studovaných osob byla měřena hladina specifických protilátek IgG

pomocí komerčního ELISA testu na bázi kmene K23 (Mast Diagnostica, Reinfeld, Německo). Hladina protilátek IgG byla vyjádřena v tzv. Vídeňských jednotkách (VIEU). Za protektivní byly brány hodnoty >126 VIEU/ml (Holzmann H. et al., 1996, Baldovin T. et al., 2012). Hladiny specifických protilátek byly vyšetřeny na začátku studie, sedm dní po podání 3. dávky (den 28), v den 60 a 180. Vstupně byly jako negativní hodnoceny koncentrace protilátek <50 VIEU/ml. Naopak koncentrace specifických protilátek >126 VIEU/ml byly považovány za ochranné a osoby s těmito hodnotami považovány za respondéry. Osoby dosahující hladin ≤126 VIEU/ml byly naopak považovány za non-responéry.

Výsledky

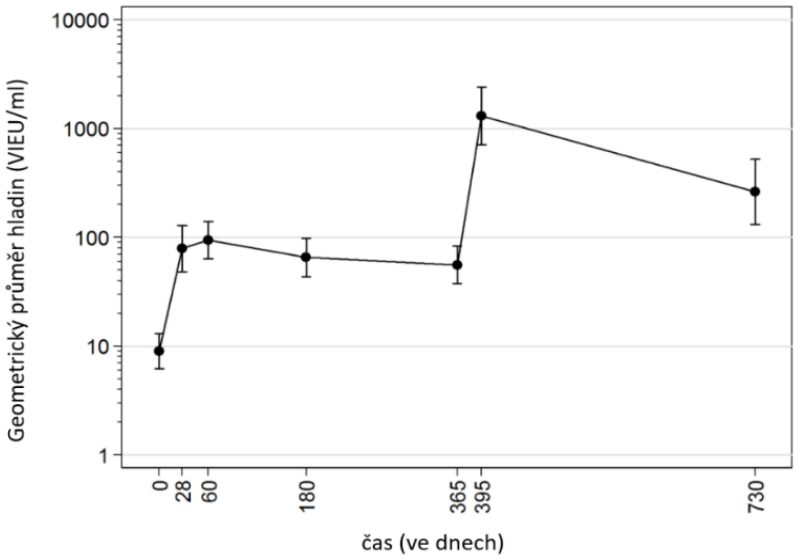
Do studie bylo zařazeno celkem 28 osob, z toho 25 mužů (89,3 %) a 3 ženy (10,7 %). Průměrný věk byl 36,4 roků (rozmezí 25–46 let). Průměrná doba od stanovení diagnózy HIV bylo 5,7±3,6 roku. Průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů na počátku studie byla 844/µl (rozmezí 438–1741/µl), průměrná hodnota nadir CD4+ T lymfocytů byla 434/µl (rozmezí 19–1218/µl). Průměrná hodnota CD8+ T lymfocytů byla na počátku studie 1128/µl (rozmezí 479–2348/µl) a CD4/CD8 poměr byl 0,82±0,32. Průměrná doba od nadir CD4+ T lymfocytů byla 4,5±3,4 roku. Průměrná doba od zahájení antiretrovirové léčby byla 4,1±3,5 roku. Průměrná doba od dosažení HIV RNA <20 kopií/ml do vakcinace byla 2,0 roku (rozmezí 0,15–7,3 roku). V době zahájení studie měly všechny osoby negativní hladinu specifických protilátek IgG proti KME. Ve dni 28 byla protektivní hladina protilátek zjištěna u 10 osob (35,7 %). Rozmezí koncentrace protilátek u 10 respondérů bylo 135,5–1472 VIEU/ml a u 18 non-respondérů 3,7–101,6 VIEU/ml. Ve dni 60 byla zjištěna protektivní hladina protilátek u 39,2 % osob, ve dni 180 u 25,0 % a ve dni 365, kdy byla podána booster dávka vakcíny, byl poměr osob s dostatečnou hladinou protilátek 21,4 %. Ve dni 395, tedy jeden měsíc po podání booster dávky byla ochranná koncentrace specifických protilátek IgG zjištěna kromě jedné u všech osob (96,4 %). Ke dni 730 podíl chráněných osob klesl na 71,4 %. Tato změna byla statisticky významná (p=0,008). Průměrná koncentrace protilátek kalkulované pro všechny zařazené osoby byla 78,7 VIEU/ml (95% CI: 48,3–128,1) ke dni 28, ke dni 60 byla 94,0 VIEU/ml (95% CI: 63,4–139,4), ke dni 180 byla 65,5 VIEU/ml (95% CI: 43,5–98,7) a 55,8 VIEU/ml (95% CI: 37,6–82,9) ke dni

365. Poslední hodnota GMC byla významně nižší než hodnota ke dni 60 (p=0,048). Ke dni 395, vlivem podání boosteru, významně stoupla (p<0,001) na hodnotu 1303,9 VIEU/ml (95% CI: 709,7–23,95,5). Následně, ke dni 730 GMC opět poklesla na hodnotu 263,1 VIEU/ml (95% CI: 131,9–525,1), což je signifikantní pokles oproti dnu 395 (p=0,016) a procento účinně chráněných osob pokleslo na 71,4 % (p=0,008). Podrobněji viz Graf 1

Porovnáváním respondérů a non-respondérů nebyly zjištěny žádné rozdíly v souvislosti s počtem CD4+ T lymfocytů, CD8+ T lymfocytů nebo CD4/CD8 poměrem.

U jedenácti osob (39,3 %) se objevila mírná bolestivost v místě aplikace vakcíny, která trvala méně než 48 hodin po aplikaci jedné nebo více dávek vakcíny. U dvou z nich (7,1 %) se navíc objevilo lokální zarudnutí. Tento erytém zmizel za dobu kratší než 48 hodin po podání vakcíny.

Graf 1 Průměrné geometické koncentrace protilátek v čase (GMC)



Diskuze

Procento časné séroprotekce ve výši 35,7 % dosažené čtyři týdny po zahájení vakcinace v našem souboru je velmi nízké. Ve studiích, které se zaměřovaly na imunogenicitu očkování proti KME v běžné populaci za použití zrychleného schématu, dosahovala časná séroprotekce rozmezí 95–100 % (Zent O., Jilg W. et al., 2003, Zent O., Banzhoff A. et al., 2003, Galgani I. et al., 2017). Standardně používanou metodologii ELISA nepovažujeme za důvod vysvětlení nízkého procenta séroprotekce. V dostupné literatuře jsme nenalezli publikaci zaměřenou na hodnocení imunogenicity zrychleného schématu očkování proti KME u osob se změněnou imunitní odpovědí. Dosud byly publikovány pouze práce, kde bylo u takovýchto jedinců použito konvenční očkovací schéma.

Existují jen dvě studie, které byly zaměřeny na hodnocení imunogenicity očkování proti KME u osob s infekcí HIV. Panasiuk a kol. očkovali 29 osob s HIV za použití speciálního schématu (0, 1, 2, 9 měsíců). Jeden měsíc po dokončení očkovacího schématu byla míra séroprotekce 44,8 % (Panasiuk B. et al., 2003). V dalším výzkumném souboru 16 britských hemofiliků, z nichž 4 měli asymptomatickou infekci HIV a ostatní byly HIV negativní osoby, bylo použito standardní trojdávkové očkovací schéma. Zatímco HIV negativní osoby dosáhly průměrných recipročních titrů ve výši 193, u všech čtyřech osob s infekcí HIV očkování selhalo, neboť dosáhly průměrných recipročních titrů ve výši pouhých 13 (Wolf HM. et al., 1992).

V naší studii nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi vstupní hodnotou CD4+ T lymfocytů mezi respondéry a non-respondéry. Polští autoři pozorovali, že u osob s hodnotami CD4+ T lymfocyty >500/µl byla dosažena séroprotekce u 55 % osob, zatímco u osob s hodnotami <500/µl to bylo jen 44,8 %. Tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti (Panasiuk B. et al., 2003). Podobně i v britské studii všichni čtyři hemofilici s infekcí HIV měli normální hodnoty CD4+ T lymfocytů ($1,47 \pm 0,51.10^9$ buněk/l), ale žádný z nich po očkování nedosáhl protektivních hladin specifických protilátek (Wolf HM. et al., 1992).

Důvodem pro horší protilátkovou odpověď u osob s infekcí HIV může být fenomén předčasného stárnutí a imunosenescence, který je sice více vyjádřen u neléčených osob s infekcí HIV, ale určitou měrou je patrný i u osob efektivně léčených antiretrovirotiky (Deeks SG., 2011). Důležitou roli zde nepochybně hrají abnormity

nejrůznějších cytokinů, které způsobují dysregulaci buněčné imunity. Ve studiích zaměřených na selhání očkování proti KME u HIV negativních jedinců byly zjištěny významné rozdíly v případě několika cytokinů: u respondérů byly zjištěny vyšší hladiny IL-2 a IFN-γ, zatímco u non-respondérů vyšší hladiny IL-10 a hladiny IL-2 a IFN-γ byly naopak nižší (Garner-Spitzer E. et al., 2013, Aberle JH. et al., 2013, Litjens NH. et al., 2008).

Jak ukazují výsledky naší studie, očkování proti KME zrychleným schématem u většiny osob s infekcí HIV nezaručuje vznik časné ochrany, ani pokud jsou na léčbě a mají vysoké hodnoty CD4+ T lymfocytů a dosahují kompletní virové suprese. Z tohoto důvodu, dle našeho názoru, by tento způsob vakcinace neměl být doporučován v klinické praxi jako standardní a plnohodnotný.

4. HODNOCENÍ PROOČKOVANOSTI U NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝCH OSOB S INFEKCÍ HIV

Data o proočkovanosti v běžné populaci v rámci České republiky jsou nedostatečná, ale podobná data u osob s infekcí HIV zcela chybí (Dlhý J. et al., 2009, Dáňová J. et al., 2017). Z tohoto důvodu jsme vytvořili studii s cílem zjistit proočkovanost v populaci osob s nově diagnostikovanou infekcí HIV žijících v České republice. Vybrali jsme pět vakcinací preventabilních infekčních onemocnění (tetanus, influenza, klíšťová meningoencefalitida, virová hepatitida A, virová hepatitida B), která se významně liší nejen svou epidemiologií, ale rovněž vakcinačními strategiemi.

Materiál a metodika

Do této průřezové studie byly zařazeny všechny osoby starší 18 let, které byly nově odhaleny jako HIV infikované a zahájily dispenzarizaci v HIV centru FNB v průběhu dvou let od 1.1.2014 do 31.12.2015. Potřebná data byla od pacientů získána během první pravidelné klinické návštěvy. K tomuto účelu sestavený dotazník obsahoval otázky zaměřené na dosažené vzdělání, vakcinační historii včetně konkrétního typu vakcíny, počet aplikovaných dávek a načasování jejich aplikování. Veškeré údaje o očkování, které byly získány od pacientů, byly s výjimkou chřipky následně ověřovány laboratorním vyšetřením specifických protilátek.

Krevní vzorky byly vyšetřovány na přítomnosti specifických protilátek IgG proti tetanu metodou ELISA (R-Biopharm, Darmstadt, Německo). U klíšťové meningoencefalitidy byly protilátky rovněž měřeny metodou ELISA (Mast Diagnostica, Reinfeld, Německo), pro virové hepatitidy byla použita CMIA metoda (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Výsledky byly interpretovány vždy v souladu s instrukcemi výrobce.

Výsledky

Ve sledovaném období od 1.1.2014 do 31.12.2015 se nově zapojilo do péče HIV centra Fakultní nemocnice Bulovka celkem 307 osob. Do výzkumného souboru bylo zařazeno 269 z nich (87,6 %). Průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů v tomto souboru dosahovala 556,2/µl (±316,6, minimální/maximální rozmezí 6-1700/µl). V době stanovení diagnózy mělo 149 osob (55,4 %) hodnotu CD4+ T lymfocytů vyšší než 500/µl. Šedesát osm osob

(25,3 %) mělo v době odhalení hodnotu CD4+ nižší než 350/µl a byli označeni jako tzv. pozdně odhalení (*late-presenters*). Třicet osm osob (14,1 %) mělo hodnotu CD4+ T lymfocytů nižší než 200/µl.

Anamnestický údaj o proběhlém očkování proti tetanu byl zjištěn celkem u 262 osob (97,4 %). U všech z nich byla zjištěna protektivní hladina specifických protilátek IgG v rozmezí 0,11–6,8 IU/ml.

Pozitivní údaj o očkování proti chřipce byl zjištěn u 18 osob (6,7 %), všichni byli muži. Naproti tomu 251 osob (93,3 %) nebylo v minulosti očkováno proti chřipce. Dvě osoby (11,1 % ze všech očkovaných) byly očkovány dvakrát a čtyři osoby (22,2 % ze všech očkovaných) byly očkovány více než dvakrát.

Údaj o očkování proti KME byl zjištěn u 18 osob (6,7 %), všichni byli muži. Osob neočkovaných v minulosti proti KME bylo celkem 251 (93,3 %). U všech 18 vakcinovaných byl zjištěn i protektivní titr specifických protilátek IgG.

Pozitivní očkovací historie VHA byla zjištěna u 78 osob (29 %), zatímco zbývajících 191 osob (71 %) v minulosti očkováno nebylo. Při následném sérologickém vyšetření byla u všech 78 osob zjištěna protektivní hladina protilátek anti-HAV v rozmezí 16 – >1000 mIU/ml.

Pozitivní očkovací historie VHB byla zjištěna u 104 osob (38,7 %). Absenci očkování proti VHB v minulosti uvedlo 165 osob (61,3 %). Protektivní hladina specifických protilátek anti-HBs byla zjištěna u 85 osob (81,7 %) ze skupiny osob s pozitivní očkovací historií.

Diskuze

Osoby zařazené v našem výzkumném souboru tvořily 54,0 % ze všech osob s nově diagnostikovanou infekcí HIV v celé České republice v období 2014–2015.

Proočkovanost proti tetanu deklarovaná pacienty v našem souboru (97,4 %) odpovídá situaci v zemi s dlouhou očkovací tradicí povinného očkování (Mereckiene J. et al., 2014).

Zjištěná hodnota velice nízké proočkovanosti proti chřipce v našem souboru ve výši 6,7 % není překvapivá a je zcela v souladu s daty obecné populace. V České republice v sezónách 2013/2014 dosahovala proočkovanost proti chřipce 5,0 % a v sezóně

2014/2015 jen 4,9 % (Schmid P. et al., 2016, Böhmer MM. et al., 2012).

Zjištěná míra proočkovanosti proti klíšťové meningoencefalitidě ve výši 6,7 % v rámci našeho souboru je nízká v porovnání s běžnou populací. V nejrůznějších studiích v rámci České republiky byly zjištěny hodnoty pohybující se mezi 15 % v dospělé populaci a 22 % u dětí školního věku (Prymula R., Prymulová K., 2016). Ani v okolních státech není situace zcela jednoznačná. Například v Rakousku se proočkovanost pohybuje okolo 85 %, ve Slovinsku 12 %, v Polsku je pak pouhých 0,8 % (Askling HH. et al., 2015, Kříž B. et al., 2015, Garcia-Monco JC. et al., 1989).

Proočkovanost proti virové hepatitidě A (29,0 %) a virové hepatitidě B (38,7 %) zjištěná v našem souboru je relativně nízká v porovnání se soubory osob s infekcí HIV v jiných zemích. Např. ve Francii byla proočkovanost 61,9 %, v Brazílii dosáhla 57,4 %, resp. 76,9 % (Sun HY. et al., 2009, Gueler A. et al., 2017, Maďar R., 2013).

V rámci našeho souboru byly zjištěny významné rozdíly v proočkovanosti proti jednotlivým infekcím. Nejvyšší hodnoty byly nepřekvapivě zjištěny u tetanu a virové hepatitidy B ve skupině osob mladších 26 let. Proočkovanost u dalších infekcí je velice nízká, obzvláště u chřipky a klíšťové meningoencefalitidy.

Jednoznačně pozitivní vliv byl patrný v souvislosti s vyšším vzděláním, i když ani u osob s vyšším vzděláním nelze proočkovanost proti nepovinným infekcím označit za uspokojivou.

5. ZMAPOVÁNÍ NÁRODNÍ STRATEGIE OČKOVÁNÍ OSOB S INFEKCÍ HIV PROTI COVID-19 VE VYBRANÝCH ZEMÍCH STŘEDNÍ A VÝCHODNÍ EVROPY

Úvod

Příchod pandemie nové nemoci COVID-19 znamenal mimořádnou výzvu pro zdravotní systémy zemí celého světa. Zvláště pak v péči o osoby z rizikových skupin včetně osob s infekcí HIV. S uvedením vakcín proti COVID-19 do klinické praxe bylo nutné stanovit, zda očkovací praxe má být u osob s infekcí HIV shodná s ostatní populací.

The Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group (ECEE) byla založena v roce 2016 skupinou odborníků působících v oblasti HIV. Hlavním cílem této expertní skupiny bylo posuzování a sjednocování diagnostických a léčebných postupů infekce HIV v zemích střední a východní Evropy. ECEE sdružuje experty ze 24 zemí, kteří se na ustavující konferenci ve Varšavě v roce 2016 přihlásili ke členství v této organizaci. Mezi členské státy patří Albánie, Arménie, Bělorusko, Bosna a Hercegovina, Bulharsko, Černá Hora, Česká republika, Estonsko, Gruzie, Chorvatsko, Kosovo, Litva, Maďarsko, Makedonie, Moldávie, Polsko, Rumunsko, Rusko, Řecko, Slovensko, Slovinsko, Srbsko, Turecko a Ukrajina. Jednotlivé země jsou reprezentovány experty z řad klinických pracovníků nebo odborníků na veřejné zdraví.

Materiál a metodika

V rámci ECEE jsme se v průběhu března 2021 rozhodli prověřit aktuální stav implementace vakcinace proti COVID-19 u osob s infekcí HIV v zúčastněných zemích. Pro sběr dat jsme vytvořili on-line dotazník čítající 20 otázek. Zamýšlenými respondenty byli zástupci všech členských zemí ECEE.

Výsledky

Do výzkumu se zapojilo celkem 22 z 24 členských zemí (91,6 %): Dva členské státy, Makedonie a Kosovo se projektu nezúčastnily pro nedostatek lokálních dat. Všech 22 respondentů (100 %) zodpovědělo kompletně 20 otázek z dotazníku.

Vakcína Vaxzevria (Oxford/Astra-Zeneca) byla dostupná v 15 státech (75 %), Comirnaty (Pfizer/BioNTech) ve 13 státech (65 %), Anti-COVID-19

Moderna(Moderna/NIAID) v 11 zemích (55 %), Sputnik V (Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology) v pěti státech (25 %), Vero Cell (Sinofarm Life Sciences) ve třech (15 %), EpiVacCorona (Vector State Research Center) v jednom státě (5 %), a Covishield (Serum Institute of India) v jednom státě (5 %).

V době uzavření databáze studie celkem 21 zemí plánovalo nebo již zahájilo vakcinaci proti COVID-19. Všech 21 zemí identifikovalo určité skupiny ve zvýšeném riziku, ale jen 8 z 21 zemí (38 %) prioritizovalo osoby s infekcí HIV (Česká republika, Černá hora, Litva, Maďarsko, Rumunsko, Řecko, Slovensko, Slovinsko). Pouze tři země (14,2 %), konkrétně Česká republika, Řecko a Srbsko vytvořily doporučené postupy pro vakcinaci osob s infekcí HIV. Některé země prioritizovaly všechny osoby s infekcí HIV (např. Česká republika, Polsko), jiné pouze osoby s rozvinutou infekcí (např. Slovensko). Ve 13 z 21 zemí (62 %) byla vakcinace osob s infekcí HIV zahájena před 19. březnem 2021 v souladu s národními doporučeními, včetně prioritizovaných skupin na základě jiných rizikových faktorů než infekce HIV. V jednotlivých zemích se v době sběru dat proočkovanost osob s infekcí HIV významným způsobem lišila. Pohybovala se v rozmezí 1,1–23 % u jedné dávky a 1–4,1 % v případě dvou podaných dávek.

Diskuze

Zpráva European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) popisující vakcinační strategii proti COVID-19 pojednává o konkrétních prioritizovaných skupinách a upřednostňuje některé typy vakcín (ECDC 2021). V našem souboru jsme zjistili, že kromě mRNA a vektorových vakcín jsou v členských zemích ECEE hojně používány další vakcíny, které v zemích Evropské unie nejsou registrovány. Pouze tři země vytvořily pro osoby s infekcí HIV doporučené postupy specifikující pravidla pro očkování.

V průběhu pandemie COVID-19 jen 30 % HIV center v Evropě fungovalo zcela normálně. V ostatních centrech byla péče o osoby s infekcí HIV nějakým způsobem omezena nebo bylo normální fungování ohroženo. Klíčové je tedy zajistit, aby ošetřování rizikové skupiny osob s infekcí HIV i nadále zůstalo prioritou (Kowalska JD. et al., 2020, Jiang H. et al., 2020).

Rovněž v otázce zahájení samotného procesu vakcinace jsou mezi jednotlivými zeměmi patrné rozdíly. Arménie v důsledku ekonomických a politických důvodů nezahájila

očkování ani přípravy k němu směřující. Částečná proočkovanost (nejčastěji jednou dávkou) se také významně lišila v jednotlivých státech. V České republice dosahovala v době ukončení sběru dat 1,1 %, zatímco v Maďarsku již 23 %. Pro srovnání, v běžné populaci se ve stejné době částečná prevalence pohybovala v rozmezí od 4,7 % v Polsku po 15,6 % v Maďarsku. Úplná proočkovanost (dvě dávky) od 3,6 % v České republice po 4,8 % v Maďarsku (mzcr.cz, korona.gov.sk, koronavirus.gov.hu).

Zmapování vakcinačních strategií v jednotlivých zemích spolu s daty z klinických studií umožní vytvoření jednotného konsensu, který může vést k vytvoření Doporučeného postupu pro očkování proti COVID-19 u osob s infekcí HIV. Jeho součástí by měly být preferované vakcíny, schémata jejich aplikace, popř. prioritizace některých podskupin osob.

6. ZÁVĚR

V disertační práci jsou předkládána četná data vztahující se k problematice očkování osob s infekcí HIV. Hlavním cílem disertační práce bylo zodpovědět některé z otázek, které napadají HIV specialisty při snaze zvolit nejlepší vakcinační praxi při ošetřování jejich pacientů. Tyto otázky nebyly v minulosti detailně řešeny v žádném doporučených postupů.

Ve výzkumné části disertační práce jsou prezentovány výsledky čtyř výzkumných projektů, které pomáhají zodpovědět některé z těchto otázek. Součástí disertační práce a praktickým výstupem celého studie je **Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1,** který byl 21.9.2021 schválen výborem předsednictva Společnost infekčního lékařství ČLS JEP.

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AIDS	Syndrom získané imunitní nedostatečnosti *(Acquired Immune Deficiency Syndrome)*
Anti-HBs	Protilátka proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B
BHIVA	Britská odborná společnost pro HIV *(British HIV Assosiation)*
CD	Systém klasifikace buněk dle povrchových molekul *(Cluster of differentiation)*
CMIA	Chemoluminiscenční immunoassay *(Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)*
COVID-19	Onemocnění způsobené SARS-CoV2 *(Coronavirus Infectious Disease)*
CYP	Skupina jaterních enzymů
ČR	Česká republika
DNA	Deoxyribonukleová kyselina *(Deoxyribonucleic acid)*
EACS	Evropská odborná společnost pro HIV *(European AIDS Clinical Society)*
ECDC	Evropské centrum pro kontrolu nemocí *(European Centre for Disease Prevention and Control)*
ECEE	*Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group*
ELISA	Enzymatická imunoassay *(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)*
GMC	Průměrná koncentrace protilátek *(Geometric mean concentration)*
gp	Glykoprotein
H1N1	Podtyp viru chřipky A
HIV	Virus lidské imunodeficience *(Human Immunodeficiency Virus)*
HLA	Hlavní histokompatibilitní komplex *(Human Leucocyte Antigen)*
IFN	Interferon
IgG	Protilátky třídy G
IL	Interleukin
IU	Mezinárodní jednotky *(International units)*
KME	Klíšťová meningoencefalitida
MHC	Hlavní histokompatibilitní komplex *(Major Histocompatibility Complex)*
µl	Mikrolitr
MSM	Muži mající sex s muži *(Men who have sex with men)*

PAMP	Části patogenních mikroorganismů obsahují rozeznatelné vzory (*Pathogen associated molecular patterns*).
RNA	Ribonukleová kyselina *(Ribonucleic acid)*
SPC	Souhrn informací o přípravku
TcR	Receptor na povrchu T-lymfocytu *(T-cell Receptor)*
VHA	Virová hepatitida A
VHB	Virová hepatitida B
VIEU	Vídeňské jednotky

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Aberle JH, Stiasny K, Kundi M, Heinz FX. Mechanistic insights into the impairment of memory B cells and antibody production in the elderly. Age. 2013;35(2):371-381.

Abzug MJ, Qin M, Levin MJ, Fenton T, Beeler JA, Bellini WJ et al; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 and P1061s Protocol Teams. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2012;206(4):512-522.

Andersen MH, Schrama D, Thor Straten P, Becker JC. Cytotoxic T cells. J Invest Dermatol. 2006;126(1):32-41.

Askling HH, Insulander M, Hergens MP, Leval A. Tick borne encephalitis (TBE)-vaccination coverage and analysis of variables associated with vaccination, Sweden. Vaccine. 2015;33(38):4962-4968.

Avelino-Silva VI, Miyaji KT, Hunt PW, Huang Y, Simoes M, Lima SB et al. CD4/CD8 Ratio and KT Ratio Predict Yellow Fever Vaccine Immunogenicity in HIV-Infected Patients. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(12):e0005219

Baldovin T, Mel R, Bertoncello C, Carpene G, Soppelsa F, Giliberti A. Persistence of immunity to tick-borne encephalitis after vaccination and natural infection. J Med Virol. 2012;84(8):1274-1278.

Beaute J, Spiteri G, Warns-Petit E, Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. Euro Surveill. 2018;23(45):1800201.

BHIVA 2015: BHIVA guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015 https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines

Blackwell CW. Knowledge of Vaccination Needs of HIV-Infected Men Who Have Sex with Men in a National Sample of "Gay Friendly" Health care Providers. Public Health Nurs. 2016;33(5):403-411.

Böhmer MM, Walter D, Falkenhorst G, Muters S, Krause G, Wichmann O. Barriers to pandemic influenza vaccination and uptake of seasonal influenza vaccine in the post-pandemic season in Germany. BMC Public Health. 2012;12:938.

Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ et al; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000-2010. J Infect Dis. 2016;214(6):862-872.

Canestri A, Krivine A, Assoumou L, Le Corre M, Rozenberg F, Marcelin A et al. Maraviroc does not affect humoral response to the pandemic influenza A-H1N1v 2009 adjuvanted vaccine in HIV-1-infected patients. AIDS. 2010;24:2887–2889.

Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. Curr Med Chem. 2003;10(17):1633-1642.

Dáňová J, Kocourková A, Čelko AM. Active surveillance study of adverse events following immunisation of children in the Czech Republic. BMC Public Health. 2017;17(1):167.

Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. Annu Rev Med. 2011;62:141-55.

Dlhý J, Štepánková H. Administrative control of vaccination coverage in the Czech Republic by December 31, 2009. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2011;60(2):55-63.

Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Sali M, Farina S, Sansonetti P, Tamburrini E et al. Immuneresponse to influenza A (H1N1)v monovalent MF59-adjuvanted vaccine in HIV-infected patients. Vaccine. 2011;29:2836–2839.

Galgani I, Bunge EM, Hendriks L, Schludermann C, Marano C, De Moerlooze L. Systematic literature review comparing rapid 3-dose administration of the GSK tick-borne encephalitis vaccine with other primary immunization schedules. Expert Rev Vaccines. 2017;16:919-932.

Garcia-Monco JC, Frey HM, Villar BF, Golightly MG, Benach JL. Lyme disease concurrent with human immunodeficiency virus infection. Am J Med. 1989;87(3):325-328.

Garner-Spitzer E, Wagner A, Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Heinz FX, Redlberger-Fritz M et al. Tick-borne encephalitis (TBE) and hepatitis B nonresponders feature different immunologic mechanisms in response to TBE and influenza vaccination with involvement of regulatory T and B cells and IL-10. J Immunol. 2013;191(5):2426-2436.

Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. AIDS. 2017;31(3):427-436.

Henkart PA, Williams MS, Zacharchuk CM, Sarin A. Do CTL kill target cells by inducing apoptosis? Semin Immunol. 1997;9(2):135-144.

Holzmann H, Kundi M, Stiasny K, Clement J, McKenna P, Kunz C. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. J Med Virol. 1996;48(1):102-107.

Jiang H, Zhou Y, Tang W. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. Lancet HIV. 2020;7(5):308-309.

Jilich D, Machala L, Rozsypal H, Aster V, Staňková M. Návrh doporučeného postupu očkování dospělých osob s infekcí HIV-1 v České republice. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2008;14(2):60-66.

Kajaste-Rudnitski A, Galli L, Nozza S, Tambussi G, Di Pietro A, Pellicciotta G et al. Induction of protective antibody response by MF59-adjuvanted 2009 pandemic A/H1N1v influenza vaccine in HIV-1-infected individuals. AIDS. 2011;25:177–183.

Kowalska JD, Skrzat-Klapaczynska A, Bursa D, Balayan T, Begovac J, Chkhartishvili N, et al. HIV care in times of the COVID-19 crisis - Where are we now in Central and Eastern Europe? Int J Infect Dis. 2020;96:311-314.

Kříž B, Hubálek Z, Marek M, Daniel M, Straková P, Betasová L. Results of the Screening of Tick-Borne Encephalitis Virus Antibodies in Human Sera from Eight Districts Collected Two Decades Apart. Vector Borne Zoonotic Dis. 2015;15(8):489-493.

Launay O, Desaint C, Durier C, Loulergue P, Duval X, Jacomet C et al. Safety and Immunogenicity of a Monovalent 2009 Influenza A/H1N1v Vaccine Adjuvanted With AS03A or Unadjuvanted in HIV-Infected Adults: A Randomized, Controlled Trial. J. Infect. Dis. 2011;204:124–134.

Litjens NH, Huisman M, Hijdra D, Lambrecht BM, Stittelaar KJ, Betjes MG. IL-2 producing memory CD4+ T lymphocytes are closely associated with the generation of IgG-secreting plasma cells. J Immunol. 2008;181(5):3665-3673.

Maďar R. Anti-vaccination activities in the Czech Republic in relation to the integrity of the vaccination schedules. Vaccinology. 2013;7(3):122-129.

Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lopalco P, Noori T, Weber J, et al. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). Euro Surveill. 2014;19(16):20780.

Molina-Pinelo S, Vallejo A, Diaz L, Soriano-Sarabia N, Ferrando-Martinez S, Resino S et al. Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation. J Antimicrob Chemother. 2009;64:579–588.

Nagata S. Fas-mediated apoptosis. Adv Exp Med Biol. 1996;406:119-24.

Pallikkuth S, Pilakka Kanthikeel S, Silva S, Fischl M, Pahwa R, Pahwa S, Innate immune defects correlate with failure of antibody responses to H1N1/09 vaccine in HIV-infected patients. J. Immunol. 2011;186:6173–6181.

Panasiuk B, Prokopowicz D, Panasiuk A. Immunological response in HIV-positive patients vaccinated against tick-borne encephalitis. Infection. 2003;31(1):45-46.

Prymula R, Prymulová K. How can we improve compliance with vaccination in Europe? Future Microbiol. 2016;10(9):1397-1400.

Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. HIV Med. 2016;17(4):305-310.

Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker ML. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior - A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 - 2016. PLoS One. 2017;12(1):e0170550.

Sun HY, Kung HC, Ho YC, Chien YF, Chen MY, Sheng WH et al. Seroprevalence of hepatitis A virus infection in persons with HIV infection in Taiwan: implications for hepatitis A vaccination. Int J Infect Dis. 2009;13(2):e199-e205.

Tebas P, Frank I, Lewis M, Toma E, Sylla M, Cyr L et al. Poor immunogenicity of the H1N1 2009 vaccine in well controlled HIV-infected individuals. AIDS. 2010;24:2187–2192.

Tremblay C, Rouleau D, Fortin C, Toma E, Sylla M, Cyr L et al. Immunogenicity and tolerability of an inactivated and adjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine, in HIV-1-infected patients. Vaccine. 2011;29:1359–1363.

Wolf HM, Pum M, Jáger R, István L, Mannhalter JW, Eibl MM. Cellular and humoral immune responses in haemophiliacs after vaccination against tick-borne encephalitis. Br J Haematol. 1992;82(2):374-383.

Yanagisawa N, Maeda K, Ajisawa A, Imamura A, Suganuma A, Ando M et al. Reduced immune response to influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in HIV-infected Japanese subjects. Vaccine. 2011;29:5694–5698.

Zent O, Banzhoff A, Hilbert AK, Meriste S, Sluzewski W, Wittermann Ch. Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer. Vaccine. 2003;21(25-26):3584-3592.

Zent O, Jilg W, Plentz A, Schwarz TF, Frühwein N, Kuhr HB et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. Vaccine. 2003;21(32):4655-4660.