

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Preventivní medicína a epidemiologie



UNIVERZITA KARLOVA

1. lékařská fakulta

MUDr. David Jilich

Očkování osob s infekcí HIV

Vaccination in HIV infected persons

Disertační práce

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

Praha, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 14.1.2023

DAVID JILICH

Identifikační záznam:

JILICH, David. *Očkování osob s infekcí HIV. (Vaccination in HIV infected persons)*. Praha, 2023. 134 s., 1 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika infekčních nemocí. Školitel Machala, Ladislav.

OBSAH

1	Úvod	6
2	Přehled současných znalostí o infekci HIV	7
2.1	Etiologie a epidemiologie infekce HIV	7
2.2	Imunopatogeneze	8
2.3	Klinický obraz	20
2.4	Diagnostika	23
2.5	Terapie	25
3	Základní charakteristika vybraných infekčních onemocnění	30
3.1	Tetanus	30
3.1.1	Tetanus u osob s HIV	30
3.2	Chřipka	31
3.2.1	Chřipka u osob s HIV	31
3.3	Klíšťová meningoencefalitida	32
3.3.1	Klíšťová meningoencefalitida u osob s HIV	32
3.4	Virová hepatitida typu A	33
3.4.1	Virová hepatitida typu A u osob s HIV	33
3.5	Virová hepatitida typu B	34
3.5.1	Virová hepatitida typu B u osob s HIV	34
3.6	COVID-19	34
3.6.1	COVID-19 u osob s HIV	35
4	Očkování osob s infekcí HIV	37
4.1	Historie očkování	37
4.2	Základy vakcinologie	37
4.3	Specifika očkování osob s infekcí HIV	39
4.4	Doporučené postupy pro očkování osob s infekcí HIV	42
4.5	Očkování proti tetanu	43

4.5.1	Očkování proti tetanu u osob s HIV	43
4.6	Očkování proti chřipce	44
4.6.1	Očkování proti chřipce u osob s HIV	45
4.7	Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě	46
4.7.1	Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě u osob s HIV	47
4.8	Očkování proti virové hepatitidě A	47
4.8.1	Očkování proti virové hepatitidě A u osob s HIV	48
4.9	Očkování proti virové hepatitidě B.....	49
4.9.1	Očkování proti virové hepatitidě B u osob s HIV	50
4.10	Očkování proti COVID-19	51
4.10.1	Očkování proti COVID-19 u osob s HIV	51
5	Experimentální část	53
5.1	Úvod a cíle disertační práce	53
5.2	Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N109pdm.....	55
5.3	Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu	61
5.4	Hodnocení proočkovánosti u nově diagnostikovaných osob s infekcí HIV	70
5.5	Zmapování národní strategie očkování osob s infekcí HIV proti COVID-19 ve vybraných zemích střední a východní Evropy	81
6	Závěr	90
7	Souhrn.....	92
	Summary.....	93
8	Příloha.....	94
9	Seznam použitých zkratk	103
10	Seznam použité literatury	107
11	Recentní publikace v časopisech s IF	133

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.

Jedná se o patogeneticky velmi složité onemocnění. Klíčovým problémem infikovaného jedince je porucha buněčné imunity, která snižuje schopnost organismu bránit se infekcím. Mimo infekční rizika je lidský organismus infikovaný HIV zvýšenou měrou ohrožen onkologickými onemocněními. Infekce a onkologická onemocnění patří i v době vysoce účinné terapie mezi nejzávažnější příčiny morbidity a mortality HIV infikovaných osob (Buchacz K. et al., 2016).

2 PŘEHLED SOUČASNÝCH ZNALOSTÍ O INFEKCI HIV

2.1 Etiologie a epidemiologie infekce HIV

Historie HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) pro lidstvo začala v roce 1981. V té době se v USA začaly častěji objevovat případy pneumonie vyvolané *Pneumocystis jirovecii* a Kaposiho sarkomu, nádoru z krevních cév. Výskyt těchto onemocnění byl do té doby zřídka a omezoval se jen na predisponované osoby. Bylo zjištěno, že všechny nově se objevující případy se vyskytují v kombinaci s významnou poruchou buněčné imunity u mužů majících sex s muži. Toto nové onemocnění bylo nazváno AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) neboli syndrom získané imunitní nedostatečnosti. Postupem času se ukázalo, že mužské pohlaví a homosexuální orientace není podmínkou vzniku této poruchy. V roce 1983 byl objeven virový vyvolavatel AIDS, který byl nazván virem lidské imunodeficiency neboli HIV (Barré-Sinoussi F. et al., 1983, Gallo RC. et al., 1984). Za tento objev byla v roce 2008 udělena Lucu Montagnierovi a Francoise Barré-Sinoussi Nobelova cena.

V roce 1986 byl objeven příbuzný virus označený jako HIV-2 (Clavel F. et al., 1986). Virus objevený v roce 1983 je označován jako HIV-1.

Pojem AIDS, který měl být správně po odhalení vyvolavatele opuštěn, zůstává i nadále běžně používán. Nikoliv jako synonymum k infekci HIV, ale jako výraz označující pokročilou infekci HIV.

Svým významem a podílem na celosvětové pandemii zcela dominuje HIV-1. V současné době v České republice jsou všechny sledované osoby infikovány HIV-1, a proto se v rámci disertační práce zabývám výhradně tímto agens. Veškeré osoby podstupující diagnostiku HIV jsou automaticky testovány na HIV-1 i HIV-2. Infekce HIV-1 podobně jako infekce dalšími lentiviry probíhá jako chronické onemocnění s dlouhou asymptomatickou fází, která je velmi často důvodem pozdní diagnostiky.

Odhaduje se, že HIV je celosvětově infikováno více než 38 milionů osob. Ještě vyšší počet lidských životů přesahující 39 milionů si tato pandemie již vyžádala (UNAIDS 2019). Infekce HIV byla poprvé v České republice, respektive v tehdejší Československu, diagnostikována v roce 1985. Od té doby do konce října roku 2022 byla diagnostikována dalším 4323 osobám, z nichž 366 zemřelo. Průměrný počet nově

odhalených osob se v České republice v současnosti pohybuje mezi 20 a 25 měsíčně. Během prvních deseti měsíců roku 2022 to bylo celkem 249 osob, což představuje vzestup o 28 % oproti stejnému období roku 2021 (EPIDAT).

Mezi nakaženými dlouhodobě převládají muži tvořící přibližně 85 % z celkového počtu. Průměrný věk nově odhalených osob se pohybuje mezi 25–35 lety. V posledních několika letech tento věkový průměr mírně roste, podobně jako i v jiných evropských zemích (Gökengin D. et al., 2016).

Z regionů České republiky je nejvíce postižena Praha (1944 případů) a Středočeský kraj (400 případů), ale určitou měrou jsou zasaženy všechny ostatní oblasti. Naprostá většina infikovaných osob byla nakažena sexuální cestou (90,4 %). Toto platí celosvětově a Česká republika není výjimkou. Dlouhodobě jsou nejpostiženější skupinou na našem území muži mající sex s muži (MSM – *Men who have sex with men*).

2.2 Imunopatogeneze

Virová partikule HIV-1 měří 120–150 nm a má na svém povrchu až 72 glykoproteinových komplexů, které jsou integrovány do lipidové membrány. Každý jednotlivý komplex se skládá z externího glykoproteinu gp120 a transmembránového glykoproteinu gp41. Virová částice dále obsahuje matrixové proteiny p17 ukotvené zevnitř do lipoproteinové membrány. Uvnitř částice uložená kapsida složená z přibližně 200 jednotek proteinu p24 obsahuje dvojici HIV-1 RNA představující genom viru.

Nejdůležitější součástí genomu HIV-1 jsou 3 geny označované jako *gag*, *pol* a *env*. Všechny tyto geny mají na koncích tzv. LTR (*long-terminal repeats*), které nejsou zdrojem genetického přepisu. Začátek se označuje jako 5'LTR a konec jako 3'LTR. Gen *gag* označovaný také jako „*group antigen*“ slouží jako zdroj pro přepis matrix, gen *pol* označovaný jako „*polymerase*“ je zdrojem pro přepis enzymatické výbavy viru, tj. reverzní transkriptázy, HIV proteázy a integrázy. *Env* je zodpovědný za glykoproteinovou membránu. Genom HIV obsahuje 6 dalších genů, které byly dříve označovány jako akcesorní, neboť nejsou zcela nezbytné pro samotnou replikaci. V současnosti jsou tyto geny (*vif*, *vpr*, *vpr*, *tat*, *rev*, *nef*) označovány jako regulační.

Mezi cílové buňky pro HIV-1 v lidském organismu patří T lymfocyty, monocyty,

makrofágy, eozinofily, dendritické buňky a mikroglie. Do těchto buněk virus proniká a replikuje se. Všechny tyto buňky spojuje přítomnost znaku CD4 na buněčném povrchu. Je to dáno skutečností, že právě znak CD4 je nezbytný pro navázání HIV-1 (ale i HIV-2) na buněčný povrch (Gonda MA., 1988, Haseltine WA., 1988). Kromě vazby na znak CD4 je nezbytná vazba na chemokinový ko-receptor. Existují dva typy ko-receptorů: CCR5 a CXCR4. Podle preference k jednotlivým ko-receptorům se viry dělí na R5- a X4-tropní a v této souvislosti hovoříme o virovém tropismu. R5-tropní viry používají ko-receptor CCR5 a nalézáme je u buněk s monocytotropním původem. Jedná se především o monocyty a makrofágy. Naopak X4-tropní viry používají jako ko-receptor CXCR4. Tyto ko-receptory najdeme na površích T lymfocytů.

Celý proces virové replikace začíná navázáním virového gp120 na struktury CD4. Toto spojení vyústí ve změnu konformace gp120, která umožní interakci mezi V3 kličkou gp120 a odpovídajícím ko-receptorem. K fúzi membrán obou struktur může dojít pouze po navázání správného ko-receptoru. Glykoprotein gp41, jako součást obalového glykoproteinu, je zcela zásadní pro splynutí obou membrán, tedy virové a buněčné. Tyto změny vyústí ve vsunutí koncové NH₂ struktury gp41 do membrány cílové buňky.

Po splynutí obou membránových struktur dojde v cytoplasmě napadené buňky k obnažení virové kapsidy. Poté je za pomoci virového enzymu reverzní transkriptázy přepsána virová RNA do provirové DNA, která je pomocí dalšího virového enzymu, integrázy přenesena do buněčného jádra a integrována do lidského genomu (Nair V., 2002). Spojením integrázy a provirové DNA vznikne tzv. prointegrační komplex. Integráza na obou koncích DNA odstraní dinukleotidy a nahradí je novými, 3'hydroxylovými konci. Prointegrační komplex je následně transportován přes jadernou membránu do buněčného jádra, kde integráza zajišťuje nevratné napojení virové DNA na lidskou DNA. Následná replikace zajistí produkci dvou dceřiných molekul DNA a tím zároveň i stavebního materiálu umožňující vznik nových virových částic. Posledním v řadě virových enzymů je HIV proteáza, která z prekurzorových struktur jako je např. gp160 sestavuje novou virovou partikuli do správného formátu. Tyto následně dozrávají v nové virové partikule schopné napadání dalších buněk.

V časně fázi infekce dochází k masivní virové replikaci, která se projevuje vysokou koncentrací viru v krevní plazmě a v lymfatické tkáni. Replikace viru obvykle brzy vrcholí a poté klesá v důsledku reakce imunitního systému, především objevení se virově

specifických CD8+ T lymfocytů v oběhu (Koup RA. Et al., 1994, Schmitz JE. Et al., 1999). Stejně jako v případě mnoha jiných virových infekcí jsou tyto cytotoxické CD8+ T lymfocyty schopny ničit infikované hostitelské buňky a tím zmírnit rozsah replikace HIV, ale nejsou schopny infekci zcela eradikovat. Během několika měsíců od průniku infekce do organismu a při absenci antivirové léčby se vytvoří dlouhodobý, dočasně "ustálený stav" replikace HIV. Tato hladina bývá u daného jedince po mnoho let relativně stabilní, ale u jednotlivých osob se může značně lišit. Úroveň replikace HIV ve stabilizovaném stavu může určovat řada faktorů, mezi něž pravděpodobně patří především adaptivní imunita hostitele a replikační kapacita viru.

Zatímco většina replikace HIV probíhá v aktivovaných CD4+ T lymfocytech v lymfoidní tkáni, infikovány jsou i jiné buněčné populace, které mohou hrát důležitou roli v persistenci HIV. Klidové CD4+ T lymfocyty představují významnou nálož latentního HIV, který může být aktivován k dokončení replikačního cyklu po aktivaci hostitelské buňky. Infekce klidových buněk tak může vytvořit zásobárnu infikovaných buněk schopných udržet HIV po mnoho let. V průběhu infekce HIV se v populaci klidových paměťových CD4+ T lymfocytů může nacházet integrovaný provirus a četnost těchto buněk má tendenci zůstat po léta stabilní. I při podávání kombinované antiretrovirové terapie klesá jejich počet jen minimálně.

Mezi tzv. rezervoáry infekce patří ledviny, střevní mukóza a určité populace monocytů a tkáňových makrofágů, zejména v centrálním nervovém systému (Zhang H. et al., 1998, Brack-Werner R., 2001, Winston JA. et al., 2001). Relativní stabilita a dlouhý poločas rozpadu těchto buněk v kombinaci s nedostatečným průnikem antiretrovirotik do těchto kompartmentů je příčinou toho, že současné terapeutické možnosti nedokáží infekci HIV eradikovat (Chun TW. et al., 1997, Strain MC. et al., 2003). Ani intenzivní a dlouhodobé podávání antiretrovirotik, ani strategie určené k aktivaci exprese viru v těchto rezervoárech pomocí aktivace CD4+ T lymfocytů prostřednictvím T buněčného receptoru (TcR) nebo pomocí IL-2 nedokázaly virus u infikovaných osob vymýtit. Ačkoliv četnost výskytu viru v klidových paměťových buňkách se díky těmto lékům mírně snížila (Kulkosky J. et al., 2002, Stellbrink HJ. et al., 2002).

Dříve nebo později dochází k depleci počtu cirkulujících CD4+ T lymfocytů téměř ve všech případech neléčené infekce HIV. Proto se počet cirkulujících CD4+ T lymfocytů se v klinické praxi velmi často používá jako měřítko „imunitní kompetence“, které

poskytuje predikci bezprostředního rizika rozvoje oportunních infekcí a dalších onemocnění. V časně fázi infekce jsou paměťové CD4⁺ T lymfocyty selektivně vyřazovány z oběhu. S postupujícím onemocněním dochází ke ztrátě CD4⁺ T lymfocytů naivního i paměťového fenotypu. U pokročilého onemocnění dochází k vyčerpání všech populací CD4⁺ T lymfocytů z oběhu i z lymfatické tkáně (Roederer M. et al., 1995).

Funkční abnormality CD4⁺ T lymfocytů jsou rovněž charakteristické pro progresivní infekci HIV. Byla popsána postupná ztráta imunitní reakce na antigeny, následně na aloantigeny a poté i na mitogeny. Snížená exprese IL-2 je snadno prokazatelná v buňkách jedinců infikovaných HIV a může souviset s poruchami proliferace. Naproti tomu exprese IFN- γ těmito buňkami je často neporušená, což naznačuje, že nedostatečná reaktivita není důsledkem deplece antigen-reaktivních buněk, ale spíše selektivní poruchou schopnosti těchto buněk reagovat po zapojení TcR (Clerici M. et al., 1989, Sieg SF. et al., 2001). Ukazuje se, že funkce CD4⁺ T lymfocytů, které specificky rozpoznávají antigeny samotného HIV, je selektivně narušena již na počátku infekce HIV.

Vzhledem k tomu, že klíčovou úlohou CD4⁺ T lymfocytů je korigovat imunitní reakce prostřednictvím produkce imunomodulačních cytokinů, představuje ztráta těchto buněk a selhání správné funkce zbývajících buněk závažné narušení imunitních schopností. Ukazuje se, že specifické odpovědi CD4⁺ T lymfocytů na antigeny HIV jsou během časně infekce HIV selektivně a dlouhodobě oslabeny.

Na rozdíl od CD4⁺ má počet CD8⁺ T lymfocytů na počátku infekce tendenci se zvyšovat, což odráží expanzi paměťových CD8⁺ T lymfocytů, zejména HIV-reaktivních buněk. Expanze CD8⁺ T lymfocytů přetrvává až do pokročilých stadií infekce HIV, kdy má počet všech T lymfocytů tendenci klesat. Na rozdíl od expanze paměťových CD8⁺ T lymfocytů má podíl naivních CD8⁺T lymfocytů na počátku infekce tendenci klesat, ale absolutní počet těchto buněk neklesá, dokud onemocnění nepokročí (Roederer M. et al., 1995).

Podobně jako v případě buněčné imunity je i humorální imunitní systém u infekce HIV charakterizován paradoxní hyperaktivací a hyporesponzivitou. Hyperaktivace se projevuje dramatickou polyklonální hyperglobulinémií, z níž pouze část je namířena proti antigenům HIV, plasmocytózou kostní dřeně a zvýšenou expresí aktivačních molekul na cirkulujících B lymfocytech (Martinez-Maza O. et al., 1987, Moir S. et al., 2001). Hyperreaktivita B lymfocytů může přispívat ke zvýšenému riziku vzniku B-buněčných lymfomů. U osob infikovaných HIV byly zjištěny zvýšené plazmatické hladiny

endogenního stimulátoru B lymfocytů, což může přispívat k aktivaci B lymfocytů. Snížená reaktivita B lymfocytů na antigenní stimulaci se projevuje sníženou ochrannou protilátkovou odpovědí po imunizaci proteinovými nebo polysacharidovými vakcínami (Valdez H. et al., 2000).

Dalším typem buněk, které hrají důležitou roli v imunopatogenezi HIV jsou tkáňové makrofágy. Ty jsou důležitým rezervoárem HIV sloužící nejen pro replikaci viru, ale také jako zdroj mediátorů jako jsou prozánětlivé cytokiny: TNF- α , IL-1, IL-6 a IL-10 a chemotaktické chemokiny.

Naproti tomu se dendritické buňky podílejí na účinné prezentaci antigenů T a B lymfocytům v lymfatických uzlinách a mohou být jedněmi z prvních buněk, které se setkávají s HIV na slizničním povrchu a mají schopnost přenášet HIV do lymfatické tkáně. Počet těchto buněk v oběhu bývá při infekci HIV snížen (Pacanowski J. et al., 2001, Donaghy H. et al., 2001). Folikulární dendritické buňky jsou klíčovými antigen prezentujícími buňkami, které udržují neporušené antigeny na svém buněčném povrchu. U neléčené infekce HIV je povrch těchto buněk často přeplněn virem a virovými antigeny. Ve folikulech lymfatických uzlin tato buňka poskytuje klíčové signály pro aktivaci B lymfocytů.

NK (*natural killer*) buňky jsou velké granulární lymfocyty s cytolytickými schopnostmi. Jejich lytická aktivita je největší proti nádorovým buňkám a buňkám infikovaným virem, které mají sníženou expresi antigenů MHC I. třídy (hlavní histokompatibilní systém neboli *Major Histocompatibility Complex*). Vzhledem k tomu, že exprese MHC I. třídy je nutná pro prezentaci peptidů na receptorech T lymfocytů, představují NK buňky buněčnou složku vrozeného obranného systému hostitele s aktivitou proti buňkám, které mohou uniknout adaptivní obraně hostitele z důvodu selhání exprese MHC I. třídy. Lýza NK buňkami může být zaměřena také proti buňkám rozpoznáným protilátkami hostitele prostřednictvím vazby imunoglobulinu na fragmentární konstantní receptory na NK buňce. Studie prokázaly, že poruchy aktivity NK buněk u osob s rozvinutou infekcí HIV jsou přisuzovány selhání postbindingové lytické reakce v důsledku "vyčerpání" nebo selhání funkce CD4+ T lymfocytů (Katzman M. et al., 1986).

Infekce HIV je charakterizována nejen rozvojem hluboké imunodeficiencie, ale také trvalou a dramatickou aktivací imunitního systému (Giorgi JV. et al., 1989). Stav aktivace imunitního systému se projevuje zvýšenou expresí fenotypových aktivačních markerů na

T a B lymfocytech periferní krve a zvýšenými plazmatickými hladinami zánětlivých cytokinů.

Plazmatické hladiny TNF- α , IL-1 a IL-6 jsou často zvýšené v pozdějších stádiích infekce HIV a hladiny TNF- α i IL-6 přímo korelují s plazmatickými hladinami HIV RNA.

Při podávání antiretrovirotik mají tyto ukazatele imunitní aktivace tendenci klesat, což naznačuje, že replikace HIV vyvolává stav aktivace (Burgisser P. et al., 1999).

Po počáteční fázi infekce HIV je rychlý vznik cytolytických reakcí T lymfocytů, převážně CD8+, časově spojen s poklesem plazmatických hladin HIV RNA (Koup RA. et al., 1994). CD8+ T lymfocyty mohou regulovat replikaci HIV několika způsoby. Vazba těchto buněk na virové peptidy prezentované HLA molekulami na povrchu infikovaných buněk může vyvolat cytolytickou reakci, která vede ke zničení cílové buňky produkující virus. Tato funkce je z velké části zprostředkována uvolněním perforinu, který v cílové buňce vytvoří otvor, jímž mohou granzymy proniknout do buňky a zničit ji dříve, než stihne vytvořit velké množství dceřiných virionů. Ačkoli většina cytolytické aktivity proti virovým cílům je zprostředkována touto cestou, CD8+ T lymfocyty exprimující *Fas* ligand se mohou také vázat na *Fas* (CD95+) na povrchu cílových buněk, a tím vyvolat apoptotickou buněčnou smrt. V neposlední řadě CD8+ T lymfocyty mohou uvolňovat řadu rozpustných faktorů s antivirovou aktivitou.

Patří mezi ně IFN- γ , který může prostřednictvím komplexní kaskády vázání a aktivace zprostředkované receptory učinit okolní buňky relativně odolnými vůči produktivní virové infekci.

CD8+ T lymfocyty jsou také zdrojem tzv. β chemokinů jako MIP-1a, MIP-1b a RANTES, které se vážou na CCR5 a podporou internalizace tohoto klíčového HIV ko-receptoru snižují schopnost HIV proniknout do jinak vnímavých buněk (Cocchi F. et al., 1995). Navzdory relativně vysoké frekvenci HIV specifických CD8+ T lymfocytů u HIV infikovaných jedinců je zřídka dosaženo trvalé suprese virové replikace.

Reakce CD4+ T lymfocytů na antigeny HIV jsou při infekci HIV dysregulovány v míře, která převyšuje poruchu reakcí na jiné mikrobiální antigeny. Ačkoli je exprese IFN- γ snadno indukována v reakci na antigeny HIV i u pokročilé fáze onemocnění, proliferace CD4+ T lymfocytů je u neléčené infekce detekována jen zřídka, s výjimkou pomalých progresorů (Rosenberg ES. et al., 1997). Proliferační reakce CD4+ T lymfocytů na

antigeny HIV mohou být někdy zachovány nebo obnoveny u osob infikovaných HIV, které jsou залечены krátce po získání infekce. Dále také u části chronicky infikovaných osob, u nichž je virová replikace kompletně potlačena antiretrovirovou léčbou. Obnovení těchto reakcí je méně časté u osob, které zahajují antiretrovirovou léčbu ve fázi středně pokročilé nebo pokročilé infekce.

Ukazuje se tedy, že reakce CD4⁺ T lymfocytů na antigeny HIV jsou selektivně oslabeny během vysoké viremie a mohou se obnovit, když je replikace HIV potlačena léčbou (Lange CG. et al., 2002).

Deplece CD4⁺ T lymfocytů při infekci HIV je způsobena jinými faktory než přímým cytopatickým účinkem samotného HIV. Jedná se o kombinaci buněčné destrukce, snížené buněčné produkce a buněčné sekvestrace.

V počátečních fázích infekce HIV se běžně vyskytuje generalizovaná lymfadenopatie. Tyto zánětlivé změněné lymfatické uzliny se vyznačují zvýšenou expresí molekul, jako jsou mezibuněčné adhezní molekuly a adhezní molekuly cévních buněk. Pravděpodobným důsledkem tohoto "lepkavého" a zánětlivého stavu je sekvestrace cirkulujících lymfocytů v těchto místech. S postupujícím onemocněním dochází k postupné destrukci lymfoidních struktur a lymfoidní tkáně. Ty jsou nakonec, stejně jako krevní oběh ochuzeny o lymfocyty (Schacker TW. et al., 2002).

Imunitní deficit při infekci HIV je charakterizován aktivací imunitního systému se zvýšenou frekvencí cirkulujících lymfocytů, které byly aktivovány ke vstupu do buněčného cyklu. Zajímavé je, že tento zvýšenou měrou vyskytující se vstup do buněčného cyklu je často přerušen (alespoň po kultivaci in vitro), protože aktivované buňky mají tendenci umírat díky mechanismům programované buněčné smrti (Patki AH. et al., 2000). Naopak, ačkoli CD8⁺ T lymfocyty při infekci HIV po aktivaci také odumírají, populace CD8⁺ T lymfocytů při infekci HIV mají tendenci ke zkracování průměrné délky telomer, což vyústí v několik cyklů úspěšné buněčné replikace (Wolthers KC. et al., 1996). Důležité je, že u CD4⁺ T lymfocytů podíl aktivovaných buněk, které začleňují značku do DNA a prokazatelně odumírají v důsledku apoptózy ex vivo, výrazně převyšuje podíl buněk jež jsou prokazatelně infikovány virem HIV. Totéž lze říci o CD8⁺ T lymfocytech, které jsou infikovány in vivo jen zřídka. Ačkoli antigenní stimulace v reakci na peptidové antigeny samotného HIV může představovat určitou část aktivace, podíl aktivovaných CD8⁺ T lymfocytů, které exprimují aktivační markery (CD38 nebo

HLA-DR), značně převyšuje podíl buněk, které jsou považovány za reaktivní na HIV. Totéž se zdá být platné pro CD4⁺ T lymfocyty, ačkoli screening reaktivity CD4⁺ T lymfocytů byl méně komplexní než screening reaktivity CD8⁺ T lymfocytů (Pitcher CJ. et al., 1999). Ukazuje se tedy, že buněčná aktivace a buněčná smrt při infekci HIV nejsou zcela podmíněny ani přímými cytopatickými účinky viru, ani imunitní aktivací vyvolanou specifickým rozpoznáváním peptidů. Alternativní vysvětlení, jako je dysregulovaná aktivace T lymfocytů jinými mechanismy než aktivací T buněčných receptorů, se zatím neprokázala.

Zatímco infekce HIV je jasně charakterizována zvýšenou destrukcí a obměnou buněk, existují také důkazy, že imunitní buněčná produkce může být přinejmenším v určitých fázích infekce narušena. V pokročilých stádiích infekce HIV je v kostní dřeni patrná buněčná hypoproduktivita. Pancytopenie není u pokročilé fáze HIV neobvyklá a biopsie kostní dřene často odhalí známky hypoplazie. Navíc se ukazuje, že CD34⁺ hematopoetické progenitorové buňky v kostní dřeni jsou náchylné k infekci HIV a bylo zaznamenáno poškození funkce těchto buněk. Mechanismy, kterými je při infekci HIV narušena produktivita kostní dřene, nejsou zcela objasněny. Je pravděpodobné, že u některých osob může k tomuto útlumu přispívat současná infekce oportunními patogeny, jako je cytomegalovirus a Mycobacterium avium complex. Nicméně při podávání supresivní antiretrovirové léčby se cytopenie v periferní krvi obvykle zlepšuje (Huang SS. et al., 2000).

T lymfocyty procházejí zráním a přestavbou genů pro T buněčné receptory v thymu. Tam jsou odstraněny T lymfocyty s receptory s velmi vysokou aviditou pro hostitelské HLA, které vážou endogenní peptidy a tím zabrání přílišné autoimunitní reaktivitě. Podobně je tomu u T lymfocytů s velmi nízkou aviditou pro hostitelské HLA. Tím je zajištěno, že zbývající T lymfocyty jsou potenciálně schopny rozpoznávat hostitelské HLA, které vážou cizí peptidy. Vzniklá populace antigen-naivních T lymfocytů obsahuje rozmanitou distribuci T buněčných receptorů se specifitou schopnou rozpoznávat širokou škálu peptidových antigenů vázaných na buněčném povrchu molekul HLA hostitele. Ačkoli je aktivita thymu největší během vývoje a dětství, existují důkazy o jeho funkci i v dospělosti. Úloha thymu při infekci HIV je složitá. Velikost thymu je u dospělých nakažených HIV často zachována, zejména pak u starších osob. Existují náznaky, že u nakažených osob je často zachována produktivní aktivita thymu (Zhang L. et al., 1999).

U některých osob s infekcí HIV se velikost thymu po potlačení replikace HIV prokazatelně zmenšuje, což naznačuje, že u části HIV infikovaných osob se funkce thymu (nebo alespoň jeho velikost) během masivní replikace HIV zvyšuje. Důvodem může být potřeba reflektovat zvýšené nároky buněčné obměny vyvolané HIV. Tyto nároky následně opět klesají, když se replikace HIV a destrukce imunitních buněk snižuje v důsledku antiretrovirové léčby (Smith KY. et al., 2000). Existují také důkazy, že kmeny HIV schopné využívat ko-receptor CXCR4 mohou infikovat i samotné buňky thymu. Dále existují důkazy o selhání thymu u osob, u nichž se nepodařilo zvýšit počet cirkulujících CD4+ T lymfocytů při potlačení replikace HIV navozené antiretrovirovou léčbou (Teixera L. et al., 2001).

IL-7 je cytokin, který je důležitý v thymopoéze a při podpoře expanze naivních T lymfocytů. Hladiny IL-7 v oběhu jsou při infekci HIV často zvýšené, zejména když počet CD4+ T lymfocytů klesne pod hodnoty 100 buněk/ μ l, což naznačuje, že zvýšené hladiny tohoto cytokinu mohou hrát důležitou roli při řízení produkce a homeostázy T lymfocytů (Fry TJ. et al., 2001).

Rychlost progresse onemocnění u neléčené infekce HIV je velmi variabilní, přičemž u některých jedinců dochází k rychlé progresi a objevení se oportunní infekce nebo úmrtí během několika měsíců od získání infekce. Jiní (tzv. pomalí progresoři) zůstávají zcela bez příznaků nemoci a udržují si normální počet CD4+ T lymfocytů více než 15 let po získání infekce i bez antiretrovirové léčby. Přestože pomalí progresoři představují méně než 5 % osob infikovaných HIV, tato variabilita vyvolává potřebu identifikovat faktory, které určují míru progresse onemocnění.

Z klinického hlediska lze rychlost progresse onemocnění kvantifikovat měřením poklesu počtu cirkulujících CD4+ T lymfocytů v průběhu času. Tento index je u infikovaných osob poměrně rozmanitý. Byla identifikována řada faktorů, které předpovídají riziko progresse onemocnění měřené jako rychlost poklesu počtu CD4+ T lymfocytů, progresse do oportunní infekce nebo úmrtí a doba poklesu do počtu CD4+ T lymfocytů $<200/\mu$ l. Jak virové, tak i faktory hostitele a pravděpodobně i jejich vzájemné působení mohou předpovídat riziko progresse infekce HIV.

Rozsah replikace HIV, který se odráží v plazmatických hladinách HIV RNA, je jedním z prediktorů rizika progresse infekce HIV. Vztah mezi rozsahem replikace HIV a progresí onemocnění je však komplikovaný a nelze jej chápat jako jednoduchou lineární korelaci

mezi plazmatickou hladinou HIV RNA a rychlostí progresu onemocnění ve všech skupinách infikovaných osob. Například u žen je progresu onemocnění pozorována při výrazně nižších hladinách HIV RNA než u mužů (Sterling TR. et al., 2001). V omezeném počtu případů může virová heterogenita vysvětlovat rozdíly v rychlosti progresu onemocnění. Například u malé skupiny jedinců, kteří byli infikováni krevní transfuzí od jednoho dárce v Austrálii a následně prodělali mírnější průběh onemocnění, bylo zjištěno, že infikující virový izolát má zkrácený protein *Nef*. Jiné výzkumy u osob infikovaných HIV s rozdílnou mírou progresu onemocnění neidentifikovaly sekvenční nebo funkční rozdíly v dlouhodobých repetičích (LTR) a sekvencích *Tat*, což ale jednoznačně nevyklučuje možnost, že heterogenita v těchto virových sekvencích může mít vliv na průběh onemocnění (Quinones-Mateu ME. et al., 1998).

Změny v sekvencích obalu, které vedou k fenotypu využívajícímu ko-receptor CXCR4, jsou spojeny s důkazy o zrychlené progresi onemocnění HIV, ale podrobnosti o tom, jak využití ko-receptoru určuje výsledek onemocnění, ještě nebyly upřesněny (Connor RI. et al., 1997).

Složitá souhra mezi virovou zdatností a progresí onemocnění je potenciálně významná. Vzhledem k tomu, že replikační zdatnost koreluje s plazmatickými hladinami HIV RNA, lze očekávat, že „zdatnější“ viry budou způsobovat rychlejší pokles počtu CD4+ T lymfocytů, jak bylo zjištěno v souvislosti s mutacemi způsobující rezistenci na antivirotika. Genetické faktory hostitele také určují rozsah replikace HIV. Například osoby, které jsou heterozygoty pro deleci delta-32 párů bází v otevřeném čtecím rámci CCR5, mají sníženou expresi CCR5 na povrchu buněk, nižší hladiny HIV RNA a pomalejší progresi onemocnění (Huang V. et al., 1996). Obdobně byl polymorfismus G v sekvenci 2459 promotoru CCR5 spojen se snížením plazmatické hladiny HIV RNA a mírným snížením rizika progresu onemocnění (Ioannidis JP. et al., 2001). Periferní krev a Langerhansovy buňky získané od osob s tímto genotypem vykazují sníženou úroveň replikace HIV in vitro (Salkowitz JR. et al., 2003, Kawaruma T. et al., 2003). Polymorfismus 28G v promotoru genu pro ligand CCR5 RANTES podporuje zvýšenou expresi RANTES, což je spojeno se sníženou mírou poklesu CD4+ T lymfocytů u infikovaných osob (Liu H. et al., 1999). Rovněž polymorfismus genu chemokinového receptoru, alela CCR2 64I, je spojen se sníženým rizikem progresu onemocnění HIV (Ioannidis JP. et al., 2001). Protože se však

nepředpokládá, že by tento receptor byl důležitý pro infekci HIV, mechanismus tohoto účinku (možná souvislost s jiným genetickým polymorfismem) není zatím jasný. Bylo zjištěno, že osoby homozygotní pro nekódující sekvenci v genu pro faktor 1 odvozený od stromálních buněk, přirozený ligand pro CXCR4, mají zpožděné riziko progresu AIDS (Winkler C. et al., 1998).

Faktory spojené s adaptivní imunitní reakcí na HIV jsou rovněž ukazateli rizika progresu onemocnění. Například některé alely HLA indikují větší či menší riziko progresu onemocnění. Virové mutace, které oslabují vazbu specifických virových peptidů na HLA daného pacienta, navíc předpovídají vyšší míru replikace HIV (Mallal SA. et al., 2003). Vznik virových mutací v lokusech, které se podílejí na vazbě HLA, tak umožňuje unikat ochranné imunitní obraně. Homozygotnost alel HLA je navíc spojena s významně vyšším rizikem progresu onemocnění (Carrington M. et al., 1999). Důvodem je skutečnost, že homozygotnost (méně odlišných molekul HLA) účinně snižuje rozmanitost kombinací peptidů s HLA, které je možné rozpoznat, a proto jsou potenciálně ochranné imunitní reakce na HIV omezené. Jediná aminokyselinová záměna v molekule HLA, která určuje, které peptidy mohou být vázány a prezentovány tímto typem HLA, může určovat rozdílné riziko progresu infekce HIV (Gao X. et al., 2001). Určitá míra individuálních rozdílů v replikaci HIV a v konečném důsledku i v riziku progresu onemocnění je tedy dána typem a rozmanitostí HLA.

O vrozených imunitních reakcích, které mohou omezit replikaci HIV, je toho známo méně. Vrozená obranyschopnost je zodpovědná za nejrychlejší reakce na mikrobiální invazi; pomáhá kontrolovat mikrobiální replikaci a aktivovat specifičtější adaptivní imunitní reakce. Alela KIR 3DS1 (*killer immunoglobulin-like receptor*), která aktivuje NK buňky v přítomnosti alely HLA-B BW4-80ILE chrání před progresí onemocnění při infekci HIV (Martin MP. Et al., 2002). To naznačuje, že vrozená imunitní funkce je důležitá i pro zvládnutí infekce HIV. Další studie ukazují, že zachování funkce a počtu plazmocytoidních dendritických buněk, hlavních zdrojů IFN- α , je spojeno s ochranou osob s pokročilou infekcí HIV před výskytem oportunní infekce (Soumelis V. et al., 2001).

Nespecifická aktivace imunitního systému je jasným důsledkem infekce HIV a souvisí se zvýšenou replikací HIV. Například plazmatické koncentrace beta-2 mikroglobulinu, TNF a jeho receptorů, neopterinu a receptoru solubilního IL-2 CD25+ korelují s velikostí

replikace HIV a rizikem progresu onemocnění (Fahey JL. et al., 1990). Obdobně exprese aktivačního markeru CD38 na CD8+ T lymfocytech koreluje s hladinami HIV v plazmě a v některých studiích i s progresí onemocnění. Podobně jako úroveň exprese CD38 na buňkách CD4+ (Bouscarat F. et al., 1996, Carbone J. et al., 2000). Navíc se zdá, že hladiny exprese CD38 vykazují inverzní lineární korelaci s rozsahem obnovy CD4+ T lymfocytů v reakci na antiretrovirovou léčbu (Hunt PW. et al., 2003). Ukazuje se, že s rizikem progresu onemocnění souvisí také věk v době vstupu infekce do organismu. Údaje z rozsáhlých kohortových studií dokládají, že souvislost věku s rizikem progresu onemocnění a úmrtnosti na HIV přetrvává i po úpravě počtu CD4+ buněk a poklesu plazmatické hladiny HIV RNA (Egger M. et al., 2002). Nejnovější údaje srovnávající osoby infikované HIV s věkově odpovídajícími zdravými kontrolními skupinami naznačují, že vliv věku na klinický průběh infekce HIV může souviset s deplecí naivních T lymfocytů, sníženou expresí CD28 a sníženým objemem thymu u starších osob (Kalayjian RC. et al., 2003).

Interakce mezi HIV a hostitelem jsou složité a dosud popsány jen zčásti. Je ale evidentní, že dlouhotrvající vystavení virové replikaci vede k imunologickým poruchám, které nejsou snadno reverzibilní. V souladu s tím je klinická odezva na antiretrovirovou terapii často méně účinná, pokud je zahájena v pokročilejších stádiích onemocnění (Egger M. et al., 2002).

2.3 Klinický obraz

Pro popis přirozeného průběhu infekce HIV, tj. bez intervence v podobě terapie, nám může velmi dobře posloužit CDC klasifikace z roku 1993. Tento klasifikační systém rozlišuje tři stádia infekce označované jako A, B a C neboli AIDS (MMWR 1992). Podrobněji jsou všechna tři stádia charakterizována v Tabulce 1

Tabulka 1 Klinická stádia infekce HIV dle klasifikace CDC 1993

Stádium A
Akutní, symptomatická infekce HIV
Perzistující generalizovaná lymfadenopatie
Stádium B
Bacillární angiomatóza
Cervikální dysplázie nebo karcinom <i>in situ</i>
Idiopatická trombocytopenická purpura
Herpes zoster v rozsahu více jak 1 dermatomu nebo recidivující ve stejné lokalizaci
Hluboký pánevní zánět nebo absces ovaria (u žen)
Horečka nebo průjem trvající déle než 1 měsíc
Listerióza
Orofaryngeální kandidóza
Periferní neuropatie
Vlasatá leukoplakie v dutině ústní
Vulvovaginální kandidóza trvající alespoň 1 měsíc nebo obtížně léčitelná

Stádium C (AIDS definující onemocnění)
Burkittův lymfom
CMV infekce (s výjimkou postižení jater, sleziny a lymfatických uzlin)
CMV retinitida
Imunoblastický lymfom
Infekce Herpes simplex trvající déle než 1 měsíc (bronchitida, pneumonie nebo ezofagitida)
Invazivní karcinom děložního čípku
Isosporidióza, chronická, intestinální
HIV encefalopatie
Histoplasmóza, diseminovaná nebo mimoplicní
Kandidová ezofagitida
Kandidóza bronchů, trachey nebo plic
Kaposiho sarkom
Koccidioidomykóza, diseminovaná nebo mimoplicní
Kryptokokóza mimoplicní
Kryptosporidióza, chronická, střevní
<i>Mycobacterium avium complex</i> nebo <i>M. kansasii</i> , diseminovaná nebo extrapulmonární infekce
Mycobacterium, jiné či nspecifikované
Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Pneumonie, bakteriální, recidivující (>2x/rok)
Primární mozkový lymfom

Progresivní multifokální leukoencefalopatie
Salmonellová seps
Syndrom z chátrání (<i>Wasting Syndrome</i>)
Toxoplasmóza mozková
Tuberkulóza

Za akutní infekci HIV je považována situace, kdy lze infekci diagnostikovat pouze přímými a nikoliv nepřímými diagnostickými metodami. To znamená, že běžně používaná detekce protilátek je negativní a pozitivní je pouze detekce HIV RNA nebo antigenu p24. Akutním retrovirovým syndromem je označován jeden nebo více symptomů, které akutní infekci HIV provázejí (viz Tabulka 2). Všechny tyto klinické příznaky jsou velmi necharakteristické. Trvání symptomů provázející akutní infekci HIV je většinou v řádu jednotlivých dní, méně často týdnů. Nespecifičnost a relativně krátké trvání těchto příznaků bývá důvodem, proč tento stav není obvykle správně diagnostikován, a proto jen malá část infikovaných osob bývá odhalena v této fázi infekce. Z epidemiologického hlediska je to velmi důležité, neboť právě v tomto období, díky vysokému počtu virových částic v tělních tekutinách, dochází snadněji k přenosu sexuální cestou na další osoby (Brenner BG. et al., 2007).

Po odeznění příznaků akutní fáze onemocnění nastává relativně dlouhá asymptomatická fáze. Bezpříznakové stádium infekce HIV trvá u různých osob různě dlouhou dobu, obvykle 3-10 let.

Další fáze, označovaná jako B, je již důsledkem zhoršujícího se stavu buněčné imunity s hladinou CD4+ T lymfocytů <500/μl. Je doprovázena stavy nebo onemocněními, která již mohou upozornit na možnost infekce HIV, jako je například orofaryngeální kandidóza. Seznam onemocnění charakteristických pro fázi B infekce HIV je uveden v Tabulce 1

Tabulka 2 Seznam klinických příznaků akutní fáze HIV (upraveno dle Hecht FM. et al., 2002)

Symptom	Četnost výskytu (%)
Horečka	80
Únava	68
Nechutenství	54
Bolesti kloubů	54
Exantém	51
Bolesti svalů	49
Horečka + exantém	46
Zánět nosohltanu	44
Vředy v dutině ústní	37
Pokles hmotnosti >2,5 kg	32

Dalším a nejpokročilejším stádiem infekce HIV je fáze označovaná jako C, která je zároveň synonymem pro AIDS. Hladina CD4+ T lymfocytů bývá v této fázi obvykle <200/μl. V tabulce je uveden seznam tzv. AIDS definujících onemocnění. Jde o velmi závažná a často život ohrožující onemocnění. Může se jednat o tzv. oportunní infekce, tedy infekce postihující pouze osoby s imunitní poruchou. U pacientů s pokročilou infekcí HIV jsou nejčastěji se vyskytujícími oportunními infekcemi pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* a cerebritida způsobená protozoárním agens *Toxoplasma gondii*. Do skupiny tzv. AIDS definujících onemocnění patří kromě oportunních infekcí i některé malignity, jako je např. Kaposiho sarkom nebo některé druhy lymfomů. Závažným stavem způsobeným samotným HIV jako agens je HIV encefalopatie (*AIDS-dementia complex*) nebo tzv. syndrom z chárání (*Wasting syndrome*) (Grinspoon S., Mulligan K., 2003, Sacktor N., 2002).

2.4 Diagnostika

Diagnostika infekce HIV je výhradně laboratorní. Spočívá v přímém nebo nepřímém průkazu přítomnosti HIV v organismu. Nepřímé metody používají jako průkaz infekce

detekci protilátek proti HIV. Metody přímé se zaměřují na detekci virových antigenů, nejčastěji antigenu p24 nebo na průkaz genetického materiálu HIV. V současné době je doporučeno používat kombinované testovací sady 4. generace, které detekují jak protilátky proti HIV, tak i případnou přítomnost antigenu p24 s vysokou mírou senzitivity i specifity, která často přesahuje 99 %. Jedná se o soupravy používající metodu ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) (Chacón L. et al., 2017).

Pozitivní výsledek protilátkového testu je nutné vyšetřit další metodou, kterou je obvykle Western-blot (Guan M., 2007).

Možnou diagnostickou metodou je vyšetření HIV RNA za použití polymerázové řetězové reakce neboli PCR (*Polymerase Chain Reaction*). V České republice je tato metoda rutinně používána k diagnostickým účelům jen při vyšetřování krve novorozenců matek s infekcí HIV. Tyto děti mají v krevním oběhu mateřské protilátky proti HIV, a proto protilátkový test dává falešně pozitivní výsledek. V mnoha zemích je vyšetření HIV RNA používáno u dárců krevních derivátů (Roth WK. et al., 2012, Safic Stanic H. et al., 2017).

Tabulka 3 Seznam nejčastěji používaných antigenů (upraveno dle Hoffmann Ch., Rockstroh J., 2015)

	Antigeny HIV-1
Obalové proteiny (<i>env</i>)	gp160
	gp120
	gp41
Polymerázové proteiny (<i>pol</i>)	p66
	p51
	p32
Jaderné proteiny (<i>gag</i>)	p55
	p24
	p17

Celosvětově je kvantifikační vyšetření HIV RNA používáno pravidelně u infikovaných osob

k monitoraci úspěšnosti protivirové terapie nebo naopak selhání léčby či progresu infekce.

Úskalím diagnostiky HIV může být tzv. diagnostické okno, tj. období od nakažení do doby, kdy je infekce laboratorně průkazná. Protilátky se v lidském organismu tvoří nejdříve za 2 týdny od počátku infekce. K dostatečné protilátkové tvorbě ale může dojít až po 12 týdnech. Přítomnost antigenu p24 zkracuje protilátkové diagnostické okno asi o 5 dní. Detekovatelná HIV RNA předchází přítomnost p24 antigenu asi o dalších 7 dní (Delaney KP. et al., 2017, Fiebig EW. et al., 2003).

V České republice platí, že při zjištění pozitivitu testu na přítomnost protilátek proti HIV nebo antigenu p24 je nezbytné vyšetřovaný vzorek zaslat k potvrzení diagnózy, tzv. konfirmaci do Národní referenční laboratoře (NRL) pro HIV v rámci Státního zdravotního ústavu v Praze. Teprve pozitivní výsledek z této laboratoře lze pokládat za zcela směrodatný. NRL pro HIV je nejen diagnostickým ale i surveillančním centrem pro celou Českou republiku. Provedení diagnostického testu na infekci HIV vyžaduje (až na výjimky) informovaný souhlas pacienta.

2.5 Terapie

Snaha získat účinnou léčbu existovala již od doby objevení původce infekce HIV, ale tohoto cíle v podobě vysoce účinné a bezpečné terapie bylo dosaženo až mnohem později. Účinná léčba však zcela mění původní obraz HIV jako fatálního onemocnění. Díky ní je HIV v dnešním pojetí vnímáno jako onemocnění chronické, které nemusí zkrátit délku ani zhoršit kvalitu života infikované osoby.

Jedinou ověřenou a uznávanou metodou léčby HIV je použití antiretrovirotik. Jedná se o synteticky připravené molekuly zabraňující vstupu viru do cílových buněk nebo blokuující proces virové replikace. Se zastavením virové replikace je zastaven i proces prohlubování poruchy imunitního systému. Cílem antivirové léčby je záchrana pacientova života, zachování dobrého zdravotního stavu a kvality života léčené osoby. To je umožněno dosažením trvalé suprese virové replikace. Tento stavu umožní v případě imunitně suprimovaných osob imunitní obnovu neboli imunorekonstituci. Pokud byla infekce HIV odhalena v době, kdy ještě nedošlo k významnější poruše imunitního systému, je suprese virové replikace spolu s udržením imunokompetence hlavním terapeutickým cílem. Virologický efekt léčby trvá pouze po dobu jejího užívání. V případě přerušení terapie se

virová replikace se všemi následky obnovuje.

První prokazatelně účinný lék proti infekci HIV, zidovudin (AZT) byl uveden do praxe v roce 1987 (Gottlieb MS. et al., 1987). Od té doby bylo dosud uvedeno do klinické praxe několik desítek léčivých přípravků (Hammer SM. et al., 1996).

Jednotlivá antiretrovirotika se užívají v kombinacích v souladu s principem tzv. vysoce účinné antiretrovirové terapie (*Highly active antiretroviral therapy*, HAART), někdy také nazývané kombinovaná antiretrovirová terapie (*combination antiretroviral therapy*, cART) (Ho DD., 1995, Perelson AS. et al., 1996).

Naprostá většina antiretrovirotik existuje v podobě tablet, které se užívají ve 12 nebo častěji ve 24hodinových intervalech. Běžně jsou k dispozici fixní kombinace více lékových komponent nebo tzv. jednotabletové režimy (*Single-tablet regimen*, STR), kdy je v jedné tabletě obsažena kompletní denní dávka léků. Pohodlné lékové režimy významně usnadňují pacientům jejich dodržování. Vysoká míra lékové adherence nejen zlepšuje terapeutické výsledky, ale je i prevencí vzniku virové rezistence.

Jednotlivé molekuly se dle mechanismu působení řadí do tzv. lékových skupin. Antiretrovirotika inhibující činnost virových enzymů se dělí na nukleosidové a nenuklosidové inhibitory reverzní transkriptázy, inhibitory integrázy a inhibitory proteázy. Mezi antiretrovirotika zabraňující vstupu do cílových buněk patří inhibitory fúze, inhibitory vstupu a inhibitory uchycení.

Nukleosidové, popř. nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (*Nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NRTI) jsou historicky nejstarší lékovou skupinou. Jejím zástupcem zidovudin byl prvním lékem uvedeným do klinické praxe. Přesto zůstávají preparáty z této skupiny i v současnosti důležitou a nepostradatelnou součástí léčby. Mechanismem jejich účinku je inhibice činnosti reverzní transkriptázy a tím přepisu virové RNA do provirové DNA. Léky z této skupiny slouží jako alternativní substrát k přirozeným nukleosidům, od kterých se jen nepatrně liší. Inkorporování těchto nukleosidových analogů indukuje přerušování syntézy DNA, neboť nedochází k výstavbě fosfodiesterových můstků, které stabilizují dvoušroubovici DNA. NRTI slouží jako tzv. *prodrug* a svůj účinek získávají až po proběhlé fosforylaci v důsledku metabolických procesů.

Obvykle bývá k léčbě používána kombinace dvou léků z této skupiny. Běžné je užívání jedenkrát denně a míra tolerability bývá velmi dobrá. Jen v některých případech se

objevují u uživatelů nežádoucí účinky. Nejčastěji bolest hlavy, únava nebo lehčí zažívací obtíže. Léky ze skupiny NRTI mohou způsobovat myelotoxicitu, laktátovou acidózu, polyneuropatii nebo pankreatitidu. Při dlouhodobém užívání mohou být příčinou tzv. mitochondriální toxicity s nejrůznějšími klinickými projevy, např. úbytkem podkožní tukové tkáně. Modernější přípravky jsou v tomto ohledu mnohem šetrnější. V současnosti mezi nejčastěji používané patří tenofovir a emtricitabin. NRTI jsou z lidského organismu eliminovány ledvinami, proto neinteragují s léčivými metabolizovanými játry. V rámci této lékové skupiny existuje riziko vzniku rezistence napříč touto lékovou skupinou. Tento fenomén, označovaný jako zkřížená rezistence, je bohužel poměrně častý (CONCORDE 1994).

Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (*Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*, NNRTI) svou činností inhibují stejný enzym – reverzní transkriptázu jako NRTI. Na rozdíl od NRTI se váží přímo na samotný enzym v místě tzv. allosterického centra. To vyústí v deformaci aktivního místa a znemožnění správné funkce enzymu. Zástupci první generace NNRTI vstoupily do klinické praxe počínaje rokem 1996. Používány byly jako třetí agens do kombinace se dvěma NRTI. Jejich nespornou výhodou je jednoduché dávkování a u novějších přípravků i vysoká míra tolerability. NNRTI jsou metabolizovány jaterním cytochromem P-450. Výskyt zkřížené rezistence je u NNRTI častý (Bowersox J., 1996). V současné době jsou v rozvinutých zemích téměř výhradně používány zástupci druhé generace: etravirin, rilpvirin a doravirin. Jejich výhodou oproti starším zástupcům je vyšší účinnost a lepší bezpečnostní profil.

Proteázové inhibitory (*Protease inhibitors*, PI) inhibují činnost dalšího z virových enzymů – HIV proteázy. Proteáza na samém konci replikačního cyklu umožní maturaci nové virové částice. Inhibicí působení tohoto enzymu nedojde k rozštěpení řetězce *gag-pol* a nedojde k dotvoření nové a plně funkční virové částice.

Určitým limitem proteázových inhibitorů je téměř kompletní metabolizace prostřednictvím jaterního cytochromu P-450, konkrétně isoenzymem CYP3A4. Při současném podávání další medikace, která je metabolizována stejným způsobem může docházet k závažným lékovým interakcím. Tohoto fenoménu lze využít i s prospěchem. Podáváním účinného inhibitoru isoenzymu CYP3A4, např. ritonaviru nebo cobicistatu, společně umožňuje PI podávat v nižších dávkách a delších intervalech. Hovoříme o tzv. boosterech.

V současné době je téměř jediným doporučeným zástupcem PI darunavir podávaný spolu s cobicistatem jako boosterem. Výhodou proteázových inhibitorů kromě jejich vysoké míry účinnosti je i malé riziko vzniku virové rezistence. Nevýhodou mohou být nežádoucí účinky, především v gastrointestinální oblasti a také vznik dyslipidémie (Ho DD., 1995, Perelson AS. et al., 1996).

Integrázové inhibitory (*Integrase strand transfer inhibitors*, INSTI) ovlivňují činnost působení enzymu integrázy, která zajišťuje transport provirové DNA do buněčného jádra a její následnou integraci do lidské DNA. Všichni zástupci skupiny INSTI působí ve stejném místě tohoto procesu. Konkrétně se jedná o inhibici spojení preintegračního komplexu s hostitelskou DNA v buněčném jádře. Blokováním v tomto místě se celý proces přerušuje a nemůže dojít k produkci materiálu pro nové virové částice.

Integrázové inhibitory jsou v klinickém užívání od roku 2008. Dosud se jedná o pět zástupců: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, bictegravir a cabotegravir. Někdy se rozdělují na první a druhou generaci. Výhodou napříč touto skupinou je nízké riziko vzniku nežádoucích účinků a velmi malý interakční potenciál. Díky dobrému a rychle nastupujícímu účinku, nízké míře toxicity a velmi dobré snášenlivosti patří integrázové inhibitory v posledních letech k nejčastěji doporučeným a používaným lékům (Cahn P., Sued O., 2017).

Inhibitory fúze (*Fusion inhibitors*) a jejich jediný zástupce, enfuvirtid se váže na oblast HR1 glykoproteinu gp41 a tím blokuje dokončení fúze HIV s cílovou buňkou (Baldwin CE. et al., 2003).

Inhibitory vstupu (*Entry inhibitors*) jsou reprezentovány jediným přípravkem maravirok, který se váže na CCR5 ko-receptor na cílové buňce a zabraňuje tak vazbě gp120 na ko-receptor. Tím zabraňuje viru vstoupit do cílové buňky. Podmínkou jeho použití je průkaz virů používajících ko-receptor CCR5 a nikoliv CXCR4. Provádí se vyšetřením tzv. tropismu (Yang H., Rotstein DM., 2010).

Inhibitory uchycení (*Attachment inhibitors*) jsou zatím poslední lékovou skupinou uvedenou do klinické praxe. Fostemsavir, jako jediný zástupce této skupiny, se váže na podjednotku gp120 a zabraňuje tak jejímu navázání na některý z ko-receptorů. Díky tomu nemůže dojít ke vstupu HIV do cílové buňky (Hyriak K., Koren DE., 2021).

Indikace pro zahájení antiretrovirové terapie jsou uváděna v doporučených postupech,

které reflektují výsledky klinických studií. V současné době, až na naprosté výjimky, je doporučováno okamžité, resp. včasné zahájení antiretrovirové terapie u všech jedinců s prokázanou infekcí HIV (EACS 2021).

Nežádoucí účinky jsou jedním z důležitých limitů antiretrovirové terapie. U všech antiretrovirotik existuje riziko vzniku nežádoucích účinků, ale moderní generace léků nabízejí daleko lepší bezpečnostní profil v porovnání se staršími přípravky. Většinu nežádoucích účinků lze označit za mírné či střední intenzity. Většina z nich rovněž odeznívá během prvních dnů či týdnů od zahájení terapie. Závažné nežádoucí účinky vyžadující přerušeni nebo změnu lékového režimu se vyskytují přibližně u 0,5–1,5 % léčených osob.

Překážkou úspěšné terapie HIV může být virová rezistence. Jedná se schopnost viru množit se i v přítomnosti antiretrovirotika. Mechanismem vzniku rezistence jsou změny genetické výbavy viru. Nejdůležitějším faktorem přispívajícím ke vzniku virové rezistence je nedostatečná léková adherence.

3 ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA VYBRANÝCH INFEKČNÍCH ONEMOCNĚNÍ

V této kapitole uvádím stručnou charakteristiku 6 vakcinací preventabilních infekčních onemocnění. Jedná se o tetanus, chřipku, klíšťovou meningoencefalitidu, virovou hepatitidu A, virovou hepatitidu B a COVID-19. Očkování proti těmto onemocněním je součástí výzkumné části disertační práce. Kromě stručné charakteristiky onemocnění jsou vždy v samostatné podkapitole uvedena specifika tohoto onemocnění u osob s infekcí HIV.

3.1 Tetanus

Vyvolavatelem tetanu je anaerobní Gram-pozitivní bakterie *Clostridium tetani*. Výskyt *Clostridium tetani* je celosvětový. V rozvinutých zemích je díky vysoké míře proočkovanosti výskyt případů onemocnění tetanu ojedinělý až výjimečný.

Typické klinické projevy tetanu, jako je celková ztuhlost a svalové křeče, mohou vést až k zástavě dechu nebo i srdeční činnosti. Mortalita tetanu se pohybuje okolo 29 % a prodělané onemocnění nepředstavuje pro postiženou osobu dlouhodobou imunitu (Beneš J. et al., 2009).

Očkování poskytuje účinnou ochranu. Celosvětově se proočkovanost proti tetanu pohybuje mezi 80-90 %. V ČR je proočkovanost přibližně 99 % (ECDC tetanus). Tetanus se zcela výjimečně vyskytuje u osob, které byly v minulosti očkovány. Očkování proti tetanu (stejně jako očkování proti dalším infekcím) je v ČR ošetřeno Vyhláškou č. 537/2006 (Vyhláška č. 537/2006).

3.1.1 Tetanus u osob s HIV

Vzhledem k současné příznivé epidemiologické situaci není překvapivé, že dokumentovaných případů onemocnění tetanu u osob s infekcí HIV není mnoho. Soubor

jedenadvaceti osob z afrického Toga dokládá, že průběh a míra úmrtnosti tetanu může být infekcí HIV významným způsobem ovlivněna. Zatímco u devíti osob bez HIV dosahovala mortalita 18 %, u dvanácti osob s infekcí HIV dosáhla 81 %. Důležitým faktorem byl zcela jistě hluboký imunodeficit HIV infikovaných osob. Jejich průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů dosahovala 157/μl. V dalším souboru 119 osob s tetanem z afrického Mali byla pouze jedna osoba s infekcí HIV. Mortalita v tomto souboru dosáhla 46,5 %. Detaily o průběhu tetanu u této jediné osoby s HIV stejně jako další klinické detaily v textu chybí (Wateba M. et al., 2008, Minta DK. et al., 2012).

3.2 Chřipka

Chřipka neboli influenza je virové onemocnění postihující převážně respirační trakt. Klinická závažnost se pohybuje v širokém rozmezí od asymptomatických po smrtelné případy. Mezi nejvíce ohrožené skupiny patří osoby ve věku nad 65 let, velmi malé děti, těhotné ženy a osoby se závažným chronickým onemocněním včetně imunosuprimovaných jedinců.

3.2.1 Chřipka u osob s HIV

Osoby s infekcí HIV jsou ve zvýšeném riziku těžšího průběhu chřipky stejně jako přidružených komplikací, což dobře dokládá pandemie z roku 2009 (Cohen C. et al., 2015, Sheth AN., Althoff KN. et al., 2011, Sheth AN., Patel P. et al., 2011). Příznivý vliv antiretrovirové terapie na míru komplikací a mortality byl prokázán, podobně jako u jiných infekcí i u influenzy (Neuzil KM. et al., 2003, Cohen C. et al., 2012). Data publikovaná před rokem 2000 ukazují většinou významně vyšší nemocnost HIV pozitivních osob, což je dáno větším zastoupením hluboce imunodeficitních jedinců. Vyšší míra nemocnosti, těžší průběh nebo četnost výskytu komplikací je v mnoha souborech ovlivněna vyšším věkovým průměrem zařazených HIV pozitivních osob nebo větším zastoupením kuřáků. V tomto směru objektivnější by mohla být studie porovnáující sérologické výsledky více jak 1000 HIV pozitivních žen v roce 2009, kdy míra séropozitivity dokládající recentně prodělanou influenzu byla naprosto srovnatelná s populací HIV negativních žen (Althoff KN. et al., 2010).

Podobné je to s četností hospitalizací, komplikovaného průběhu nebo úmrtí. Data se v jednotlivých souborech velice liší a jsou často zkreslena faktory jako je věk, komorbidity nebo oportunní infekce. Zdá se, že rizika spojená s influenzou by mohla být o osob s úspěšně léčenou infekcí HIV a bez historie AIDS srovnatelná s běžnou populací (Sheth AN., Althoff KN. et al., 2011). Studie s rozsáhlou skupinou osob s infekcí HIV bez rizikových faktorů dosud publikována nebyla.

3.3 Klíšťová meningoencefalitida

Virus klíšťové meningoencefalitidy patří mezi RNA viry a řadí se k čeledi *Flaviviridae* (Heinz FX., Allison SL., 2003). Existují 3 podtypy tohoto viru: evropský, sibiřský a dálně-východní podtyp. Vektorem evropského podtypu je klíště *Ixodes*. K přenosu na člověka dochází při sání nakaženého klíštěte.

Česká republika spolu se Slovinskem a státy Pobaltí patří k zemím s nejvyšším výskytem klíšťové meningoencefalitidy (Alekseev AN., Chunikhin SP., 1990).

Pokud má klíšťová meningoencefalitida (KME) symptomatický průběh, projevuje se jako meningitida, meningoencefalitida nebo meningoencefalomyelitida, obvykle v poměru 50:40:10 (Zambito Marsala S. et al., 2014). Tyto se klinicky neliší od neuroinfekcí vyvolaných jinými virovými agens.

3.3.1 Klíšťová meningoencefalitida u osob s HIV

V literatuře zcela chybí zdokumentované případy onemocnění klíšťovou meningoencefalitidou u osob s HIV. Je to překvapivé, neboť existují publikace dokládající nejrůznější infekce přenášené na člověka klíšťaty u osob s HIV. Jedná se o infekce způsobené *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia spp.*, *Rickettsia spp.* a *Bartonella henselae* (Pawelczyk A. et al., 2019, Welc-Faleciak R. et al., 2018). Z naší klinické praxe víme o nejméně dvou případech klíšťové meningoencefalitidy z řad pacientů z HIV centra Fakultní nemocnice Bulovka a Fakultní Nemocnice Hradec Králové. V obou případech se jednalo o lehký až středně těžký průběh pod obrazem meningoencefalitidy s obvyklou délkou i průběhem hospitalizace a bez dlouhodobých

následků. Lze předpokládat, že u osob s hlubokým deficitem buněčné imunity riziko těžšího průběhu, úmrtí nebo dlouhodobých následků může být vyšší.

3.4 Virová hepatitida typu A

Vyvolavatelem tohoto onemocnění je virus hepatitidy A, který patří mezi neobalené RNA viry s celosvětovým výskytem. Virová hepatitida A (VHA) je přenosná fekál-orální cestou, úzkým mezilidským kontaktem, kontaminovanou vodou nebo potravinami. Sexuální přenos u MSM byl v literatuře zdokumentován (Urbanus AT. et al., 2009).

Onemocnění může probíhat s různou klinickou závažností od asymptomatických případů až po fulminantní, život ohrožující formu. VHA nepřechází do chronické fáze, i když relapsy v rámci akutní infekce jsou poměrně časté. Prodělaná infekce představuje dlouhodobou, často celoživotní ochranu. Sérologicky je prodělaná infekce neodlišitelná od stavu po úspěšném očkování (Beneš J. et al., 2009). Česká republika je, stejně jako většina států Evropy a Severní Ameriky, považována za oblast s nízkou prevalencí.

3.4.1 Virová hepatitida typu A u osob s HIV

Hlavním faktorem, kterým se v rozvinutých zemích v souvislosti s VHA liší osoby s HIV od ostatní populace, je jednoznačně vyšší riziko infekce. Je to dáno především skupinou nitrožilních uživatelů drog a mužů majících sex s muži. Pravděpodobnost symptomatického průběhu i samotný klinický obraz se u osob s infekcí HIV neliší od ostatní populace. Jinak je tomu u laboratorních ukazatelů. Zatímco jaterní transaminázy mohou v průběhu akutní fáze VHA být u osob s infekcí HIV vlivem regulačních T lymfocytů (*Tregs*) nižší než u osob bez HIV, u cholestatických enzymů tomu bývá právě naopak. Díky již zmiňovaným regulačním T lymfocytům může být i akutní fáze VHA kratší a mírnější. Vylučování virů stolicí může naproti tomu být prolongováno, především u osob s hlubším imunodeficitem. Riziko fulminantního průběhu VHA je srovnatelné s ostatní populací a významněji stoupá u osob s další jaterní komorbiditou, především chronickou virovou hepatitidou C (Ida S. et al., 2002, Lin KY. et al., 2017).

3.5 Virová hepatitida typu B

Vyvolavatelem tohoto onemocnění je virus hepatitidy B, který patří mezi obalené DNA viry. Virová hepatitida B (VHB) je infekce přenosná sexuálně, parenterálně a perkutánně prostřednictvím infikovaných tělesných tekutin. Je přenosná i vertikální cestou. Způsobuje zánětlivé poškození jaterní tkáně. Forma klinického poškození se pohybuje od asymptomatického až po nejtěžší, fulminantní formu, která může vést k jaternímu selhání. U části infikovaných osob může akutní VHB přejít do chronické fáze, která může vyústit v jaterní cirhózu nebo vznik hepatocelulárního karcinomu. Výskyt VHB je celosvětový. Česká republika, stejně jako celá Evropa, Severní Amerika a Austrálie, patří k oblastem s nízkým rizikem a prevalencí nižší než 2 % (Beneš J. et al., 2009, BHIVA 2015).

3.5.1 Virová hepatitida typu B u osob s HIV

Osoby s infekcí HIV jsou ve zvýšeném riziku získání infekce VHB (Colin JF. et al., 1999).

Stejně tak jsou i ve zvýšeném riziku těžšího průběhu, komplikací a významně vyššího rizika přechodu do chronické fáze, vzniku cirhózy a hepatocelulárního karcinomu (Martin-Carbonero L., Poveda E., 2012).

Rychlost progresu je přibližně osmkrát vyšší než u osob bez koinfekce s HIV. Rychlá progresu je nejpravděpodobnější u neléčených koinfikovaných osob. U osob efektivně léčených pro HIV se rychlost progresu jaterního poškození zpomaluje. Pro dosažení maximální terapeutické účinnosti koinfekce HIV/VHB je nezbytné zařadit do lékové kombinace některou z látek účinných i proti oběma infekcím, nejčastěji se jedná o tenofovir. U 10-20 % adekvátně léčených osob může v určité míře progresu VHB pokračovat i přes cílenou terapii. Kompletní virovou supresi nebo naopak přetrvávající virovou replikaci je možno monitorovat pomocí kvantitativně měřené HBV DNA (Singh KP. et al., 2017, Phung BC. et al., 2014).

3.6 COVID-19

První případy infekce tímto virovým agens byly poprvé zaznamenány na konci roku 2019. V únoru 2020 bylo Světovou zdravotnickou organizací onemocnění způsobené

novým koronavirem označeným jako SARS-CoV2 pojmenováno COVID-19. SARS-CoV2 je RNA virus, který se přenáší nejčastěji kapénkami z infikovaného jedince.

Primárně postihuje respirační trakt, ale časté je i postižení dalších systémů jako je nervová či gastrointestinální soustava. Po krátké inkubační době se u většiny osob rozvíjí onemocnění s různou tíží klinických příznaků. Přibližně v 80 % se jedná o mírné nebo zcela asymptomatické případy. Mezi nejčastější vyjádřené klinické příznaky patří horečka, kašel a únava. Charakteristické pro COVID-19 je postižení čichu a chuti. Při zobrazovacím vyšetření plic je u pacientů s respirační symptomatologií často patrné oboustranné zánětlivé postižení intersticia. Mortalita se pohybuje v rozmezí 1-2 % (Shi Y. et al., 2020).

Diagnostika se provádí průkazem specifických antigenů nebo části nukleové kyseliny metodou PCR (Albert E. et al., 2021). PCR diagnostika je považována za zlatý standard, zatímco průkaz specifických antigenů je smysluplné provádět především u symptomatických pacientů. Alternativou je pak průkaz N-proteinu v krvi, který lze použít i pro posuzování virologické aktivity (infekce.cz 2022)

K léčbě lze použít antivirotika jako např. remdesivir nebo molnupiravir. Tato jsou indikována u ambulantně léčených pacientů s vysokým rizikem progresu COVID-19. Remdesivir je dále indikován u hospitalizovaných pacientů s pneumonií a nutností oxygenoterapie. Monoklonální protilátky se s úspěchem používaly u ambulantních pacientů s rizikem závažného průběhu vyvolaného variantami alfa a delta COVID-19. Na virovou variantu omikron monoklonální protilátky nepůsobí (Jayk Bernal A. et al., 2022, infekce.cz 2022). Nejúčinnějším způsobem prevence je vakcinace (Brüssow H., 2021).

3.6.1 COVID-19 u osob s HIV

Osoby s HIV nejsou ve zvýšeném riziku získání infekce SARS-CoV2 v porovnání s běžnou populací (Lesko CR., Bengtson AM., 2021). Data vyjadřující riziko těžkého průběhu a úmrtí na COVID-19 jsou poměrně nejednotná. Na jedné straně se zdá, že riziko těžkého průběhu je vyšší jen u osob s HIV, které mají faktory zvyšující riziko v běžné populaci, jako je obezita, arteriální hypertenze nebo chronické onemocnění plic (Brown LB. et al., 2021). Publikovány byly i soubory, kde se infekce HIV ukázala být

jednoznačným rizikovým faktorem sama o sobě (Alcorn K., 2020, Hoffmann Ch. et al., 2021). Přechodně se také zdálo, že některá antiretrovirotika používaná v léčbě HIV, např. lopinavir, mají terapeutický efekt na SARS-CoV2. V současné době již víme, že terapeutické možnosti léčby COVID-19 jsou u osob s HIV stejné jako v ostatní populaci. I v případě osob s infekcí HIV zůstává vakcinace nejúčinnější prevencí.

4 OČKOVÁNÍ OSOB S INFEKČÍ HIV

4.1 Historie očkování

První psané zmínky o způsobech ochrany proti neštovicím tzv. variolozací jsou datovány do 10. století a pocházejí z Číny (Giese M., 2016). Moderní dějiny očkování jsou spojeny se jmény jako Lady Montagu, Edward Jenner nebo Luis Pasteur. Globální vliv očkování na lidskou populaci se začal významněji projevovat až ve 20. století. Jedním z největších dosavadních úspěchů je kompletní eradikace prvního (a dosud jediného) infekčního onemocnění, varioly v roce 1979. Díky rozsáhlým vakcinačním programům je na většině zemského povrchu v současnosti 12 infekčních onemocnění pod větší či menší kontrolou. Jedná se o pravé neštovice, záškrť, tetanus, žlutou zimnici, poliomyelitidu, spalničky, zarděnky, příušnice, černý kašel, břišní tyfus, vzteklinu a infekci *Haemophilus influenzae B* (Giese M., 2016). Stanley Plotkin ve své monografii uvádí, že s výjimkou zdravotně nezávadné vody, je očkování nejzásadnějším faktorem, který pozitivně ovlivnil úmrtnost lidské populace a umožnil tak její demografický nárůst (Plotkin S. et al., 2013). Na druhé straně společnost často čelí aktivitám, které nejen zpochybňují přínos očkování, ale očkování dokonce označují za škodlivé.

4.2 Základy vakcinologie

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.

Hlavním nástrojem pro očkování je získaná neboli adaptivní imunita. Získaná imunita na rozdíl od vrozené vzniká, resp. dotváří se až v průběhu vývoje jednotlivce během jeho života. Obě složky imunity, vrozená a získaná, jsou schopné rozpoznat cizorodé a nebezpečné podněty přicházející z vnějšího prostředí a odlišit je od vlastních, bezpečných

podnětů. Nebezpečné podněty, obvykle části patogenních mikroorganismů, obsahují imunitním systémem rozeznatelné vzory, tzv. PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Ty jsou složkami přirozené imunity rozeznávány pomocí receptorů nazývaných PPRs (*Pathogen Pattern Receptors*).

Vrozená (nespecifická) imunita zajišťuje prezentaci antigenů antigen prezentujícím buňkám (APC – *Antigen Presenting Cells*), které jsou součástí specifické imunity. V případě očkování tuto roli plní nejčastěji dendritické buňky, především díky svému strategickému rozptýlení po celém těle. Dendritické buňky, popř. jiné APC po setkání s antigenem, který je součástí vakcíny, putují do lymfatických orgánů. Tam jsou antigeny předkládány ve vazbě na struktury systému HLA (*Human Leukocytes Antigens*) složkám specifické imunity, tedy B a T lymfocytům. Tyto buňky mají na svých površích receptorové struktury (BcR – *B-cell Receptors*, TcR – *T-cell Receptors*), které jsou schopné rozeznat antigeny, pokud jsou ve správném formátu. Zatímco B lymfocyty jsou schopné některé antigeny rozeznat i v nativní podobě, T lymfocyty je rozeznávají pouze za pomoci APC.

Po adekvátní stimulaci se z B lymfocytu stává plazmatická buňka schopná produkovat protilátky (imunoglobuliny), které slouží jako opsoniny a aktivizují fagocytující buňky. B lymfocyty reprezentují tzv. protilátkovou část specifické imunity.

T lymfocyty jsou označovány za buněčnou část specifické imunity. Je možné je rozdělit dle povrchového znaku na pomocné (nesoucí znak CD4) a cytotoxické (nesoucí znak CD8). Obě tyto subpopulace se po aktivaci jsou schopny množit procesem tzv. klonální expanze. Cytotoxické T lymfocyty jsou schopné cytotoxického ničení infikovaných buněk, zatímco klíčová role pomocných T lymfocytů spočívá v produkci cytokinů, které regulují a řídí nejrůznější části imunitního systému.

Nezbytnou součástí účinné vakcinace je tzv. imunologická paměť. Ta zajišťuje schopnost imunitního systému, který se v rámci vakcinace již setkal s antigenní strukturou, zareagovat při druhém setkání se shodnou či podobnou antigenní strukturou tak, aby nedošlo k rozvoji onemocnění nebo k ohrožení jedince těžkým průběhem onemocnění.

Vakcíny lze z imunologického hlediska rozdělit podle dominantní cesty, kterou v imunitním systému používají. Tato cesta záleží na typu antigenu, kterou jednotlivé vakcíny používají.

Polysacharidové vakcíny působí pomocí přímé stimulace B lymfocytů a tím dochází k produkci imunoglobulinů. Antigeny obsažené v takových vakcínách se označují jako na thymu nezávislé. Nemusí tedy vůbec dojít k zapojení buněčné části specifické imunity. Proto také nedochází k tvorbě paměťových T lymfocytů a účinek polysacharidových vakcín je tak poměrně krátkodobý. Přeočkování je pro udržení dlouhodobé ochrany nezbytné. Mezi tyto vakcíny patří polysacharidové pneumokokové nebo meningokokové vakcíny.

Vakcíny používající jako antigeny proteinové struktury aktivují jak B, tak i T lymfocyty. Antigeny obsažené v tomto typu vakcín se označují jako na thymu závislé. T lymfocyty zajišťují nejen imunologickou paměť prostřednictvím paměťových T_m lymfocytů, ale stejně tak i produkci cytokinů aktivují množení a přeměnu B lymfocytů v plazmatické buňky produkující imunoglobuliny. Patří mezi ně většina inaktivovaných vakcín (vakcíny proti klíšťové meningoencefalitidě, pertussi), rekombinantní vakcíny (vakcína proti virové hepatitidě B), vakcíny obsahující toxoid (difterický, tetanický), konjugované vakcíny (vakcíny proti *Haemophilus influenzae* typu *b*, pneumokokům).

Další podskupinou na thymu závislých vakcín jsou živé očkovací látky. Ty působí především prostřednictvím cytotoxických T lymfocytů a pomocných Th1 lymfocytů. Po aplikaci těchto vakcín dochází i k protilátkové odpovědi, ta ale nehraje tak důležitou roli jako T lymfocyty. Ani v případě živých očkovacích látek není délka ochrany celoživotní. Dlouhotrvající nebo celoživotní ochranu zajišťují T_m lymfocyty. Mezi vakcíny vytvářející dlouhodobou ochranu patří očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (Giese M., 2016, Oberdan L. et al., 2011).

4.3 Specifika očkování osob s infekcí HIV

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).

Některé skupiny osob s infekcí HIV lze považovat za rizikové. Jejich chování na jedné straně zvyšuje riziko získání nejrůznějších infekcí a zároveň tyto osoby podceňují význam vakcinace.

Pro dosažení cíle aktivní imunizace, tj. účinné ochrany 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 *Haemophilus 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+ $>200/\mu\text{l}$ 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 povrchích 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.

4.4 Doporučené postupy pro očkování osob s infekcí HIV

Evropská společnost pro AIDS (*European AIDS Clinical Society*) v rámci svých Doporučených postupů zmiňuje problematiku očkování poprvé ve verzi 6.0 vydané v říjnu 2011 (EACS 2011). Očkování je věnována krátká kapitola v každé následující verzi doporučeného postupu (EACS 2014, EACS 2015, EACS 2017, EACS 2019). V nejnovější verzi 11.0 vydané v říjnu 2021 se uvádí, že u osob s hladinou CD4+ T lymfocytů $<200/\mu\text{l}$ nebo 14 % má být zopakováno již absolvované očkování vzhledem k předpokládané redukované imunitní odpovědi, popř. laboratorně verifikována odezva po očkování. Používání polysacharidových vakcín dle tohoto dokumentu není doporučováno. U osob s hladinou CD4+ T lymfocytů $<200/\mu\text{l}$ jsou kontraindikovány živé, atenuované vakcíny: konkrétně vakcíny proti varicelle, spalničkám, zarděnkám a příušnicím, žluté zimnici a živá vakcína proti břišnímu tyfu. U poslední jmenované je preferována její polysacharidová, inaktivovaná verze.

V Doporučeném postupu EACS jsou dále vyjmenovány typy doporučovaných očkování včetně indikací a doporučeného dávkování. Mezi ně patří očkování proti influenze, lidským papilloma virům, virové hepatitidě A, virové hepatitidě B, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, viru varicella-zoster, viru žluté zimnice a SARS-CoV2 (EACS 2021).

Nejrozsáhlejším dokumentem věnujícím se problematice očkování u osob s infekcí HIV je dokument Britské společnosti pro HIV (BHIVA – *British HIV Association*) publikovaný v roce 2008 pod názvem *Immunization of HIV-infected adults* (BHIVA 2008). BHIVA v roce 2015 vydala aktualizovaný dokument pod názvem *British HIV*

Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. Zde ale došlo jen k drobným změnám a úpravám oproti předchozí verzi (BHIVA 2015).

4.5 Očkování proti tetanu

Očkování proti tetanu se provádí intramuskulární aplikací toxoidu, který vzniká úpravou purifikovaného toxinu *Clostridium tetani*. Vakcína s toxoidem je vysoce imunogenní a dobře tolerovaná. Mezi nejčastější nežádoucí reakce patří bolestivost, zarudnutí či otok v místě aplikace. Systémové reakce, jako jsou bolesti hlavy, svalů a kloubů jsou podstatně méně časté než reakce lokální.

Podáním celkem 6 dávek v průběhu dětství je u většiny osob navozena dlouhodobá imunita. První čtyři dávky jsou aplikovány v rámci tzv. hexavakcíny, 5. dávka je podávána v rámci DTP mezi 5. a 6. rokem věku a šestá dávka mezi 10. a 11. rokem věku v rámci DTaP + polio. Přeočkování má být následně realizováno v dospělém věku v intervalech 10–15 let podáním vždy jedné další dávky vakcíny. Ve věku nad 60 let je doporučeno respektovat interval 10 let pro podání každé další booster dávky. Dle doporučení NIKO z roku 2013 lze u imunokompetentních dospělých jedinců do 60 let věku prodloužit tento interval na 15–20 let, u osob nad 60 let na 10–15 let. U imunokompromitovaných osob je doporučován 10letý interval (NIKO).

Účinnost ochrany lze velmi jednoduše zjistit měřením hladiny specifických protilátek. Za dostatečnou hladinu pro ochranu proti infekci jsou považovány hodnoty $>0,1$ UI/ml.

4.5.1 Očkování proti tetanu u osob s HIV

Britská společnost pro HIV v doporučeném postupu z roku 2015 uvádí, že použití očkovací látky proti tetanu je u osob s infekcí HIV považováno za bezpečné a výskyt závažných nežádoucích účinků je vzácný. Imunogenicita vakcín je hodnocena jako velmi dobrá, ale jednoznačně horší v porovnání s HIV negativními jedinci.

Je to ale částečně vysvětlitelné tím, že část citovaných prací čerpá data z 80. a 90. let, tedy z doby, kdy antiretrovirová terapie a její účinnost nebyla zcela srovnatelná se současným stavem. Pro úplnost je zde zmiňována i dětská populace, kde dle citovaných

prací byla dostatečná protilátková odpověď dosažena u 60–100 % očkovaných. Po podání booster dávky to bylo 75–90 % dětí (Zitzmann-Roth EM. et al., 2015). U zdravých dětí byl také zaznamenán rychlejší pokles hladiny protilátek pod hladinu ochrany, ke kterému může dojít za dobu kratší než 5 let (Freed ER. et al., 1972). Lepší protilátkové ochrany po podání booster dávky dosahují osoby, která absolvovaly očkování dříve, než byly infikovány HIV. Zhoršenou protilátkovou odpověď vykazují osoby ve věku nad 50 let a osoby zařazené ve stádiu AIDS (Redfield RR. et al., 1987). Naopak lepších výsledků po vakcinaci dosahují osoby s vyšší hladinou CD4+ T lymfocytů a osoby užívající antiretrovirovou terapii (Tasker SA., Snepf GA., 2004).

V odstavci věnovaném praktickým doporučením se uvádí, že očkovaní proti tetanu mají být všech osoby bez ohledu na aktuální hladinu CD4+ T lymfocytů. Osoby, které v minulosti očkované nebyly nebo jejich očkovací historii nelze dohledat, by měly být očkované třemi dávkami s odstupem jednoho měsíce a booster dávkami za 5 a 10 let. U osob adekvátně očkovaných v minulosti je za ideální interval pro podání booster dávky považováno 10 let u osob mladších 50 let (BHIVA 2015, Taub DD. et al., 2008, Imvanex SPC, Engler RJ. et al., 2015, Badell ML. et al., 2015, Zitzmann-Roth EM. et al., 2015).

4.6 Očkování proti chřipce

Vakcína proti chřipce je připravována pod dohledem Světové zdravotnické organizace dvakrát ročně, vždy před začátkem chřipkové sezóny na severní a jižní polokouli. Před rokem 2021 byla České republice k dispozici pouze neživá vakcína. V minulosti se nejčastěji používala trivalentní vakcína obsahující dva kmeny chřipky A a jeden kmen chřipky B. V konkrétních situacích, např. při náhlé změně epidemiologické situace v důsledku antigenního shiftu, se používají i vakcíny monovalentní. Počínaje rokem 2017 vstoupila do klinické praxe tetravalentní vakcína obsahující druhý kmen chřipky B (na rozdíl od trivalentní vakcíny). Chřipková vakcína je podávána v jedné dávce aplikované intramuskulárně do deltového svalu. U osob s poruchou krvácivosti je možno vakcínu aplikovat i subkutánně. V současné době je v ČR nejvíce používaná vakcína proti chřipce Vaxigrip® (Sanofi Pasteur, Francie), která je určena pro dospělé včetně gravidních žen a děti starší 6 měsíců. Existuje i živá, atenuovaná vakcína dlouhodobě dostupná např. v USA, ve Spojeném království a od roku 2021 i v ČR. Tato je aplikována intranasálně

ve formě spreje. Ve Spojených státech existuje od roku 2009 i vakcína určená pro osoby nad 65 let věku se čtyřnásobným množstvím antigenu Fluzone High-Dose[®] (Sanofi Pasteur). Jedná se o inaktivovanou kvadrivalentní vakcínu.

Za ukazatel dostatečné ochrany po očkování je standardně považována hladina specifických hemaglutinových protilátek s titrem vyšším nebo rovným 40. Tato hranice byla stanovena Výborem pro medicínské produkty Evropské lékové agentury Committee for Medicinal Products of the European Medicines Agency (EMA/CHMP 2005).

V ideálním případě by tohoto titru mělo dosáhnout alespoň 70 % očkovaných osob. Dalším možným způsobem hodnocení účinnosti očkování může být vzestup titru specifických protilátek čtyřikrát nebo více u minimálně 40 % očkovaných osob. Tzv. konverzní faktor je definován jako poměr postvakcinačních a prevakcinačních průměrných titrů a měl by dosáhnout hodnoty alespoň 2,5 (EMA/CHMP 2005).

4.6.1 Očkování proti chřipce u osob s HIV

Chřipka je jednou z nejběžnějších respiračních infekcí a osoby s infekcí HIV jsou zvýšenou měrou ohroženy těžším průběhem a častějším výskytem komplikací (Sheth AN., Althoff KN. et al., 2011). Očkování proti chřipce je účinným a ověřeným způsobem prevence. Pravidelné očkování proti tzv. sezónní chřipce je doporučeno široké veřejnosti včetně ohrožených skupin. Očkování proti chřipce je doporučeno i všem osobám s HIV. Je vhodné každoroční očkování neživou očkovací látkou, v Evropě aplikovanou v září nebo říjnu. Ale i pozdější podání může být prospěšné. Stejně tak je doporučeno očkování osob v blízkém okolí osob s infekcí HIV, ale i u těchto osob je preferováno použití neživé očkovací látky.

Bezpečnost a účinnost očkování proti chřipce osob s infekcí HIV byla opakovaně doložena výsledky klinických studií. Osoby s aktuální hladinou CD4⁺ T lymfocytů >500/μl jsou obecně považovány za imunitně kompetentní a po vakcinaci s velkou pravděpodobností vytvoří i dostatečnou ochranu. Naopak u osob s CD4⁺ T lymfocyty <200/μl existuje nemalé riziko redukováné postvakcinační odpovědi (Anema A. et al., 2008).

Pro posouzení účinnosti očkování proti chřipce neexistují u osob s infekcí HIV zvláštní

nebo upravená kritéria. Je možné použít doporučení stanovená Evropskou lékovou agenturou (EMA/CHMP 2005, Jilich D., Havlíčková M. et al., 2012).

4.7 Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě

Aktuálně jsou v České republice stejně jako v dalších zemích Evropské unie registrovány a dostupné dvě vakcíny určené k očkování proti klíšťové meningoencefalitidě (Kollaritsch H. et al., 2012, Amicizia D. et al., 2011).

Jedná se o FSME-Immun[®] (Baxter, Rakousko) a Encepur[®] (GSK Vaccines GmbH, Německo). V obou případech se jedná o inaktivované vakcíny. FSME-Immun[®], který byl uveden na trh již v roce 1976 používá kmen Neudoerfl (Kunz C. et al., 1976). V průběhu času byla vakcína opakovaně inovována, především došlo k úpravě stabilizátorů a konzervantů. Současná vakcína FSME-Immun[®] používá jako stabilizátor lidský albumin (Kollaritsch H., Krasilnikov V. et al., 2011). Následně byla vytvořena vakcína určená pro dětské pacienty. Ta je k dispozici pro jedince od jednoho do patnácti let. Objem dětské dávky je 0,25 ml (na rozdíl od dospělé varianty obsahující 0,5 ml). Obvyklé očkovací schéma obsahuje tři dávky podané intramuskulárně, kdy druhá dávka je podána v rozmezí jeden až tři měsíce od první a třetí dávka za 5–12 měsíců po druhé (SPC FSME). Alternativní, tzv. zrychlené schéma dává možnost podání druhé dávky již za 14 dní po první. Podání třetí dávky je stejně jako u konvenčního schématu doporučeno v rozmezí 5–12 měsíců. V návaznosti na dokončené očkování je pro udržení imunity nezbytné podání tzv. booster dávky každých 3–5 let.

Encepur[®], vakcína německé provenience používající kmen K 23, byla uvedena na trh v roce 1991 (Kollaritsch H., Krasilnikov V. et al., 2011). O tři roky později pak také její pediatrická varianta určená pro děti do 11 let (Zent O., Banzhoff A. et al., 2003). Starší děti mohou být očkovány dospělou variantou vakcíny. Schéma je obdobné jako u konkurenční vakcíny, obsahuje tři dávky. Druhá dávka má být podána za jeden až tři měsíce po první, třetí dávka za 9–12 měsíců. U vakcíny Encepur[®] je dle SPC také možno použít tzv. zrychlené očkovací schéma. Tři dávky se podávají ve dnech 0, 7 a 21. Po jednom roce je doporučeno podání první posilovací, tzv. booster dávky. Skvělá imunogenicita s mírou sérokonverze blížící se 100 % byla dostatečně prokázána několika studiemi, jak u dospělé populace ve věkovém rozmezí 16–59 let, tak i u dětí do 15 let

věku (Ehrlich HJ. et al., 2003, Loew-Baselli A. et al., 2006, Ehrlich HJ. et al., 2004, Poellbauer EM. et al., 2010, Loew-Baselli A. et al., 2011). Klinickými studiemi byla ověřena i perzistence protilátek ve výši 95 % po třech letech po vakcinaci u dospělých osob, tj. před doporučenou booster dávkou (Loew-Baselli A. et al., 2009). U dětí do 15 let věku dosahoval poměr chráněných osob dokonce 98 %. Míra snášenlivosti této vakcíny je rovněž velmi příznivá a většina popsanych nežádoucích účinků byla mírná. Tyto se vyskytovaly převážně u pediatrických pacientů a trvaly jen krátkou dobu (Loew-Baselli A. et al., 2011). Výskyt závažných nežádoucích účinků se pohybuje okolo 1,6 případů na 100 000 podaných dávek (Kollaritsch H. et al., 2012).

4.7.1 Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě u osob s HIV

Literární zdroje zabývající se očkováním proti KME u osob s HIV jsou poměrně chudé. V Doporučeném postupu BHIVA publikovaném v roce 2008 a inovovaném v roce 2015, nedošlo v souvislosti s očkováním proti KME k žádným zásadním úpravám nebo změnám v doporučeních. Uvádí se zde, že očkování proti KME má být doporučeno osobám pohybujícím se v přírodě nebo žijícím v oblastech s výskytem KME. V tomto jinak podrobném dokumentu se dále uvádí, že není známo, zda je průběh KME modifikován infekcí HIV. Dále je zde zmíněno, že není známo, zda je u osob s infekcí HIV účinné zrychlené očkovací schéma. Proto je zde doporučeno schéma se čtyřmi dávkami v rozmezí 0, 1, 2 měsíce a s podáním 4. dávky za 9–12 měsíců po první.

Zrychlené schéma je doporučováno jako alternativa osobám s hladinou CD4+ T lymfocytů >400/μl. Podání booster dávky je vhodné při trvajícím riziku infekce v rozmezí 3–5 let, u osob s hladinou CD4+ T lymfocytů <400/μl i v kratším intervalu. Načasování podání booster dávek je s prospěchem odvodit od výše hladiny protilátek při provedeném sérologickém vyšetření (BHIVA 2008, BHIVA 2015, Jilich D. et al., 2021).

4.8 Očkování proti virové hepatitidě A

Očkovací látka proti VHA je dostupná od roku 1992. Jedná se o inaktivovanou vakcínu obsahující celý virus a určenou pro děti i dospělé osoby (Havrix SPC).

V současnosti nejčastěji používaná vakcína Havrix 1440[®] (v ČR jsou registrovány i vakcíny Avaxim[®], Vaqta[®]) je určena pro osoby starší 16 let, pro mladší osoby je na trhu Havrix 720 Junior[®]. Vakcína má být aplikována intramuskulárně, preferenčně do deltového svalu. Předpokládaná doba ochrany po jedné dávce je 10 let. K zajištění dlouhodobé ochrany je vhodné podat posilovací booster dávku, v ideálním případě za 6 až 12 měsíců po první. Za booster dávku lze považovat podání 2. dávky kdykoliv do 5 let po první. Vakcína bývá velmi dobře tolerována. Častěji se vyskytuje pouze zarudnutí a mírná bolestivost v místě aplikace, popřípadě únava. Míra protilátkové odpovědi 30 dní po očkování dosahuje dle údajů uvedených v SPC Havrix 99 %. Za protektivní titry protilátek se považují hladiny >15 mIU/ml. Při dodržení doporučeného schématu je zajištěna dlouhodobá ochrana, která byla i po 30 letech od očkování prokázána u 90 % vakcinovaných osob. Dle údajů uvedených v SPC Havrix byla prokázána zhoršená protilátková odpověď u osob s vyšším body mass indexem (SPC Havrix).

K ochraně před VHA existuje od roku 1996 možnost použití kombinované vakcíny proti VHA + B. V ČR je registrována vakcína Twinrix[®], jejíž trojdávkové schéma je dáno B-komponentou ve vakcíně. Složení A-komponenty je obdobné jako u Havrix, jen vakcína pro dospělé obsahuje pouze 720 ELISA jednotek, tj. stejně jako pediatriká forma Havrix. Dle dat uvedených v SPC Twinrix byla míra protektivity proti VHA po 15 letech od očkování 100 % (Twinrix SPC).

4.8.1 Očkování proti virové hepatitidě A u osob s HIV

EACS doporučuje očkování proti VHA séronegativním osobám s infekcí HIV, tj. dosud neočkovaným nebo těm, kteří toto onemocnění neprodělali, pokud jsou ve zvýšeném riziku infekce nebo ve větším riziku komplikací. Týká se to cestovatelů do oblastí s vysokým výskytem VHA, nitrožilních uživatelů drog a mužů majících sex s muži. V neposlední řadě mezi tyto jedince patří osoby s aktivní hepatitidou B nebo C nebo jinými chronickými onemocněními jater. Sérologická kontrola protilátkové odpovědi po očkování je doporučována.

Dle doporučení BHIVA je vhodné očkovat HIV pozitivní osoby vystavené riziku VHA preferenčně monovalentní očkovací látkou. Sérologické testování předcházející očkování je doporučováno především u osob ve středním nebo vysokém riziku prodělání VHA

v minulosti. Tedy např. u osob pocházejících z oblastí s vysokým výskytem VHA nebo mužů majících sex s muži. Osoby s hladinou CD4+ T lymfocytů $>350/\mu\text{l}$ mohou být očkovány dvojdávkovým schématem (0 a 6 měsíců). U osob s hodnotou CD4+ T lymfocytů $<350/\mu\text{l}$ je vhodné použít trojdávkové schéma (0, 1, 6 měsíců). Provedení sérologické kontroly po ukončení vakcinačního schématu je vhodné stejně jako podání booster dávky u osob v setrvalém riziku po 10 letech od původního očkování. V případě osob v bezprostředním riziku je vhodné vakcinaci jako post-expoziční profylaxi zahájit co nejdříve, nejdéle ale do 28. dne. Rozšíření post-expoziční profylaxe o podání imunoglobulinů je doporučováno u osob s hladinou CD4+ T lymfocytů $<200/\mu\text{l}$ (BHIVA 2015, EACS 2021).

4.9 Očkování proti virové hepatitidě B

Očkovací látka proti VHB je dostupná od roku 1982. Jedná se o rekombinantně připravenou vakcínu vyrobenou na kulturách *Sacharomyces cerevisiae* a obsahující 20 μg (u dětské varianty 10 μg) povrchového antigenu a určenou pro dospělé osoby i děti (Engerix SPC). Vakcína Engerix-B[®] 20 μg je určena pro osoby starší 16 let, pro mladší osoby je na trhu Engerix-B[®] 10 μg . Vakcína má být aplikována intramuskulárně, preferenčně do deltového svalu v podobě standardního schématu obsahující 3 dávky, kdy 2. dávka má být podána za jeden měsíc po první a 3. dávka za 6 měsíců po první. Jako alternativu lze použít zrychlené schéma s podáním čtyř dávek (0, 1, 2 a 12 měsíců) nebo zrychlené schéma (0, 7, 21 dní a 12 měsíců). Za protektivní se považují hladiny anti-HBs >10 mIU/ml. Přeočkování imunokompetentních jedinců, kteří dobře odpověděli na primární vakcinaci se v současnosti nedoporučuje. Vakcína bývá velmi dobře tolerována. Častěji se vyskytuje pouze zarudnutí a mírná bolestivost v místě aplikace, únava a bolesti hlavy. Míra protilátkové odpovědi po 7 měsících od zahájení očkování dosahuje u osob starších 16 let dle údajů uvedených v SPC Havrix 96 %. Při dodržení doporučeného schématu je zajištěna dlouhodobá ochrana, která byla i po 66 měsících od očkování prokázána u 75 % vakcinovaných osob. Hladiny protilátek přesahující 10 mIU/ml dosahuje 80–90 % osob. Hladiny >100 mIU/ml jsou zárukou dlouhodobé ochrany.

Za non-respondéry jsou považovány osoby s hladinou <10 mIU/ml (Jack AD. et al., 1999). Dle údajů uvedených v SPC Engerix a BHIVA jsou se zhoršenou protilátkovou

odpovědi asociované následující faktory: mužské pohlaví, věk nad 40 let, hemodialýza, obezita, kuřáctví a imunodeficit (Engerix SPC, BHIVA 2015).

K ochraně před VHB existuje od roku 1996 i možnost použití kombinované vakcíny proti VHA + B. V ČR je registrována vakcína Twinrix (Twinrix SPC).

Od roku 2001 se v České republice (podobně i v jiných státech) plošně očkují proti VHB kojenci ve věku 3 měsíců. Po zavedení tohoto nového prvku do dětského očkovacího kalendáře se přechodně očkovali ještě i adolescenti ve věku 12 let, než se obě tyto skupiny propojily. Kromě zmíněného očkování dětí proti virové hepatitidě B je z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeno i očkování pracovníků ve zdravotnictví. Mezi skupiny ve zvláštním riziku, kde je očkování proti VHB velmi vhodné, jsou osoby praktikující rizikové sexuální chování, stejně jako nitrožilní uživatelé drog (Jilich D. et al., 2008).

4.9.1 Očkování proti virové hepatitidě B u osob s HIV

V případě VHB je očkování vzhledem k společnému způsobu přenosu s infekcí HIV doporučeno všem séronegativním osobám. Infekce HIV zhoršuje míru sérokonverze VHB, negativně ovlivňuje hladinu postvakcinačních protilátek a délku jejich perzistence (Biggar RJ. et al., 1987, Tedaldi EM. et al., 2004).

Doporučený postup EACS verze 10.0 vyčleňuje jako zvláštní skupinu osob ty, kteří mají pozitivitu anti-HBc IgG, zároveň s negativitou HBsAg a anti-HBs. Tyto osoby nedoporučuje očkovat (EACS 2019). Naopak BHIVA doporučuje v takovém případě podat jednu dávku vakcíny s vizí dodatečného objevení se protilátek anti-HBs. Doporučené postupy BHIVA upozorňují na předpokládanou horší odpověď u osob s CD4+ T lymfocytů <200/μl, vysokou hodnotou HIV RNA nebo přetrvávající HIV RNA u osob na léčbě. U replikujících osob (neléčených pro infekci HIV) doporučují zahájit antiretrovirovou terapii a očkovat až po dosažení virové suprese HIV. Protilátková kontrola po očkování je považována za samozřejmost. Při nedostatečné odpovědi, tj. anti-HBs <10 mIU/l, doporučuje EACS přidat jednu dávku oproti normálnímu schématu (0, 1, 6 a 12 měsíc) a použít dvojnásobnou dávku očkovací látky, tj. 40μg. Osoby, které i přesto na očkování neodpoví, je vhodné pravidelně sérologicky sledovat a/nebo profylakticky použít u těchto osob tenofovir jako součást antiretrovirové terapie.

Studie na malém počtu HIV-pozitivních non-respondérů sledovaly míru sérokonverze po podání jedné nebo čtyř dávek vakcíny Fendrix, vakcíny proti VHB s odlišným adjuvans. Podíl osob, kde byla zaznamenána sérokonverze byl 82 % resp. 96 % (Hoebe CJ. et al., 2012, de Silva TI. et al., 2014).

4.10 Očkování proti COVID-19

V České republice jsou v současné době registrovány a používány dva typy vakcín proti COVID-19. První jsou tzv. mRNA vakcíny, které pomocí mRNA vpravené do organismu nesou informaci pro vytvoření virového *spike* proteinu. Jedná se o vakcíny Comirnaty (Pfizer-BioNTech, Belgie/Německo) a Spikevax (Moderna, Španělsko). Obě vakcíny se podávají ve dvou dávkách v rozmezí 3–4 týdnů. Jejich účinnost byla v případě původní varianty viru u obou shodně 94 %. Druhým typem jsou tzv. vektorové vakcíny, využívající adenovirového vektoru pro přenos virového *spike* proteinu. Patří mezi ně jednodávková vakcína COVID-19 Vaccine Janssen (Janssen Biologicals, Nizozemí) a dvoudávková vakcína Vaxzevria (AstraZeneca, Spojené Království). Obě tyto vakcíny dosáhly v registračních studiích účinnosti 90 %. Všechny zmíněné vakcíny se aplikují intramuskulárně, do deltového svalu. Od prosince 2020, kdy byly vakcíny registrovány lékovými agenturami, byly mRNA vakcíny určeny pro jedince starší 12 let. V listopadu 2021 schválila Evropská léková agentura podání vakcíny Comirnaty i pro věkovou skupinu 5–11 let. Obě vektorové vakcíny jsou indikované jen pro osoby starší 18 let. Snášitelnost zmiňovaných vakcín je dobrá. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolestivost v místě aplikace, axilární lymfadenopatie, bolest hlavy, horečka, artralgie a myalgie. Tyto nežádoucí účinky se obvykle vyskytují v prvních dvou dnech po vakcinaci (Plummer MM., Pavia CC., 2021, Comirnaty SPC, Spikevax SPC, COVID-19 Janssen SPC, Vaxzevria SPC).

4.10.1 Očkování proti COVID-19 u osob s HIV

Řada studií ukazuje, že osoby s infekcí HIV jsou v důsledku COVID-19 častěji hospitalizovány a jejich mortalita je vyšší v porovnání s ostatní populací (Cooper TJ. et al., 2020, Bhaskaran K. et al., 2021, Geretti AM. et al., 2020). Dle dat publikovaných

WHO v rámci Global Clinical Platform byl na rozsáhlém souboru hospitalizovaných osob s infekcí HIV prokázán významně těžší až kritický průběh tohoto onemocnění u jedinců s rizikovými faktory jako je diabetes mellitus, arteriální hypertenze a věk nad 65 let (Bertagnolio S. et al., 2021). Tyto závěry jsou zcela konzistentní s již identifikovanými rizikovými faktory u osob s COVID-19 v HIV-negativní populaci (Ya-Dong G. et al., 2020, Klonoff DC. et al., 2020, Johnson KM. et al., 2020). Hoffmann a kol. prokázali riziko těžšího průběhu COVID-19 a vyšší míru mortality i u úspěšně léčených osob s infekcí HIV bez imunodeficitu a nízkou hodnotou nadir CD4+ T lymfocytů (Hoffmann Ch. et al., 2021).

Vakcinace je efektivní a bezpečný způsob prevence mnoha infekčních onemocnění včetně COVID-19. Existuje všeobecný konsensus o prospěšnosti i důležitosti očkování osob s infekcí HIV proti COVID-19 přesto, že neexistují přesvědčivá data o účinnosti a bezpečnosti tohoto očkování (Frater J. et al., 2021, Mahdi SA. et al., 2021, BHIVA 2021). Stejně tak chybí data preferující některou z dostupných vakcín. Do registračních studií mRNA vakcín proti COVID-19 byly zahrnuty osoby s infekcí HIV, ale výsledná data jsou analýzou celého souboru. I jiné vakcíny, které jsou dosud ve výzkumu, zahrnují do svých studijních souborů osoby s infekcí HIV (Schinde V. et al., 2021). Je tedy nezbytné nalézt jednoznačný konsensus určující preferovaný typ vakcíny, vakcinační schéma a načasování booster dávek vakcín.

Nejrůznější odborné společnosti v různých fázích pandemie COVID-19 vydávaly svá stanoviska reflektující aktuální otázky a možná úskalí vakcinace. Nejpodrobněji se ve svých dokumentech celé situaci tradičně věnovala BHIVA, která opakovaně publikovala svá podrobná doporučení. Někdy i ve spolupráci s EACS a dalšími odbornými společnostmi. Tato doporučení často vznikala na základě klinických studií. Některá doporučení, jako např. rizika při použití vektorových vakcín, byla vytvořena pouze na základě obecných principů nebo dat z minulosti.

U osob s infekcí HIV jsou obecně preferovány mRNA vakcíny pro základní schéma i pro podání booster dávky či dávek. Ostatní vakcíny, jako jsou vektorové nebo proteinové vakcíny, nejsou u osob s HIV kontraindikovány (BHIVA 2020).

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Úvod a cíle disertační práce

Jak již bylo uvedeno v teoretické části této disertační práce, jsou osoby s infekcí HIV v důsledku často přítomné poruchy imunitního systému zvýšenou měrou ohroženy řadou infekčních onemocnění. Je tudíž důležité využít všech možností účinné a bezpečné prevence a profylaxe těchto chorob.

Problematika očkování je důležitou součástí péče poskytované těmto pacientům. Výstupy očkování pacientů s infekcí HIV významně závisí na aktuálním imunitním stavu. Ten má zásadní vliv jak na účinnost, tak i na bezpečnost očkování.

Osoby s infekcí HIV představují specifickou a heterogenní skupinu populace, o které nemáme k dispozici dostatek informací nejen k proočkovanosti, ale i o postoji těchto osob k očkování.

Rozšíření našich znalostí a hlubší porozumění výše uvedených problémů by mohlo pomoci zlepšit péči o pacienty s infekcí HIV tak, abychom je mohli efektivněji chránit před preventabilními infekčními chorobami.

Rozhodli jsme v HIV centru Fakultní nemocnice Bulovka provést tři studie, které se zabývají problematikou očkováním u těchto osob:

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV chřipkovou vakcínou proti pandemickému viru A/H1N1pdm2009

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti očkování osob s infekcí HIV proti klíšťovému zánětu mozkových blan ve zrychleném schématu

Hodnocení proočkovanosti nově diagnostikovaných osob s infekcí HIV

V souvislosti s příchodem pandemie COVID-19 zorganizovalo naše pracoviště ve spolupráci s Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group (ECEE) následující výzkumný projekt:

Zmapování národní strategie očkování osob s HIV infekcí proti COVID-19 ve vybraných zemích střední a východní Evropy.

Výsledky všech uvedených studií byly zveřejněny v mezinárodním odborném tisku a české verze publikací jsou součástí této kapitoly disertační práce:

- Immunogenicity and safety of pandemic H1N1 2009 influenza vaccine for HIV-1 patients. Jilich D et al. Acta Virol. 2012;56(4):349-351.
- 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.
- 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.
- 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.

5.2 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.

Výzkumný projekt byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Bulovka. Účast ve studii byla podmíněna podepsáním informovaného souhlasu pacientem.

Další podmínkou zařazení do studie byla skutečnost, že kandidátní osoba nebyla očkována proti chřipce v předcházejících 3 sezónách ani neproděla horečnatý stav v posledních 6 měsících.

U žádné ze zařazených osob nebyly zjištěny kontraindikace očkování proti chřipce.

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.

Vyšetření specifických protilátek bylo prováděno v Národní referenční laboratoři pro chřipku a nechřipková respirační virová onemocnění Státního zdravotního ústavu

v Praze. Protilátková odpověď byla měřena hemaglutinačně inhibičním testem (HIT) dle standardů Výboru pro humánní léčivé přípravky (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) pro osoby ve věku 18 až 60 let a jako antigen byl použit kmen A/Prague/196/09 identifikovaný pomocí WHO séra A/California 7/2009. 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 reaktivita (EMA/CHMP 2006).

Všichni očkovanci byli při aplikaci vakcíny upozorněni na možné nežádoucí účinky. Zároveň byli požádáni, aby veškeré případné nežádoucí účinky, jejich charakter a dobu trvání zaznamenali. Na jejich výskyt byli cíleně dotazováni v den odběru druhého vzorku.

V rámci statistické analýzy byly hodnoceny průměry, směrodatné odchylky a 95% intervaly spolehlivosti, absolutní počty a jednotlivé poměry sledovaných hodnot. Pro porovnání jednotlivých podskupin bylo použito Studentova t-testu a Fischerova testu. Vliv jednotlivých faktorů na hladiny titrů protilátek byl vypočten za použití logistické regrese.

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

U pěti osob (11,2 %) byla již vstupně, tedy před podáním vakcíny, zjištěna přítomnost protilátek. Tři z těchto osob měly velice nízký titr 1:10, u dalších dvou subjektů byly zjištěny titry 1:20, respektive 1:40.

Při vyšetření hladiny protilátek ze druhého vzorku odebraného 4 týdny po očkování (rozpětí 27–34 dny) byl titr anti HA protilátek \geq 1:40 naměřen u 24 osob, které tvořily 70,6 % celého souboru. Průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů byla u těchto osob 604/ μ l a průměrná hodnota nadir CD4+ T lymfocytů 318/ μ l. 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 $\geq 1:40$. 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. Podrobnosti viz Tabulka 4.

U žádného z očkovaných 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.

Tabulka 4 Porovnání osob dosahujících ($\geq 1:40$) a nedosahujících protektivních titrů protilátek

	Osoby dosahující titrů $\geq 1:40$ (n=24)	Osoby nedosahující titrů $\geq 1:40$ (n=10)	p-hodnota
Průměrný věk v letech (SD)	44,1 (9,5)	40,9 (12,3)	0,411
Průměrné vstupní CD4+ bb/ μ l (SD)	604 (276)	480 (261)	0,232
Průměr nadir CD4+ bb/ μ l (SD)	318 (161)	276 (192)	0,511
Průměrná doba trvání infekce HIV v letech (SD)	8,6 (6,1)	8,6 (6,8)	0,976
Počet očkovaných s HIV RNA <20 kopií/ml (%)	19 (79,2 %)	3 (30,0 %)	0,015
Počet očkovaných na ARV (%)	20 (83,3 %)	6 (60,0 %)	0,195
Průměrné počáteční titry (95% CI)	1,6 (0,9-2,3)	1,3 (0,4-2,1)	0,532
Průměrné titry po vakcinaci (95% CI)	84,8 (45,5-124,0)	6,0 (1,7-10,4)	<0,001

DISKUZE

V našem souboru dosáhlo vyšetření séra odebrané čtyři týdny po očkování ochranných postvakcinačních titrů protilátek celkem 24 osob (70,6 %). Ve studiích používajících monovalentní pandemické vakcíny s 15 μ g hemagglutininu bez přidaného adjuvans bylo dosahováno ochrany v rozmezí 60,8 % – 75,5 % (Launay O., Desaint C. et al., 2011, Tebas P. et al., 2010). Ve studiích, kde byla použita vakcína s adjuvans, (AS03 + 3,75 μ g 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., Desaint C. 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., Desaint C. et al., 2011, Tremblay C. et al., 2011, Crum-Cianflone N. et al., 2011, Yanigasawa N. et al., 2011).

Je ale třeba vzít v potaz skutečnost, že zmiňované soubory včetně našeho dosahovaly poměrně nízkého počtu sledovaných osob, což může být důvodem zkreslení výsledků.

U pěti osob byly vstupně zjištěny velice nízké hladiny specifických protilátek. U třech osob se jednalo o titry ≤ 10 , které i přes pečlivé zpracování vzorku séra včetně odstranění nespecifických inhibitorů nenasvědčují předchozí expozici pandemickému chřipkovému viru A/H1N109 (Papenburg J. et al., 2011).

Vysvětlením titru 1:20, resp. 1:40 u dvou osob ve vstupním odběru je možnost předchozí

expozice pandemickému chřipkovému A/H1N109pdm. Výskyt tohoto viru byl v České republice zaznamenán již 6 měsíců před zahájením našeho projektu. I přes skutečnost, že žádná ze sledovaných osob neudávala prodělání akutní respirační infekce v období 6 měsíců před vakcinací, nelze možnost asymptomatického onemocnění s jistotou u některé ze sledovaných osob vyloučit.

Jediným zaznamenaným nežádoucím účinkem vakcinace byla mírná až středně intenzivní bolest v místě aplikace popsána u 26,5 % očkovaných osob. Frekvence výskytu lokální bolestivosti po vakcinaci odpovídá údajům popsáním v jiných studiích, kde se pohybovala mezi 1,8 % u neadjuvovaných vakcín po 84,0 % při použití vakcín obsahující adjuvans (Yanagisawa N. et al., 2011, Tremblay C. 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.

5.3 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). Očkování je jediným spolehlivým způsobem ochrany před touto infekcí. Vakcinace proti KME je široce doporučována jak lidem žijícím v endemických oblastech, tak i osobám do těchto oblastí cestujícím (Heinz FX. et al., 2007).

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). V souvislosti s použitím pacienty často preferovaného zrychleného schématu žádná data u osob s infekcí HIV dostupná nejsou.

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. Hodnoty CD8⁺ T lymfocytů stejně jako CD4/CD8 poměru byly rovněž součástí studie. Věk zařazených osob byl 18–50 let. Záměrně byly zařazeny osoby mladší 50 let, abychom vyloučili možnost alterované imunitní odpovědi, která se často popisuje u osob vyšších věkových kategorií. Žádná ze zařazených osob nebyla v minulosti očkována proti klíšťové meningoencefalitidě ani toto onemocnění neprodělala, což bylo ověřeno negativitou specifických protilátek IgG. U žádné ze zařazených osob nebyly zjištěny

kontraindikace ve vztahu k očkování proti klíšťové meningoencefalitidě.

U všech zařazených osob byl kontrolován sérostatus CMV (CLIA, LIASONTM, DiaSorin, Itálie), *Toxoplasma gondii* (ELISA, TestLineTM, Česká republika) a údaje o prodělané tuberkulóze.

Tento projekt byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Bulovka (01.9.2017/8578/EK-Z) a všechny zařazené osob podepsaly informovaný souhlas.

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. Měření 28. a 60. den byly použita pro možné porovnání s již publikovanými daty HIV negativních osob. Měření ve dni 180 bylo přidáno pro posouzení vývoje hladiny protilátek mezi podáním třetí dávky a podáním booster dávky. Další měření bylo realizováno v den 365 před podáním samotné booster dávky a dále v den 395 k posouzení efektu podání booster dávky. Konečné měření proběhlo v den 730 k posouzení podílu osob, které zůstávají chráněné dva roky od vakcinace.

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

Všechny zařazené osoby byly poučeny o možných nežádoucích účincích, požádány, aby si zaznamenaly jejich charakter a délku trvání, a při každé návštěvě následující po podání jednotlivé dávky vakcíny, tj. v den 7, 21, 28 a 395 byly cíleně na jejich výskyt dotazovány.

Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru Stata, verze 14.2 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA). Spojité veličiny byly popsány pomocí průměrů a standardních odchylek. Asymetrická data jsou vyjádřena pomocí mediánů a mezikvartilových rozmezí. V jednotlivých časových bodech byly kalkulovány průměrné koncentrace specifických protilátek IgG (GMC) a odpovídající 95% intervaly spolehlivosti. Za použití korigované regrese bylo posouzeno hodnoty přesahující horní limit kvantifikace. Změny v poměru sérokonverze byly hodnoceny pomocí McNemarova testu. Porovnávání jednotlivých skupin bylo vytvořeno pomocí Studentova t-testu a Mann-Whitney testu a zhodnoceno na hladinu významnosti 0,05.

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 $5,7 \pm 3,6$ roku. Průměrná hodnota CD4⁺ T lymfocytů na počátku studie byla 844/ μ l (rozmezí 438–1741/ μ l), průměrná hodnota nadir CD4⁺ T lymfocytů byla 434/ μ l (rozmezí 19–1218/ μ l). Průměrná hodnota CD8⁺ T lymfocytů byla na počátku studie 1128/ μ l (rozmezí 479–2348/ μ l) a CD4/CD8 poměr byl $0,82 \pm 0,32$. Průměrná doba od nadir CD4⁺ T lymfocytů byla $4,5 \pm 3,4$ roku. Průměrná doba od zahájení antiretrovirové léčby byla $4,1 \pm 3,5$ roku. Průměrná doba od dosažení HIV RNA <20 kopií/ml do vakcinace byla 2,0 roku (rozmezí 0,15–7,3 roku). Podrobnosti viz Tabulka 5.

Pozitivita protilátek IgG proti CMV byla (semikvantitativně) zjištěna u 100 % osob (28/28). Pozitivita protilátek IgG proti *Toxoplasma gondii* (≥ 12 IU/ml) byla zjištěna u 7 z 28 osob (25 %). Rozdíl mezi respondéry a non-respondéry z hlediska séropozitivity *Toxoplasma gondii* nedosáhl statistické významnosti v žádném ze sledovaných časů. U žádné ze sledovaných osob nebyla v minulosti zjištěna tuberkulóza.

Tabulka 5 Základní charakteristika výzkumného souboru

	průměr	SD	medián	IQR	min / max
věk (v letech)	36,4	4,9	36,9	8,5	25 / 46
vstupní CD4+ (buněk/ μ l)	844,0	297,7	794,5	426,0	438 / 1741
nadir CD4+ (buněk/ μ l)	429,6	243,2	409,0	189,5	19 / 1218
vstupní CD8+ (buněk/ μ l)	1128,0	434,7	1050,0	465,5	479 / 2348
vstupní CD4/CD8 poměr	0,82	0,32	0,78	0,51	0,38 / 1,66
doba od diagnózy HIV do vakcinace (v letech)	5,7	3,6	5,2	4,5	0,9 / 15,5
doba nadir – vakcinace (v letech)	4,5	3,4	3,4	3,6	0,9 / 14,6
doba na ARV (v letech)	4,1	3,5	3,2	4,0	0,4 / 14,5
HIV RNA <20 c/ml (v letech)	2,0	1,9	1,5	1,8	0,3 / 7,3

SD – standardní odchylka

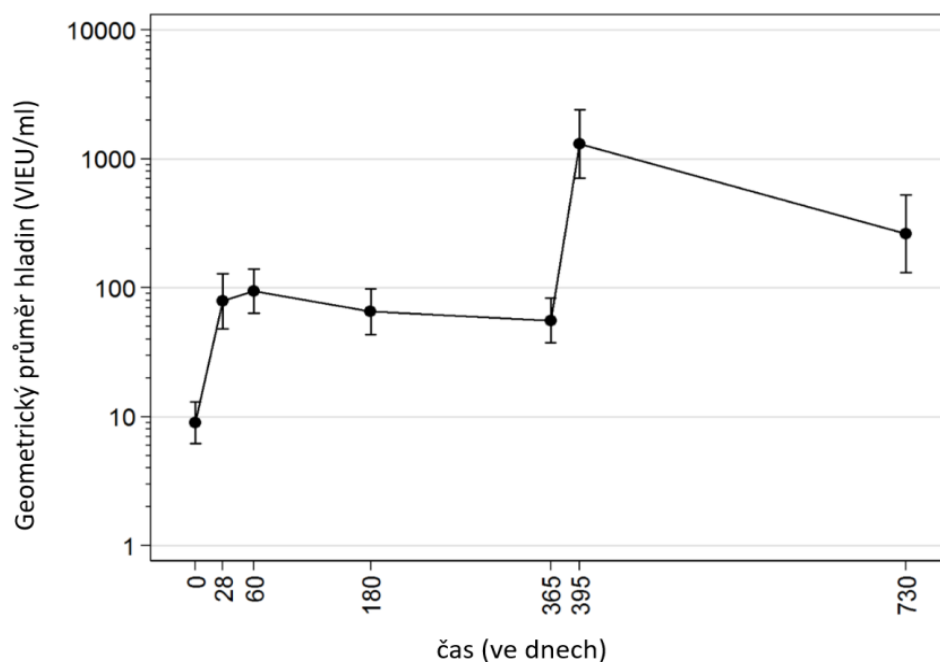
IQR – mezikvartilové rozmezí

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. Při měření koncentrace protilátek ke dni 28 byly hodnoty CD4+ T lymfocytů u respondérů a non-respondérů prakticky identické (834/ μ l, resp. 850/ μ l). Při porovnávání hladiny CD8+ T lymfocytů mezi respondéry a non-respondéry byl patrný rozdíl (508/ μ l vs. 386/ μ l), ten ale nedosáhl hladiny statistické významnosti ($p=0,207$). Podobně ke dni 60 průměrné hodnoty CD4+ T lymfocytů a CD8+ T lymfocytů u respondérů byly 847/ μ l a 1046/ μ l a ty se významněji nelišily od hodnot u non-respondérů, které byly 842/ μ l a 1181/ μ l

Graf 1 Průměrné geometrické koncentrace protilátek v čase (GMC)



Větší rozdíl mezi těmito dvěma skupinami byl patrný v souvislosti s průměrnou hodnotou nadír CD4+ T lymfocytů, kde u respondérů byla tato hodnota vyšší o 160/μl. Ani tento rozdíl nedosáhl hladiny statistické významnosti (p=0,088). Rozdíl mezi respondéry a non-respondéry nebyl patrný ani z hlediska trvání antiretrovirové terapie. Mezi non-respondéry byl vyšší poměr osob *Toxoplasma gondii* séropozitivních, ale rozdíly mezi skupinami nedosahují statistické významnosti. Podrobnosti viz Tabulka 6

Tabulka 6 Srovnání hladin CD4+ T lymfocytů, CD8+ T lymfocytů a CD4/CD8 poměru u respondérů a non-respondérů ve dnech 28 a 60

	Respondéři (>126VIEU/ml)			Non-respondéři (≤126VIEU/ml)			p
	n	průměr	SD	N	průměr	SD	
Den 28							
nadir CD4+ (buněk/μl)	10	508	236	18	386	242	0,207
Vstupní CD4+ (buněk/μl)	10	834	236	18	850	333	0,899
vstupní CD8+ (buněk/μl)	10	1072	410	18	1159	456	0,620
vstupní CD4/CD8	10	0,84	0,27	18	0,80	0,36	0,749
Den 60							
nadir CD4+ (buněk/μl)	11	527	265	17	367	212	0,088
vstupní CD4+ (buněk/μl)	11	847	294	17	842	309	0,969
vstupní CD8+ (buněk/μl)	11	1046	406	17	1181	457	0,435
vstupní CD4/CD8	11	0,86	0,28	17	0,79	0,36	0,549

V průběhu celé studie (den 0–730) nebylo zaznamenáno virologické selhání ani progresse infekce HIV u žádné ze sledovaných osob. Jednorázové vzestupy hodnot HIV RNA, tzv. blips v rozsahu 21–152 kopií/ml byly zaznamenány u devíti osob. U všech z nich byly při kontrolním měření za 4 týdny potvrzeny hodnoty HIV RNA <20 kopií/ml.

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.

DISKUZE

Procento časná 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 metodologií 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 české studii sledující protilátkovou odpověď po vakcinaci standardním schématem u osob starších 60 let byla za 1 měsíc po druhé dávce zjištěna míra séroprotekce ve výši 68 %. V tomto projektu byla použita vakcína Encepur (Jílková E. et al., 2009). Nízká

míra imunogenicity pohybující se mezi 35–39 % byla zaznamenána u pacientů po transplantaci srdce, pacientů na chemoterapii pro zhoubný nádor prsu nebo osob na imunosupresivní terapii pro revmatoidní artritidu (Zielinski CC. et al., 1986, Hertzell KB. et al., 2016, Prelog M. et al., 2008, Zlamy M. et al., 2010, Dengler 1999).

Dále byla v našem souboru zjištěna kratší perzistence ochranných protilátek v porovnání s běžnou populací. Před podáním booster dávky vakcíny, po jednom roce od počátku vakcinace, byl poměr osob s dostatečnou hladinou specifických protilátek IgG jen 21,4 %, což je jednoznačně nižší než v běžné populaci (Schondorf I. et al., 2007). Třicet dní po aplikaci booster dávky poměr očkovaných s dostatečnou hladinou protilátek IgG vzrostl na 96,4 %, ale během následujícího roku poklesl na 71,4 %. Toto je důkaz nižší imunogenicity booster dávky podané po jednom roce po dokončení zrychleného schématu než u běžné populace, kde byla míra séroprotekce 99 % (Beran J. et al., 2004, Rendi-Wagner P. et al., 2007). Podobně i ve studii Zent a kol. byl poměr očkovaných s protektivní hladinou protilátek jeden rok po podání booster dávky 99 % a po dvou letech 98 % (Zent O. et al., 2004).

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 $>500/\mu\text{l}$ byla dosažena séroprotekce u 55 % osob, zatímco u osob s hodnotami $<500/\mu\text{l}$ 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 ($1,47 \pm 0,51 \cdot 10^9$ buněk/l), ale žádný z nich po očkování nedosáhl protektivních hladin specifických protilátek (Wolf HM. et al., 1992).

V našem souboru osoby s vyšším počtem CD4+ T lymfocytů dosahovaly lepší postvakcinační odpovědi, i když kalkulovaný rozdíl se jen blížil statistické významnosti. K podobnému zjištění dospěli Lange a kol., v jejichž studii účinně léčené osoby s infekcí HIV s normálními hodnotami CD4+ T lymfocytů očkované proti tetanu a záškrtu měly horší protilátkovou odpověď, pokud měly nižší hodnotu nadir CD4+ T lymfocytů v porovnání s osobami s vyššími hodnotami nadir CD4+ T lymfocytů (Lange CG. et al., 2003).

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 abnormality 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).

Za hlavní limitaci naší studie považujeme relativně nízký počet zařazených osob, malý podíl žen a absenci CMV séronegativních osob.

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.

Přestože je potřeba rychlé imunizace proti KME stále aktuální, je třeba nejprve dostatečně vyřešit otázky týkající se imunogenicity. U standardního očkovacího schématu je proto vzhledem k předpokládané horší protilátkové odpovědi často doporučováno podání jedné dávky vakcíny navíc (BHIVA 2005, Hansson KE. et al., 2020).

Na základě vlastních zkušeností soudíme, že ve snaze vytvořit časnou ochranu není dodatečná dávka vakcíny řešením, stejně jako případné podání vakcíny subkutánně (Hopf S. et al., 2016).

Za možné řešení naopak považujeme navýšení dávky vakcíny v rámci zrychleného schématu. Toto ale vyžaduje ověření ve zvláštních studiích.

5.4 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. U všech zařazených osob byla známa vakcinační historie a u všech byly k dispozici relevantní laboratorní hodnoty. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice Bulovka a písemný informovaný souhlas byl získán od všech zúčastněných.

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. U některých pacientů byla data doplněna prostřednictvím rozhovoru s praktickým lékařem pacienta nebo bylo čerpáno z Očkovacího průkazu.

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.

U tetanu byly za minimální pozitivní anamnestický údaj považovány tři dávky vakcíny v minulosti plus posilovací dávka v posledních patnácti letech. Jako protektivní hladina

specifických protilátek IgG byla považována hodnota $>0,1$ IU/ml.

Za osoby s pozitivní historií očkování proti influenze byl považovány všechny, které v posledních patnácti letech měly aplikovány alespoň jednu dávku vakcíny proti influenze.

U klíšťové meningoencefalitidy byl za pozitivní považován údaj o vakcinačním schématu se třemi dávkami s eventuální posilovací dávkou a za protektivní hladinu protilátek byla považována hodnota >110 VIEU/ml.

V případě virové hepatitidy A bylo za pozitivní údaj považováno podání minimálně dvou dávek vakcíny a za dostatečnou hladinu protilátek anti-HAV IgG >15 mIU/ml.

Jako pozitivní údaj o vakcinaci proti virové hepatitidě B byl v naší studii vyhodnocen v případě podání alespoň třech dávek vakcíny s eventuálním podáním posilovací dávky v minulosti. Protektivní hladina specifických anti-HBs IgG byla >10 mIU/ml.

Spojité data byla vyjádřena pomocí průměru a směrodatných odchylek. Porovnávání jednotlivých podskupin bylo provedeno pomocí Studentova t-testu. KATEGORIÁLNÍ data byla vyjádřena pomocí absolutních počtů a procent. Fischerova exaktního testu bylo použito k analýze v poměrech mezi skupinami a k vyjádření vlivu možných faktorů ovlivňující proočkovanost včetně demografických faktorů a faktorů souvisejících s infekcí HIV. Za hranici statistické významnosti byla stanovena hodnota 0,05. Veškeré statistické výpočty byly provedeny pomocí softwaru Stata, verze 9.2 (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA).

Etické komisi Fakultní nemocnice Bulovka byl předložen návrh studie (Žádost č. IORG0006697) s názvem: „Průřezová studie zkoumající proočkovanost osob s nově diagnostikovanou infekcí HIV v České republice“ charakterizující design, metodiku a cíle studie. Součástí přeložených materiálů byl i Informovaný souhlas.

Ke schválení Etickou komisí došlo 10.1.2017 (2017/8325/EK-Z). Všichni zařazení pacienti před vstupem do studie podepsali Etickou komisí schválenou verzi Informovaného souhlasu.

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 %). Třicet osm osob (12,4 %) nebylo do studie zapojeno, neboť chyběly údaje o jejich vakcinační historii nebo nebyly nakloněny spolupráci na výzkumném projektu.

Průměrný věk zařazených osob byl 34,4 let ($\pm 9,2$ roku, minimální/maximální rozmezí 19–72 let). Osoby ve věkovém rozmezí 25–39 let tvořily 62,3 % z celého souboru (podrobnosti viz Tabulka 7). Většinu v souboru tvořili muži, konkrétně 253 osob (94,1 %) a 215 osob (79,9 %) bylo české národnosti. Šedesát čtyři osob (23,8 %) mělo dokončené vysokoškolské vzdělání, zbývajících 205 osob (76,2 %) mělo základní nebo středoškolské vzdělání. Dvě stě dvacet devět osob (85,1 %) patřilo do skupiny mužů majících sex s muži (MSM), 32 osob (11,9 %) se deklarovalo jako heterosexuálních a 8 osob (3 %) patřilo do skupiny nitrožilních uživatelů drog.

Průměrná hodnota CD4+ T lymfocytů v tomto souboru dosahovala 556,2/ μl ($\pm 316,6$, 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 . Tyto byly označovány za osoby s pokročilou infekcí HIV (*advanced HIV disease*). Většina osob s pokročilou infekcí HIV, konkrétně 75,0 %, neměla žádné z AIDS definujících onemocnění. Sedmnáct z těchto jedinců bylo zařazeno do klinického stádia C na základě následující onemocnění: 5 osob s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis jirovecii*, 4 osoby s kadidovou ezofagitidou, 3 osoby s lymfomem, 2 osoby s mozkovou formou toxoplasmózy a 1 případ HIV-encefalopatie.

Tabulka 7 Základní charakteristika soboru (n=269)

Charakteristika	n (%)
Mužské pohlaví	253 (94,1)
Česká národnost	215 (79,9)
MSM	229 (85,1)
Vysokoškolské vzdělání	64 (23,8)
CD4+ <350/ μ l	68 (25,3)
CD4+ <200/ μ l	38 (14,1)

Očkování proti tetanu

Anamnestický údaj o proběhlém očkování 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. U zbývajících 7 subjektů (2,6 %) nebylo možné dohledat anamnestický údaj o očkování proti tetanu. U dvou z nich nebyla rovněž provedena laboratorní kontrola protilátek. U pěti zbývajících subjektů byla zjištěna protektivní hladina protilátek IgG, tj. celkově byla dostatečná hladina protilátek zjištěna u celkem 267 osob (99,3 %). Žádná z hodnocených osob nepotvrdila údaj o prodělaném onemocnění tetanem. V případě proočkování proti tetanu nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi 64 osobami s dokončeným vysokoškolským vzděláním a 205 osobami s nižším vzděláním ($p=1,000$). Podrobnosti viz Tabulka 8

Očkování proti chřipce

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.

Podíl osob s dokončeným vysokoškolským vzděláním byl mezi očkovánými významně vyšší ($p=0,003$), tito tvořili 15,6 %, zatímco osoby s nižším vzděláním tvořily pouze 3,9 %. Detaily viz Tabulka 8. Proočkovanost u pozdně odhalených osob byla nižší (4,4 %) v porovnání s osobami s méně pokročilou HIV infekcí (7,5 %). Souvislost mezi prodělaným očkováním a věkem nebyla zjištěna.

Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě (KME)

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. Rozmezí hladin těchto protilátek bylo 150–1600 VIEU/ml. Žádná z těchto osob neprodělala klíšťovou meningoencefalitidu v minulosti. Mezi 251 neočkovanými osobami nebyla zjištěna pozitivita specifických protilátek IgG.

Podíl osob s dokončeným vysokoškolským vzděláním byl mezi očkovánými významně vyšší ($p=0,044$), tito tvořili 12,5 %, zatímco osoby s nižším vzděláním tvořili pouze 4,9 %. Detaily viz Tabulka 8. Proočkovanost u pozdně odhalených osob byla rovněž nižší (4,4 %) v porovnání s osobami s méně pokročilou HIV infekcí (7,5 %). Souvislost mezi prodělaným očkováním a věkem nebyla zjištěna.

Očkování proti virové hepatitidě A (VHA) a B (VHB)

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. U třech dalších osob (1,6 %), které nedeklarovaly očkování v minulosti, byla rovněž zjištěna pozitivní hladina protilátek. Všechny tyto osoby vyloučily možnost prodělaní onemocnění VHA v minulosti.

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. Hladiny protilátek anti-HBs se pohybovaly v rozmezí 11,0 – >1000 mIU/ml. Devatenáct očkováných osob (18,2 %) mělo hladiny postvakcinačních protilátek <10

mIU/ml. Čtyři neočkované osoby uvedly, že v minulosti prodělaly virovou hepatitidu B.

Většina z vakcinovaných osob byla očkována proti oběma typům virových hepatitid (60 zároveň, pět v různém čase). Těchto 65 osob (24,2 % celého souboru) tvořilo 83,3 % ze všech osob očkovaných proti VHA a 62,5 % ze všech osob očkovaných proti VHB. Očkování pouze proti VHA bylo zjištěno u 13 osob (4,8 %) a pouze proti VHB u 39 subjektů (14,5 %).

Analýzou souboru byl zjištěn pozitivní vliv dokončeného vysokoškolského vzdělání na míru proočkovanosti (podrobnosti viz Tabulka 8). Osoby s vysokoškolským vzděláním byly častěji očkované proti VHA v porovnání s osobami s nižším vzděláním (48,4 % vs. 22,9 %) s hladinou významnosti $p < 0,001$. U VHB byl rozdíl mezi oběma skupinami zjištěn také, ale byl o něco méně vyjádřen (46,9 % vs. 36,1 %) s hladinou významnosti $p = 0,142$.

Významně vyšší proočkovanost proti VHB byla zjištěna u 44 osob ve věkové kategorii 18–26 let, kde dosahovala 84,1 %, ve srovnání s 225 osobami staršími 26 let, kde dosahovala pouhých 29,1 %. Rozdíl dosáhl statistické významnosti s hodnotou $p < 0,001$. Pokud byly v již zmiňované kategorii mladých osob ponechány pouze osoby české národnosti, vzrostla by proočkovanost proti VHB na 94,1 %. U VHA byla proočkovanost v obou věkových skupinách srovnatelná (27,3 % vs. 29,3 %) $p = 0,857$.

Proočkovanost proti oběma typům virové hepatitidy byla vyšší u osob s méně rozvinutou infekcí HIV v porovnání s pozdně odhalenými osobami. U VHA 32,3 %, resp. 19,1 % ($p = 0,044$), u VHB pak 43,8 % vs. 23,5 % ($p = 0,004$).

Očkování proti více jak jedné infekci

U méně než poloviny hodnocených subjektů, konkrétně 130 osob (48,3 %), bylo zjištěno v minulosti proběhlé očkování alespoň proti jedné ze zkoumaných infekcí (chřipka, klíšťová meningoencefalitida, hepatitida A nebo B). Všechna tato očkování jsou v České republice aplikována jako tzv. zvláštní nebo očkování na vlastní žádost. Proti jedné infekci bylo očkováno 55 osob (8 proti chřipce, 4 proti klíšťové meningoencefalitidě, 9 proti VHA a 34 proti VHB). Proti dvěma infekcím bylo vakcinováno 62 osob (54 proti VHA+VHB, jedna proti chřipce a KME, dvě proti chřipce a VHA, dvě proti KME a VHB a jedna proti VHA + KME). Proti třem infekcím bylo vakcinováno 13 osob (tři proti

chřipce a VHA+B, 8 proti KME, VHA+B, jedna proti chřipce, KME, VHA, jedna proti chřipce, KME a VHB). Žádná ze zařazených osob nebyla očkována proti všem čtyřem infekcím. Osoby s vysokoškolským vzděláním byly častěji očkovány proti alespoň jedné z těchto infekcí v porovnání s osobami s nižším vzděláním (68,8% vs. 42,0%, $p < 0,001$). Očkování proti minimálně dvěma z těchto infekcí bylo zjištěno u 45,3 % osob s vysokoškolským vzděláním, ale jen u 22,4 % osob s nižším než vysokoškolským vzděláním.

Tabulka 8 Rozdíly proočkovanosti v souvislosti s dosaženým vzděláním (n = 269)

Proočkovanost	Vzdělání			
	Celkem (n = 269)	Vysokoškolské (n = 64)	Nižší (n = 205)	p
Tetanus	262 (97,4 %)	60 (98,4 %)	199 (97,1 %)	1,000
Influenza	18 (6,7 %)	10 (15,6 %)	8 (3,9 %)	0,003
KME	18 (6,7 %)	8 (12,5 %)	10 (4,9 %)	0,044
VHA	78 (29,0 %)	31 (48,4 %)	47 (22,9 %)	<0,001
VHB	104 (38,7 %)	30 (46,9 %)	74 (36,1 %)	0,142

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. Z hlediska věkové distribuce, poměru mezi pohlavími a dle způsobu přenosu infekce HIV je tak tento soubor reprezentativní pro populaci osob s infekcí HIV v rámci celé České republiky (Kynčl J. et al., 2013).

Očkování proti tetanu

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

Zjištění séropozitivity u pěti osob, které nebyly schopny poskytnout údaje o očkování proti tetanu v minulosti, může znamenat pouze úspěšné očkování v minulosti. Vzhledem k extrémně nízkému výskytu infekce tetanu v naší oblasti lze totiž vyloučit možnost pozitivní sérologie v důsledku prodělaného onemocnění (ECDC tetanus). V důsledku to tedy znamená, že proti tetanu bylo očkováno minimálně 99,3 % osob v našem souboru. Takto zjištěné výsledky bez rozdílu věku či stupně vzdělání jsou dokladem dobře fungujícího systému povinného očkování proti tetanu (Mereckiene J. et al., 2014, Blank RR. et al., 2009).

Očkování proti chřipce

Zjištěná hodnota velice nízké proočkovanosťi 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 proočkovanosť proti chřipce 5,0 % a v sezóně 2014/2015 jen 4,9 % (Schmid P. et al., 2016, Böhmer MM. et al., 2012).

V rámci zemí střední a východní Evropy se Česká republika řadí mezi země s jednou z nejnižších hodnot proočkovanosťi (méně než 10 %) podobně jako Polsko (s hodnotou 9,5 % v běžné populaci) nebo Estonsko a Lotyšsko s hodnotou menší než 1 % ve věkové skupině nad 65 let (Nagata JM. et al. 2013, Cabrnachová H., Skibová J., 2010). Naproti tomu, v západní Evropě se proočkovanosť proti chřipce běžně pohybuje nad úrovní 30 % (Heinz FX. et al., 2013).

Vysvětlit tuto neuspokojivě nízkou proočkovanosť ve střední a východní Evropě není snadné. Mezi nejdůležitější faktory, které ovlivňují celou situaci, je nedostatek správných informací o chřipce v běžné populaci a z toho plynoucí nedostatečná obava z onemocnění. Obecně lze za nejpravděpodobnější vysvětlení označit nízké povědomí o této infekci a nedostatečnou propagaci očkování v laické populaci (Olmedo Lucerón 2021). Naproti tomu stojí zveličené obavy z nežádoucích účinků očkování, často umocněné zavádějícími informacemi v médiích dávající prostor pro antivakcinační tendence (Maďar R., 2013). Otázka ceny očkování hraje významnější roli jen v některých

zemích s nižším HDP (Kollaritsch H. et al., 2011).

Pozitivní vliv vyššího vzdělání na prevalenci očkování byl zjištěn v nejrůznějších studiích (Grgic-Vitek M., Klavs I., 2012). V našem souboru byl tento rozdíl významný, neboť u osob s vysokoškolským vzdělání byla proočkovanost např. proti chřipce čtyřikrát častější ($p=0,003$).

Očkování proti klíšťové meningoencefalitidě

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). Vysvětlením pro tak nízké a neuspokojivé hodnoty v post-komunistických zemích střední a východní Evropy, i přes epidemiologicky nepříznivou situaci, je přetrvávající nízké povědomí o tomto onemocnění a relativně vysoká cena vakcín. S touto hypotézou je konzistentní i pozitivní vliv vyššího vzdělání, podobně jak již bylo prezentováno u influenzy (Ho YL. et al., 2008, Valour F. et al., 2014, Martins S. et al., 2015).

Pozitivní sérologické výsledky jsou u všech očkovaných s vysokou pravděpodobností důsledkem proběhlého očkování, i když ani proběhlé onemocnění v minulosti nelze zcela vyloučit. Asymptomaticky proběhlá onemocnění klíšťovou meningoencefalitidou jsou poměrně běžná a v České republice byla zjištěna pozitivita specifických protilátek asi u 25 % osob, které neměly symptomy KME v minulosti (Kříž B. et al., 2015).

Na druhou stranu, kompletní absence specifických protilátek u nevakcinovaných osob může být způsobena zcela odlišnou epidemiologií HIV a klíšťové meningoencefalitidy. Infekce HIV je typicky městským onemocněním, zatímco klíšťová meningoencefalitida je onemocnění s přenosem vázaným na pohyb v přírodě, nejčastěji mimo velká města. Tyto rozdíly jsou příčinou i velice zřídka se vyskytující koinfekce HIV a Lymeské borreliózy (García-Monco JC. et al., 1989).

Očkování proti virové hepatitidě A a virové hepatitidě B

Většina publikovaných studií zaměřených na problematiku očkování se zabývá především imunogenicitou a účinností očkování, zatímco proočkovanosti je věnována podstatně menší pozornost. Proto je k dispozici relativně málo takto orientovaných dat. 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, Mad'ar R., 2013).

V našem souboru byla, zcela nepřekvapivě významně vyšší prevalence očkování proti VHB ve věkové skupině do 26 let. Toto zjištění odpovídá národní očkovací catch-up strategii u osob ve věku 12 let zavedené v roce 2001 (Dlhý J., Štěpánková A., 2011). V důsledku povinně zavedeného očkování proti VHB je méně vyjádřen vliv vzdělání na proočkovanost proti VHB, zatímco u nepovinně očkované VHA proočkovanost stoupá s vyšším vzděláním.

Vyšší proočkovanost proti VHA i VHB zároveň u osob, které byly jako infikované HIV odhaleny v méně rozvinuté fázi onemocnění, svědčí o lepším povědomí o zdravotních rizicích včetně doporučení očkování u osob z rizikových skupin (Matthews JE. et al., 2012). Velmi nízká míra séropozitivity protilátek anti-HAV mezi neočkovanými jedinci v naší skupině je konzistentní s publikovanými sérologickým přehledy z našeho regionu, kde celková míra séropozitivity protilátek anti-HAV bez ohledu na vakcinační status byla 37,4 % (Němeček V. et al., 2003). Na základě toho nelze Českou republiku zařadit mezi státy s nízkým výskytem VHA a zároveň výrazně vyšším výskytem VHA mezi osobami s infekcí HIV v porovnání se zbytkem populace (Nadwani R. et al., 1994, Sun HY. et al., 2009).

Očkování proti více jak jedné infekci

Jednoznačně vyšší proočkovanost proti více než jedné infekci byla zaznamenána u osob s vyšším vzděláním (45,3 % vs. 22,4 %). Toto není překvapivé, neboť osoby s vyšším vzděláním věnují větší pozornost svému zdravotnímu stavu a dosahují také delšího přežití, jak je patrné ze švýcarského výzkumného souboru osob s infekcí HIV (Gueler A. et al., 2017).

ZÁVĚR

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.

Podmínkou pro efektivní využití očkování v klinické praxi není jen vysoká míra účinnosti a bezpečnosti tohoto preventivního nástroje. Neméně důležité je i dobré povědomí o infekcích, proti kterým chceme očkovat a důvěra cílové populace v očkování jako takové.

5.5 Zmapování národní strategie očkování osob s infekcí HIV proti COVID-19 ve vybraných zemích střední a východní Evropy

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. Ke stanovení správných doporučení je zcela nezbytný dostatek dat týkajících se bezpečnosti a účinnosti jednotlivých vakcín v této specifické skupině osob.

Do doby vytvoření mezinárodních doporučených postupů očkování proti COVID-19 u osob s infekcí HIV bude v jednotlivých zemích nebo regionech panovat nejednotnost a bude zde aplikována odlišná vakcinační praxe.

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. Detailně viz Dotazník 1

Zamýšlenými respondenty byli zástupci všech členských zemí ECEE. Prostřednictvím e-mailu byli kontaktováni vedoucí největších HIV center v každé členské zemi, kterým byl zároveň rozeslán Dotazník. Zodpovědět otázky z dotazníku bylo možno 72 hodin po rozeslání. Všechny členské země ECEE byly informovány o tomto projektu čtyři týdny před rozesláním samotného dotazníku. Data byla sbírána v elektronické podobě v rámci sekretariátu ECEE ve Varšavě v Polsku. Zpracována byla dvěma odborníky z HIV centra ve Varšavě a dvěma odborníky z HIV centra FNB. Výsledky byly vyjádřeny pomocí absolutních čísel a procent.

VÝSLEDKY

Do výzkumu se zapojilo celkem 22 z 24 členských zemí (91,6 %): Albánie, Arménie, Bělorusko, Bosna a Hercegovina, Bulharsko, Černá Hora, Česká republika, Estonsko, Chorvatsko, Gruzie, Litva, Maďarsko, Moldávie, Polsko, Rumunsko, Rusko, Řecko, Srbsko, Slovensko, Slovinsko, Turecko a Ukrajina. Dva členské státy, Makedonie a Kosovo se projektu nezúčastnily pro nedostatek lokálních dat. Všech 22 respondentů (100 %) zodpovědělo kompletně 20 otázek z dotazníku. Většina respondentů (19/22; 86 %) byla z řad specialistů infekčního lékařství pracujících v HIV centrech různé velikosti (rozmezí počtu sledovaných pacientů 220–4777). Většina center, konkrétně 13 z 20 (65 %) působí při lůžkových odděleních nebo klinikách. Pouze 7 z 20 (25 %) je výhradně ambulantními zařízeními.

Dostupnost vakcín

V době výzkumu probíhala vakcinace již ve všech zúčastněných zemích s výjimkou Arménie, Bosny a Hercegoviny. Vakcinace byla z celého regionu zahájena nejdříve v Rusku, v listopadu 2020. Ve 12 státech došlo k zahájení v průběhu prosince 2020, ve třech v lednu 2021, ve dvou v únoru a třech v březnu 2021. Rovněž dostupnost a použití jednotlivých vakcín se významně lišilo napříč regionem. Detailně viz Tabulka 9

Dotazník 1 Otázky pro respondenty včetně možných odpovědí

Specialization	Infectious Diseases (ID) / HIV / Clinical Pharmacology/ Epidemiology
Characteristics of the center	ID/HIV inpatient clinic / ID /HIV outpatient clinic / Institute of Public Health
Number of patients registered in HIV center	Exact number or estimates
Did vaccination programme against COVID-19 start in your country?	YES/NO
Vaccines currently available (in use) in your country	Comirnaty / Anti-COVID-19 Moderna / Sputnik V /Vero Cell / EpiVacCorona / Covishield
Presence of the national COVID-19 vaccination strategy in your country	YES/NO
If yes, how is it promoted?	Campaign in media / Websites / Family doctor / Official statements
Do you have centralized governmental registration programme for COVID vaccinated persons?	YES/NO
Do you have privileged groups of persons to be vaccinated first in your country? Please specify.	YES/NO Health Care workers (HCWs) / Seniors / Social workers / Military / Teachers / Prisoners / Critical Infrastrucutre / Long term care staff and patients
Where are vaccinations performed (are there any pre-defined requirements)?	Clinics / Hospitals / Primary CareCenters / Mobile Units / Vaccination Centers
Are HIV positive patients prioritized?	YES/NO
Do you have national guidelines regarding vaccination against COVID-19 among HIV positive patients?	YES/NO
Do you have HIV positive patients vaccinated with COVID vaccine in your practice/country?	YES/NO
Where is vaccination of HIV positive patients proceeded?	ID/HIV outpatient clinic
Do you plan to vaccinate HIV positive patients at your centre?	YES/NO

Do you plan to follow-up vaccinated HIV positive patients?	YES/NO / Yes – antibody response / Yes – COVID incidence
Is your vaccination program allowing for vaccination of pregnant or lactating women?	YES/NO
If yes, please specify.	Pregnant HCWs (with their agreement) / According to the SPC (summary product characteristic) / Only lactating women / Only lactating HCWs / When the benefit outweighs the risk
Are you aware of any pregnant or lactating women being vaccinated in your country?	YES/NO
Are you aware of any women being denied vaccination because of pregnancy or lactation in your country?	YES/NO

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 žádné ze zúčastněných zemí nebyla stanovena preference některé z vakcín pro použití u osob s infekcí HIV. Vakcinační praxe byla v jednotlivých zemích odvozena od dostupnosti vakcín

Prioritizace a proočkovanost osob s infekcí HIV

V době uzavření databáze studie celkem 21 zemí plánovalo nebo již zahájilo vakcinaci proti COVID-19 v souladu s národními strategiemi, které byly zveřejněny a propagovány v médiích.

Tabulka 9 Národní programy vakcinace proti COVID-19

	Datum zahájení	Comirnaty či Spikevax	Sputnik-V	Vaxzevria	Další vakcíny	Centralizovaný program registrace	Specializovaná centra či jiná zařízení
Albánie	11.01.2021	Ano				Ano	Ano
Bělorusko	18.01.2021		Ano			Ne	Ano
Bosna a Hercegovina	11.03.2021			Ano		Ne	
Bulharsko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	Ano
Černá Hora	20.02.2021		Ano			Ne	
Česko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	Ano
Estonsko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	Ano
Gruzie	14.03.2021			Ano		Ano	
Chorvatsko	27.12.2020			Ano		Ano	
Lotyšsko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	
Maďarsko	26.12.2020	Ano	Ano	Ano	Sinopharm	Ano	Ano
Moldávie	02.03.2021			Ano		Ano	
Polsko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	Ano
Rumunsko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	Ano
Rusko	01.11.2020		Ano		EpiVac Korona	Ano	Ano
Řecko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	Ano
Slovensko	26.12.2020	Ano		Ano		Ano	
Slovinsko	27.12.2020	Ano		Ano		Ano	
Srbsko	24.12.2020	Ano	Ano		Sinopharm	Ano	Ano
Turecko	14.01.2021				Coronavac	Ano	Ano
Ukrajina	24.02.2021				CoviShield	Ano	Ano

Jednalo se o Albánii, Bělorusko, Bosnu a Hercegovinu, Bulharsko, Černou horu, Českou republiku, Estonsko, Chorvatsko, Gruzii, Litvu, Maďarsko, Moldávii, Polsko, Rumunsko, Rusko, Řecko, Srbsko, Slovensko, Slovinsko, Turecko a Ukrajinu. V 17 z 21 zemí (81 %) byla vakcinace centralizována a evidována v národním registru. Všechny 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). Podrobněji viz Tabulka 10.

V průběhu sledovaného období se lokální doporučení pro očkování osob s infekcí HIV napříč regionem nezměnila. Implementace samotné vakcinace se v čase vyvíjela příznivě a postupně se zlepšovala. 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 proočkovanosť 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.

Způsob realizace a distribuce vakcín

V 11 z 16 zemí (68,7 %) byla vakcinace osob s infekcí HIV soustředěna do specializovaných center. Ve specializovaných centrech v rámci klinik infekčního lékařství byla vakcinace realizována v jedné ze 16 zemí (6,2 %). Ve specializovaných centrech v rámci pracovišť všeobecného lékařství rovněž v jedné ze 16 zemí (6,2 %). Na pracovištích poskytující služby kombinující infekční a všeobecného lékařství byla vakcinace poskytována ve třech zemích ze 16 (18,7 %). V jedné zemi (6,2 %) bylo očkování realizováno na pracovišti všeobecného lékařství.

Plán sledovat další výstupy vakcinace deklarovalo 18 z 21 respondentů (85,7 %). Měřit hladiny protilátek a monitorovat počet případů COVID-19 u vakcinovaných osob zamýšlelo 11 pracovišť (52,3 %). Samotné měření hladin protilátek zamýšlela dvě centra (9,5 %) a ve dvou dalších centrech (9,5 %) plánují sledovat výskyt případů COVID-19 u vakcinovaných osob s infekcí HIV.

Tabulka 10 Pozice osob s infekcí HIV v národních doporučených postupech očkování proti COVID-19

	HIV jako priorita	Doporučené postupy očkování COVID-19	Očkování v HIV centrech	Plán vakcinovat HIV centrech	Plán na sledování HIV+ po očkování
Albánie	Ne		Ano	Ne	Ano
Bělorusko	Ne		Ne	Ne	Ne
Bosna a Hercegovina	Ne		Ne	Ano	Ano
Bulharsko	Ne		Ano	Ne	Ano
Černá Hora	Ano		Ne	Ano	Ano
Česká republika	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
Estonsko	Ne		Ano	Ano	Ne
Gruzie	Ne		Ne	Ano	Ano
Chorvatsko	Ne		Ne	Ano	Ano
Maďarsko	Ano		Ano	Ano	Ano
Lotyšsko	Ano		Ano	Ano	Ano
Maďarsko	Ano		Ano	Ano	Ano
Moldávie	Ne		Ne	Ne	Ano
Polsko	Ne		Ano	Ano	Ano
Rumunsko	Ano		Ano	Ne	Ano
Rusko	Ne		Ano	Ano	Ano
Řecko	Ano	Ano	Ano	Ne	Ano
Slovensko	Ano		Ano	Ne	Ano
Slovinsko	Ano		Ne	Ne	Ano
Srbsko	Ne	Ano	Ano	Ne	Ano
Turecko	Ne		Ne	Ano	Ne
Ukrajina	Ne		Ne	Ano	Ano

DISKUZE

Náš výzkum zjistil, že pouze několik zemí ve střední a východní Evropě (8) označilo osoby s infekcí HIV za prioritizované v souvislosti s očkováním proti COVID-19. Toto reflektuje nedostatečná data specifikující výši rizika získání infekce i těžšího průběhu

COVID-19 dostupná v době našeho výzkumu (BHIVA 2021, Kowalska JD. et al., 2021, BHIVA 2020, Del Amo J. et al., 2020, Lee KW. et al., 2021).

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).

Převážná většina zemí (22) plánuje sledovat dlouhodobé výstupy očkování proti COVID-19 ve svých kohortách osob s infekcí HIV. Naproti tomu jen v některých zemích je očkování proti COVID-19 zajišťováno přímo v rámci HIV center, což komplikuje získávání a sběr relevantních dat.

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

ZÁVĚR

Klinický průběh COVID-19 se pohybuje v široké škále od bezpříznakových infekcí až život ohrožující stavy. Osoby s infekcí HIV mohou být ve zvýšené míře vystaveny riziku

těžkého průběhu COVID-19 a očkování představuje účinný a bezpečný způsob prevence. Data dokládající účinnost a bezpečnost očkování proti COVID-19 u osob s diagnózou infekce HIV jsou nedostatečná. Nejlepším způsobem, jak zaplnit tyto informační mezery je realizace klinických studií na dostatečně velkých souborech osob. Takto získané údaje ve výsledku přispějí k poskytování lepší zdravotní péče.

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 relevantní data vztahující se k problematice očkování osob s infekcí HIV. Rozsah literárních dat, jako jsou doporučené postupy a původní práce prezentující výsledky výzkumných projektů na toto téma, je velice omezený. Ani po prostudování většiny z nich, doplněných o poznatky z vlastních výzkumů, není snadné vytvořit komplexní přehled celé problematiky.

V teoretické části jsou diskutována některá specifika infekce HIV, která mají nebo mohou mít vliv na účinnost či trvanlivost očkování. Některé publikované údaje byly ověřeny na nedostatečně malém souboru nebo nebyly ověřeny více jak jedním projektem. Někdy se jedná pouze o předpoklady a hypotézy vytvořené na základě obecných principů nebo na příkladu jiných onemocnění postihujících lidský imunitní systém.

Hlavním cílem disertační práce bylo ověřit některé z těchto hypotéz. Ve výzkumné části disertační práce jsou proto prezentovány výsledky čtyř výzkumných projektů, které pomáhají zodpovědět některé z důležitých otázek. Projekt *Proočkovanost osob s nově diagnostikovanou infekcí HIV-1* se zaměřuje na zjištění prevalence očkování, tzv. proočkovanosti proti některým onemocněním.

Projekty *Imunogenicita a bezpečnost pandemické vakcíny H1N1 2009 u osob s infekcí HIV-1* a *Imunogenicita očkování proti klišťové meningoencefalitidě zrychleným schématem u osob s infekcí HIV-1* jsou zaměřeny na účinnost a bezpečnost očkování a v menší míře také na trvání ochrany po očkování.

Mezinárodní výzkumný projekt *Národní strategie vakcinace proti COVID-19 u osob s infekcí HIV ve střední a východní Evropě*, který byl iniciovaný a koordinovaný naším Centrem reflektuje zcela nově vzniklou epidemiologickou situaci v souvislosti s pandemií SARS-CoV2.

Všechny zahrnuté projekty neposuzují význam samotného očkování pro osoby s infekcí HIV, který považují za neoddiskutovatelný. Ani přes vytrvalé úsilí mnoha zdravotníků ve snaze zlepšit povědomí o očkování a zvýšit proočkovanost proti některým onemocněním není situace v České republice zdaleka ideální. U pacientů s infekcí HIV je situace ještě o něco komplikovanější. Je tedy zcela nezbytné nejen pokračovat v získávání dalších strategických informací o účinnosti, jejím trvání, popř. dávkování očkovacích látek

osobám s infekcí HIV-1, ale především při každé příležitosti vyzdvihovat důležitost očkování a šířit osvětu v této oblasti.

Finálním praktickým výstupem Disertační práce je *Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1*, který byl 21.9.2021 schválen Výborem předsednictva Společnost infekčního lékařství ČLS JEP a jako Přílohu (Kapitola 8) ho uvádím v úplné formě.

Část lékařského kolektivu HIV Centra Fakultní Nemocnice Bulovka se bude v návaznosti na současné poznatky problematice očkování věnovat i v budoucnu.

7 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 lidského imunitního 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 setřídít maximum dostupných informací o problematice očkování dospělých osob s infekcí HIV.

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

Za klíčové považuji zjistit proočkovanosť 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 výzkumných 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 immunosuppressive diseases, immunogenicity and durability of protection can be altered. 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.

8 PŘÍLOHA

Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1

(schváleno výborem předsednictva Společnost infekčního lékařství ČLS JEP 21.9.2021)

Jilich D¹, Kosina P², Fleischhans L¹, Bartková D³, Machala L.⁴

¹Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice Bulovka a 1. LF UK v Praze; ²Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice Hradec Králové; ³Klinika infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava; ⁴Klinika infekčních nemocí Fakultní nemocnice Bulovka a 3. LF UK v Praze

Úvod

Očkování je vysoce účinným a bezpečným způsobem prevence mnoha infekčních onemocnění.

Osoby s infekcí HIV jsou zvýšenou měrou ohroženy řadou infekčních onemocnění včetně vakcinací preventabilních infekcí.

Infekce HIV, a především případný deficit buněčné imunity je příčinou určitých specifík v souvislosti s očkováním. Jedná se především o riziko alterované imunogenicity nebo kratšího trvání postvakcinační ochrany. Důležité je rovněž respektovat kontraindikaci živých vakcín u osob s hlubokým imunodeficitem.

Vakcinační strategie by měla být vždy vytvářena u každého pacienta individuálně a vakcinace realizována v rámci HIV centra nebo ve spolupráci s dispenzarizujícím HIV specialistou.

Břišní tyfus

HIV-pozitivní osoby pravděpodobně nejsou ve větším riziku infekce břišním tyfem, ale riziko těžšího průběhu obzvláště u osob s hlubším imunodeficitem nebo přidruženými faktory nelze vyloučit.

Preferovaná je neživá, polysacharidová vakcína podávaní intramuskulárně v jedné dávce. Alternativou může být živá, atenuovaná vakcína, kterou je vhodné očkovat výhradně osoby s aktuální hladinou CD4+ T lymfocytů >200/μl.

Doporučení: vhodné pro osoby ve významném riziku

neživá, polysacharidová vakcína v jedné dávce
při trvajícím riziku přeočkování každé 3 roky
kontrola protilátek není třeba

Herpes zoster (varicella zoster virus)

Vakcína proti herpes zoster účinným způsobem u VZV séropozitivních jedinců posiluje přirozenou postinfekční imunitu a snižuje tak riziko vzniku herpes zoster. Účinnost i bezpečnost této vakcíny byla ověřena i ve studii s HIV pozitivními jedinci.

Vakcína je určena VZV séropozitivním jedincům starším 50 let. Preferovaná je neživá, rekombinantní vakcína. Vakcína se podává subkutánně, event. intramuskulárně v jedné dávce. Alternativou může být starší, živá, atenuovaná vakcína, kterou je vhodné očkovat výhradně osoby s aktuální hladinou CD4+ T lymfocytů >200/μl.

Doporučení: možné u VZV séropozitivních osob starších 50 let

neživá, rekombinantní, adjuvovaná vakcína v jedné dávce
booster dávka a její interval není stanoven

Influenza

HIV-pozitivní osoby pravděpodobně nejsou ve větším riziku infekce influencí, ale riziko těžšího průběhu obzvláště u osob s hlubším imunodeficitem nebo přidruženými faktory bylo zaznamenáno.

Každoroční očkování výhradně neživou, tetravalentní očkovací látkou podanou intramuskulárně v průběhu podzimu nebo zimy je vhodné pro všechny osoby s HIV. U většiny očkovaných osob lze očekávat dobrou postvakcinační ochranu. U hluboce imunodeficitních osob může být míra ochrany nižší nebo dokonce nedostatečná.

Doporučení: vhodné u všech osob s HIV

neživá, čtyřvalentní vakcína v jedné dávce

každoročně v průběhu října – prosince
kontrola protilátek není třeba

Klíšťová meningoencefalitida

V endemických oblastech včetně České republiky je očkování vhodné u osob pohybujících se pravidelně či sporadicky v přírodě. Data ohledně rizika těžšího průběhu nebo míry komplikací u osob s HIV chybí.

K dispozici je inaktivovaná vakcína, kterou je doporučeno podat intramuskulárně ve standardním 3dávkovém schématu. Zrychlená schémata vakcinace se nezdají být vhodná. Interval pro přeočkování doporučená výrobcem nelze paušálně doporučit a ochranu je vhodné kontrolovat měřením hladiny specifických protilátek IgG. Za ochranný titer jsou považovány hodnoty >126 VIEU/ml. Očkovat lze v průběhu celého roku.

Doporučení: vhodné pro všechny osoby v riziku
inaktivovaná vakcína ve 3 dávkách
booster dávka každé 3 roky, event. dle aktuální hladiny protilátek

Meningokoky

Očkování proti meningokokům podléhá u osob s HIV obdobným doporučením jako u HIV negativních jedinců, tj. v dospělém věku je určeno osobám cestujícím do oblastí s vysokým výskytem a dále osobám ve významném riziku např. z hlediska profese. Ke zvážení je vakcinace u dosud neočkovaných dospělých osob mladších 25 let a osob s hlubokým deficitem buněčné imunity.

Preferované jsou konjugovaná čtyřvalentní vakcína (A, C, W, Y) podávaná intramuskulárně v jedné dávce a rekombinantní vakcína proti séro skupině B podaná intramuskulárně ve standardním schématu obsahující dvě dávky.

Podání booster dávek je při trvajícím riziku vhodné za 5 let

Doporučení: vhodné u všech osob s HIV mladších 25 let nebo osob s rizikovými faktory
(např. porucha funkce sleziny, zdravotnický personál, hluboký imunodeficit a další)

zvážit u všech osob s HIV
konjugovaná vakcína A, C, W, Y + rekombinantní B vakcína
booster dávka za 5 let
měření protilátek není doporučeno

Pneumokoky

Osoby s infekcí HIV mají obecně vyšší riziko rozvoje těžšího průběhu pneumokokových infekcí. Jedná se především o osoby starší 65 let, osoby s chronickými onemocněními. Ve vyšším riziku jsou i kuřáci. Z očkování proti pneumokokům mohou profitovat i osoby mladší a osoby bez rizikových faktorů.

Preferovaná je 13valentní konjugovaná vakcína, která se podává intramuskulárně v jedné dávce. Doporučení pro přeočkování není obecně stanoveno. Alternativou může být 23valentní polysacharidová vakcína aplikovaná intramuskulárně v jedné dávce.

Doporučení: vhodné u osob s rizikovými faktory

možné podat všem osobám s HIV/ zvážit u všech osob s HIV 13valentní konjugovaná vakcína v jedné dávce
kontrola protilátek ani přeočkování není doporučeno

Papilomaviry (HPV – Human Papilloma Viruses)

Očkování proti papilomavirům se doporučuje u osob obou pohlaví mladších 26 let, ideálně před zahájením sexuálního života. U osob s HIV je považováno za přínosné očkování do 40 let věku. U osob s již existující tkáňovou dysplázií v terénu HPV infekce se toto očkování doporučuje i u jedinců starších 40 let.

Očkování se provádí subjednotkovou, adjuvovanou vakcínou podávanou intramuskulárně ve 3 dávkách. Nejvhodnější je 9valentní vakcína. Schéma podání (0, 2, 6 měsíců) se u osob s HIV neliší od ostatní populace.

Doporučení: vhodné u všech osob s HIV mladších 40 let

9valentní, rekombinantní vakcína
3 dávky v rozmezí 0, 2, 6 měsíců
délka ochrany/nutnost přeočkování není stanovena

Poliomyelitida

Očkování proti poliomyelitidě je indikováno pouze u dosud neočkovaných osob a osob cestujících nebo pobývajících v místech s významným rizikem. Pro očkování/přeočkování se používá výhradně inaktivovaná vakcína (IPV).

Doporučení: vhodné u neočkovaných osob nebo osob ve významném riziku

inaktivovaná vakcína (IPV)

3 dávky (0, 1, 6 měsíců)

booster dávka každých 10 let (při trvajícím riziku)

SARS-CoV2

V současné době nejsou dostupná data dokládající míru účinnosti a bezpečnosti vakcín nebo předpokládanou délku ochrany proti SARS-CoV2 u osob s infekcí HIV. I přesto je toto očkování indikováno. Při vakcinaci by měly být upřednostněny osoby s aktuální hodnotou CD4+ T lymfocytů <350/μl, osoby starší 60 let a dále osoby s rizikovými faktory (obezita, arteriální hypertenze, chronická plicní onemocnění). V rámci klinických studií mRNA vakcín (společností Pfizer a Moderna) byly zařazeny i osoby s HIV-1. Ve finálních analýzách ale data těchto osob jsou zpracována v rámci celého souboru. Lze z toho tedy usuzovat, že bezpečnost těchto vakcín u osob s HIV-1 je srovnatelná s ostatními osobami zahrnutými ve zkoumané skupině. Vakcína Oxford/Astra Zeneca, používající vektorovou strategii, ve dvou výzkumných souborech zahrnula celkem 106 osob s HIV-1. Jednalo se o osoby s efektivně nastavenou antiretrovirovou terapií a průměrnou hodnotou CD4+ T lymfocytů okolo 700/μl. U HIV pozitivních a HIV negativních osob byla porovnávána bezpečnost a stejně tak i imunitní odpověď na podkladě T i B lymfocytů. Ve všech sledovaných parametrech byly výsledky obou porovnávaných skupin srovnatelné.

Doporučení: možno očkovat všechny osoby s HIV-1

výběr vakcíny dle dostupnosti (mRNA vakcíny preferovány)

dávkování dle výrobce

doporučení pro přeočkování nebyla dosud stanovena

Pozn. veškerá doporučení zohledňují poznatky dostupné v době publikování

Tetanus

Ochrana proti tetanu je nezbytná u všech osob. Očkovací schéma či podání booster dávky/dávek se odvozuje od očkovací historie každého jedince. Při nedostupnosti informací o očkovací historii lze schéma individuálně sestavit dle aktuální hladiny protilátek po podání 1. dávky vakcíny.

Očkování proti tetanu se provádí očkovací látkou obsahující toxoid, která u většiny osob (včetně HIV-pozitivních) vytváří dobrou a dlouhodobou ochranu. Za hladiny zajišťující dostatečnou ochranu se považují hodnoty specifických IgG vyšší než 1,0 IU/ml. Naopak hladiny nižší než 0,01 IU/ml ochranu neposkytují. U osob s dostatečnou hladinou protilátek mladších 60 let je vhodné hladinu protilátek změřit jedenkrát za 10 let. Při hladinách v rozmezí 0,1-0,99 IU/ml postačí jedna booster dávka, při hladinách nižších než 0,1 IU/ml je vhodné podat 3 dávky s odstupem minimálně 6 týdnů, resp. 6 měsíců a s následnou kontrolou hladiny protilátek za 4–6 týdnů po poslední booster dávce.

Doporučení: nezbytné u všech osob s HIV

neživá vakcína obsahující toxoid

booster dávka/y při hladině specifických IgG <0,1 IU/ml

při hladině specifických IgG >1,0 IU/ml kontrola každých 10 let

Virová hepatitida A

Očkování proti virové hepatitidě A je vhodné u všech osob bez specifických protilátek. Ve zvýšené míře je očkování vhodné u cestovatelů, obzvláště při cestách mimo Evropu, dále u osob užívajících drogy injekční cestou, mužů majících sex s muži a osob s chronickým hepatálním postižením, např. chronickou virovou hepatitidou nebo toxickým postižením jater.

Očkování se provádí inaktivovanou očkovací látkou, monovalentní nebo kombinovanou s virovou hepatitidou B. Preferována je monovalentní vakcína. Podání druhé dávky je doporučeno 6–12 měsíců po první, ale i při významnějším prodloužení tohoto intervalu lze očekávat dosažení dostatečné ochrany. Data o délce trvání ochrany při dodržení doporučeného schématu u osob s HIV chybí, ale u osob na nastavené ARV terapii bez významnějšího imunodeficitu lze očekávat srovnatelně dlouhou ochranu, tj. ochranu trvající desítky let. U osob účinně očkovaných před získáním infekce HIV lze očekávat

rovněž dlouhotrvající ochranu.

Doporučení: vhodné očkovat všechny neočkované osoby

2. dávka za 6–12 měsíců po první

u osob s hlubokým imunodeficitem lze použít 3dávkové schéma

(0, 1, 6 měsíců)

jednorázová kontrola protilátek po dokončené vakcinaci

podání 1 booster dávky u původně séropozitivních osob při vymizení protilátek

u osob s hlubokým imunodeficitem zvážit booster dávku 1x za 10 let

Virová hepatitida B

Osoby s infekcí HIV jsou ve zvýšené míře vystaveny riziku získání virové hepatitidy B. Zároveň existuje u osob s HIV vyšší riziko přechodu do chronicity a vyšší riziko rychlosti progresu hepatálního postižení. Toto se týká především osob s neléčenou infekcí HIV koinfikovaných virem hepatitidy B.

Vakcinace je doporučena u všech HBV séronegativních osob. Infekce HIV může ovlivňovat hladinu postvakcinačního titru protilátek a stejně tak i trvání postvakcinační ochrany. Proto je vhodné toto laboratorně monitorovat.

Očkování se provádí rekombinantní vakcínou ve standardním schématu 0, 1, 6 měsíců. Použití kombinované vakcíny proti VHA/B není preferováno pro nižší imunogenicitu B složky. Alternativou může být schéma obsahující 4 dávky vakcíny podané 0, 1, 2, 6–12 měsíců. Toto schéma doporučujeme zvolit u osob s hlubším deficitem buněčné imunity (s hladinou CD4+ T lymfocytů <350, event. 200/μl). Ve všech případech je vhodná kontrola hladiny anti-HBs za 4 týdny po poslední dávce vakcíny. Při hladině anti-HBs <100mIU/ml je vhodné podat jednu další dávku vakcíny obsahující 20μg antigenu nebo dvojnásobnou obsahující 40μg. Pokud je po dokončené vakcinaci hladina anti-HBs <10mIU/ml, považujeme takovou osobu za non-respondéra s nedostatečnou postvakcinační ochranou a měli bychom se pokusit hladinu anti-HBs zvýšit zopakováním celého vakcinačního schématu. Publikováno bylo použití dvojnásobné dávky vakcíny, event. použití adjuvované rekombinantní vakcíny (Fendrix®). Obě tyto alternativy jsou v ČR v současnosti hodnoceny jako „off label“.

U osob s dostatečnou postvakcinační hladinou anti-HBs je vhodné průběžně kontrolovat tuto hladinu v čase. Za ukazatel predikující dlouhotrvající dostatečné hladiny postvakcinačních protilátek je považována dosažená hodnota anti-HBs více než 1 000mIU/ml. U respondérů s hladinou CD4+ T lymfocytů >500 μ l by pětiletý interval pro přeočkování měl být dostatečný. Při poklesu hladiny pod 50–100mIU/ml je vhodné zvážit jednorázové podání booster dávky.

Doporučení: vhodné očkovat všechny HBV séronegativní osob

rekombinantní vakcína podaná intramuskulárně

dávkování: 0, 1, 6 měsíců / alternativně 0, 1, 2, 6–12 měsíců

jednorázová kontrola hladiny anti-HBs za 4 týdny po poslední dávce

kontrola protilátek v individuálním intervalu u respondérů (5 let)

podání booster dávky u respondérů při poklesu hladiny protilátek <100mIU/ml

opakování očkování u non-respondérů

Vzteklina

Očkování proti vzteklině je vhodné pro osoby ve významném nebo předpokládaném riziku expozice. U neočkovaných osob, které již byly vystaveny riziku, je vhodné provést post-expoziční profylaxi kombinací vakcinace a podáním imunoglobulinu (HRIG).

K očkování je vhodné použít inaktivovanou vakcínu na bázi buněčných kultur, která se u dosud neočkovaných osob podává intramuskulárně ve 3 dávkách (0, 7, 28 dní). U hluboce imunodeficitních osob ve významném riziku lze postvakcinační imunitu ověřit měřením specifických protilátek. Přeočkování pomocí 1 booster dávky je vhodné za 1 rok a dále při trvajícím riziku za 3–5 let. Při pochybnostech lze ochranu opět ověřit měřením protilátek.

Při post-expoziční profylaxi (u nevakcinovaných osob) je nezbytné podat imunoglobulin a zahájit očkování 5 dávkami vakcíny (ve schématu 0, 3, 7, 14 a 30 dní).

Doporučení: (pre-expozičně): u osob ve významném riziku

inaktivovaná vakcína na bázi buněčných kultur

3 dávky podané intramuskulárně (0, 7, 28 dní)

booster dávka za 3–5 let

Doporučení: (post-expozičně): nezbytné u všech exponovaných osob
HRIG + 5 dávek inaktivované vakcíny (0, 3, 7, 14 a 30 dní)

Žlutá zimnice

Očkování proti žluté zimnici je i nadále vyžadováno při cestování do některých zemí.

Jedná se o živou, atenuovanou vakcínu podávanou subkutánně, event. intramuskulárně v jedné dávce. Podání vakcíny proti žluté zimnici není vhodné u osob s CD4+ T lymfocytů <200/μl. Imunogenicita a bezpečnost této vakcíny byla ověřena u osob s HIV v několika menších souborech. Všechny vakcinované osoby by měly být poučeny o možných rizicích vyplývajících z použití živé vakcíny.

Doporučení: očkovat jen osoby s hladinou CD4+ T lymfocytů >200/μl
živá, atenuovaná vakcína v jedné dávce
podání booster dávky není vyžadováno
booster dávka v intervalu 10 let vhodná jen při významnému riziku

9 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AIDS	Syndrom získané imunitní nedostatečnosti (<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
Anti-HBc	Protilátka proti dřevému antigenu viru hepatitidy B
Anti-HBs	Protilátka proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B
APC	Antigen prezentující buňka (<i>Antigen Presenting Cell</i>)
ARV	Antiretroviróvá léčba (<i>Antiretroviral Therapy</i>)
BcR	Receptor na povrchu B-lymfocytu (<i>B-cell Receptor</i>)
BHIVA	Britská odborná společnost pro HIV (<i>British HIV Assosiation</i>)
BMI	<i>Body mass index</i>
CD	Systém klasifikace buněk dle povrchových molekul (<i>Cluster of Differentiation</i>)
CDC	Centrum pro kontrolu nemocí v USA (<i>Center for Disease Control and Prevention</i>)
CLIA	Chemoluminiscenční immunoassay (<i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>)
CMIA	Chemoluminiscenční immunoassay (<i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>)
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Centrální nervová soustava
COVID-19	Onemocnění způsobené SARS-CoV2 (<i>Coronavirus Infectious Disease</i>)
CYP	Skupina jaterních enzymů
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika

DNA	Deoxyribonukleová kyselina (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DTP	Očkování proti záškrtu, tetanu, pertussi
EACS	Evropská odborná společnost pro HIV (<i>European AIDS Clinical Society</i>)
ECDC	Evropské centrum pro kontrolu nemocí (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
ECEE	<i>Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group</i>
ELISA	Enzymatická imunoassay (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EMA	Evropská léková agentura (<i>European Medical Agency</i>)
FSME	Vakcína proti klíšťové meningoencefalitidě
GMC	Průměrná koncentrace protilátek (<i>geometric mean concentration</i>)
gp	Glykoprotein
H1N1	Podtyp viru chřipky A
HAART	Vysoce účinná antiretrovirová terapie (<i>Highly-Active Antiretroviral Therapy</i>)
HBsAg	Povrchový antigen viru hepatitidy B
HDP	Hrubý domácí produkt
HIV	Virus lidské imunodeficiencie (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	Hlavní histokompatibilitní komplex (<i>Human Leucocyte Antigen</i>)
HPV	Lidské papilloma viry (<i>Human Papilloma Viruses</i>)
HRIG	Imunoglobulin obsahující protilátky proti vzteklině (<i>Human Rabies Immuno Globulin</i>)

IFN	Interferon
IgG	Protilátky třídy G
IL	Interleukin
INSTI	Integrázové inhibitory (<i>Integrase Strand-Transfer Inhibitors</i>)
IPV	Inaktivovaná vakcína proti poliomyelitidě
IU	Mezinárodní jednotky (<i>International Units</i>)
KME	Klíšťová meningoencefalitida
LTR	Koncové části genetického materiálu (<i>Long-Terminal Repeats</i>)
MHC	Hlavní histokompatibilitní komplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
μl	Mikrolitr
MIP	Makrofágový zánětlivý protein (<i>Macrophage Inflammatory Protein</i>)
MSM	Muži mající sex s muži (<i>Men Who Have Sex With Men</i>)
NK	Přirozený zabíječ/druh buňky (<i>Natural Killer cell</i>)
nm	Nanometr
NNRTI	Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (<i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>)
NRL	Národní referenční laboratoř
NRTI	Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>)
OR	Poměr šancí výskytu určité události v závislosti na druhé události (<i>Odds Ratio</i>)

p24	Antigen p24
PAMP	Části patogenních mikroorganismů obsahují rozeznatelné vzory (<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>)
PCR	Polymerázová řetězová reakce (<i>Polymerase-Chain Reaction</i>)
PI	Proteázové inhibitory (<i>Protease Inhibitors</i>)
PPR	Receptory rozpoznávající PAMP (<i>Pathogen Pattern Receptors</i>)
RANTES	Protein sloužící jako atraktant pro T-lymfocyty (<i>Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted</i>)
RNA	Ribonukleová kyselina (<i>Ribonucleic Acid</i>)
SARS-CoV2	Coronavirus, vyvolavatel COVID-19
SD	Směrodatná odchylka (<i>Standard Deviation</i>)
SPC	Souhrn informací o přípravku
STR	Jednotabletový režim (<i>Single-Tablet Regimen</i>)
T buňka	T lymfocyt
TcR	Receptor na povrchu T-lymfocytu (<i>T-cell Receptor</i>)
VHA	Virová hepatitida A
VHB	Virová hepatitida B
VIEU	Vídeňské jednotky
VZV	Varicella-zoster virus
WHO	Světová zdravotnická organizace (<i>World Health Organization</i>)

10 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

ACTG - A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med.* 1996;335(15):1081-1090.

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.

Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, Molla E, Fernández-Fuentes MÁ et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:472.e7-472.e10

Alcorn K. People with HIV at greater risk of COVID-19 death in South Africa study. <https://www.aidsmap.com/news/jun-2020/people-hiv-greater-risk-covid-19-death-south-african-study>.

Alekseev AN, Chunikhin SP. Transmission of the tickborne encephalitis virus by ixodid ticks in the experiment (mechanisms, terms, species and sexual distinctions). *Parazitologia.* 1990;24:177–185.

Althoff KN. Late Presentation for HIV Care in the USA and Canada. (Poster 982). 17th CROI, San Francisco, USA, February 2010.

Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. and safety. TBE SAGE meeting. Geneva 2011

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

Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein J, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2008;9:57–61.

- 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
- Badell ML, Meaney-Delman D, Tuuli MG et al. Risks associated with smallpox vaccination in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1439–1451.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416.
- Baldovin T, Mel R, Bertoncillo C, Carpena 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.
- Baldwin CE, Sanders RW, Berkhout B. Inhibiting HIV-1 entry with fusion inhibitors. *Curr Med Chem*. 2003;10(17):1633-1642.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-871.
- Beaute J, Spiteri G, Warns-Petit E, Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. *Euro Surveill*. 2018;23(45):1800201.
- Beneš J a kolektiv, *Infekční lékařství*, Galén 2009, ISBN 978-80-7262-644-1
- Beran J, Douada P, Griel D, Zent O. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur using the rapid vaccination schedule. *Int J Med Microbiol*. 2004; 293 Suppl 37:130-133.
- Bertagnolio S, Thwin SS, Silva R, Ford N, Baggaley R, Vitoria M et al. Clinical characteristics and prognostic factors in people living with HIV hospitalized with COVID-19: findings from the WHO Global Clinical Platform. IAS 2021. Abstract 2498
- Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV*. 2021;8(1):24-32.

BHIVA 2008: BHIVA guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2008
<https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines>

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

BHIVA 2016: BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) <https://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines>

BHIVA 2020: British HIV Association & Terrence Higgins Trust: COVID-19 risk for people <https://www.bhiva.org/BHIVA-and-THT-COVID-19-risk-for-people-with-HIV-2020>

BHIVA, DAIG, EACS, GESIDA, Polish Scientific AIDS Society and Portuguese Association for the clinical study of AIDS (APECS); Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH) and SARS-CoV-2 vaccine advice for adults living with HIV; 2021 available at <https://www.bhiva.org/joint-statement-on-risk-of-COVID-19-for-PLWH-and-SARS-CoV-2-vaccine-advice>.

Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *N Engl J Med.* 1987;316:630–631.

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.

Blank PR, Schwenkglens M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect.* 2009;58(6):446-458.

Bogovic P, Lotric-Furlan S, Avsic-Zupanc T, Lusa L, Strle F. Factors associated with severity of tick-borne encephalitis: A prospective observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2018;26:25-31.

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.

Bouscarat F, Levacher-Clergeot M, Dazza MC, Strauss KW, Girard PM, Ruggeri C et al. Correlation of CD8 lymphocyte activation with cellular viremia and plasma HIV RNA levels in asymptomatic patients infected by human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996;12:17-24.

Bowersox J. Nevirapine approved by FDA. Food and Drug Administration. NIAID AIDS Agenda. 1996.

Brack-Werner R. Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. *AIDS*. 1999;13:1-22.

Brenner BG, Roger M, Routy JP, Moisi D, Ntemgwa M, Matte C et al; Quebec Primary HIV Infection Study Group. High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2007;195(7):951-959.

Brown LB, Spinelli MA, Gandhi M. The Interplay between HIV and COVID-19: summary of the data and responses to date. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(1):63-73.

Brüssow H. COVID-19: vaccination problems. *Environ Microbiol*. 2021;23:2878-2890.

Buhler T, Boos N, Leuppi-Taegtmeier AB, Berger CT. Febrile illness and bicytopenia within hours after tick-borne encephalitis booster vaccination. *NPJ Vaccines*. 2019;4:52.

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.

Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C, Corey L. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: cautionary tale. *Lancet*. 2020;396:68-69.

Burgisser P, Hammann C, Kaufmann D, Battegay M, Rutschmann OT. Expression of CD28 and CD38 by CD8⁺ T lymphocytes in HIV-1 infection correlates with markers of disease severity and changes towards normalization under treatment. *The Swiss HIV Cohort Study. Clin Exp Immunol*. 1999;115:458-463.

Cabrnochová H, Skibová J. Child vaccination rate in the Czech Republic those that apply to optional vaccination. *Vaccinology*. 2010;4(2):50-54.

Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet*. 2007;369(9569):1235-1236.

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.

Carbone J, Gil J, Benito JM, Navarro J, Munoz-Fernandez A, Bartolome J et al. Increased levels of activated subsets of CD4 T cells add to the prognostic value of low CD4 T cell counts in a cohort of HIV-infected drug users. *AIDS*. 2000;14:2823-2829.

Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*. 1999;283:1748-1752.

CDC classification system 1993: revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults

Clavel F, Guyader M, Guétard D, Sallé M, Montagnier L, Alizon M. Molecular Cloning and Polymorphism of the Human Immune Deficiency Virus Type 2. *Nature*. 1986;324(6098):691-695.

Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, Boswell RN, Lucey DR, Via CS et al. Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J Clin Invest*. 1989;84:1892-1899.

Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science*. 1995;270:1811-1815.

Cohen C, Moyes J, Tempia S. Mortality amongst patients with influenza-associated severe acute respiratory illness, South Africa, 2009–2013. *PLoS One*. 2015;10:e0118884.

Cohen C, Simonsen L, Sample J. Influenza-related mortality among adults aged 25–54 years with AIDS in South Africa and the United States of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55:996–1003.

Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29:1306–1310.

Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*. 1988;109:101–105.

Comirnaty SPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_cs.pdf

CONCORDE: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet*. 1994;343(8902):871-881.

Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1--infected individuals. *J Exp Med*. 1997;185:621-628.

Cooper TJ, Woodward BL, Alom S, Harky A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review. *HIV Med.* 2020;21(9):567-577.

COVID-19 Vaccine Janssen: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf

Croteau G, Doyon L, Thibeault D, McKercher G, Pilote L, Lamarre D. Impaired fitness of human immunodeficiency virus type 1 variants with high-level resistance to protease inhibitors. *J Virol.* 1997;71:1089-1096.

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

Crum-Cianflone NF, Eberly L, Duplessis C, Maguire J, Ganesan A, Faix D et al. Impact of the type of seasonal influenza vaccine on immune responses to the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine. *Clin Infect Dis.* 2011;52:138–146.

Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. *Infect Dis Ther.* 2017;6:303-331.

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.

Demicheli V, Debalini MG, Rivetti A. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD000977.

de Silva TI, Green ST, Cole J et al. Successful use of Fendrix in HIV-infected non-responders to standard hepatitis B vaccines. *J Infect.* 2014;68:397–399.

de Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ. A prospective open study of the efficacy of high-dose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2008;197:292–294.

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

Del Amo J, Polo R, Moreno S, Diaz A, Martinez E, Arribas JR et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(7):536-541.

Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM et al. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV-1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. *Clin Infect Dis.* 2017;64(1):53-59.

Dengler TJ, Zimmermann R, Meyer J, Sack FU, Girgsdies O, Kübler WE. Vaccination against tick-borne encephalitis under therapeutic immunosuppression. Reduced efficacy in heart transplant recipients. *Vaccine*. 1999;17(7-8):867-874.

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

Donaghy H, Pozniak A, Gazzard B, Qazi N, Gilmour J, Gotch F et al. Loss of blood CD11c(+) myeloid and CD11c(-) plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-1 infection correlates with HIV-1 RNA virus load. *Blood*. 2001;98:2574-2576.

EACS Guidelines Version 6, October 2011:
https://www.eacsociety.org/files/2011_eacsguidelines-v6.0-english_oct.pdf

EACS Guidelines Version 6.1, November 2011:
https://www.eacsociety.org/files/2011_eacsguidelines-v6.1-english_nov.pdf

EACS Guidelines Version 7.1, November 2014:
<https://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>

EACS Guidelines Version 8.0, October 2015:
https://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.0-english-revised_20160610.pdf

EACS Guidelines Version 9.0, October 2017:
https://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf

EACS Guidelines Version 10.0, November 2019:
https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf

EACS Guidelines Version 11.0, October 2021:
https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf

ECDC: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TBE-in-EU-EFTA.pdf>

ECDC tetanus - Disease Fact Sheet About Tetanus – ECDC 2014:
<https://www.ecdc.europa.eu/en/tetanus/facts>

ECDC 2014. Annual epidemiological report 2014 - vaccine preventable diseases.
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-2014-VPD-FINAL.pdf>

ECDC 2021. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies a deployment plans in the EU/EEA – 6 May 2021. ECDC: Stockholm; 2021 available at :
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-implementation-covid-19-vaccination-strategies-and-vaccine-deployment>

Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360:119-129.

Ehrlich HJ, Pavlova BG, Fritsch S, Poellabauer EM, Loew-Baselli A, Obermann-Slupetzky O et al. Randomized, phase II dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine: evaluation of safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2003;22(2):217-23.

Ehrlich HJ, Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Fritsch S, Mai I, Pavlova BG et al. Randomized, phase II, multicenter dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine in children: evaluation of safety and immunogenicity of two vaccinations with FSME-Immun R new. *Int J Med Microbiol*. 2004;293(37):126-127.

EMA/CHMP/VWP/164653/2005: Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-new-vaccines_en.pdf

Encephalitis (TBE).

http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_

Encepur SPC: <https://www.gskkompendium.cz/spc-encepur-pro-dospele>

Engerix SPC:

<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0103073&tab=texts>.

Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One*. 2015;10:e0118283.

EPIDAT, Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice:

<http://www.szu.cz/publikace/data/vyskyt-vybranych-hlasenych-infekci-v-ceske-republice>

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

Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1990;322:166-172.

Fausser S, Stich O, Rauer S. Unusual case of tick borne encephalitis with isolated myeloradiculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:909–910.

Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003;17(13):1871-1879.

Flynn PM, Cunningham CK, Rudy B. Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56:325–332.

Frater J, Ewer KJ, Ogbe A, Pace M, Adele S, Adland E et al. for the Oxford Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection. *Lancet HIV*. 2021; 8(8):474-485.

Freed ER, Duma RJ, Escobar MR. Vaccinia necrosum and its relationship to impaired immunologic responsiveness. *Am J Med*. 1972;52:411–420.

Fry TJ, Connick E, Falloon J, Lederman MM, Liewehr DJ, Spritzler J et al. A potential role for interleukin-7 in T-cell homeostasis. *Blood*. 2001;97:2983-2990.

Furlan SL, Strle F. Thrombocytopenia a common finding in the initial phase of tick borne encephalitis. *Infection*. 1995;23:203–206

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.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science*. 1984;224(4648):500-503.

Gao X, Nelson GW, Karacki P, Martin MP, Phair J, Kaslow R et al. Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *N Engl J Med*. 2001;344:1668-1675.

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.

Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, Cevik M, Collins S, Waters L, et al. Outcomes of COVID-19 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical

Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis*. 2020;73(7):2095-2106.

Giese M. *Introduction to Molecular Vaccinology*, Springer International Publishing AG, Switzerland, 2016. ISBN 978-3-319-25830-0

Giorgi JV, Detels R. T-cell subset alterations in HIV-infected homosexual men: NIAID Multicenter AIDS cohort study. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;52:10-18.

Gökengin D, Oprea C, Uysal S, Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? *J Virus Erad*. 2016;2(3): 56–161.

Gonda MA. Molecular genetics and structure of the human immunodeficiency virus. *J Electron Microscop Tech*. 1988;8(1):17-40.

Gottlieb MS, Wolfe PR, Chafey S. Response of AIDS-related thrombocytopenia to intravenous and oral azidothymidine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1987;3(2):109-114.

Grgic-Vitek M, Klavs I. Low coverage and predictors of vaccination uptake against tick-borne encephalitis in Slovenia. *Eur J Public Health*. 2012;22(2):182-186.

Grinspoon S, Mulligan K. Department of Health and Human Services Working Group on the Prevention and Treatment of Wasting and Weight Loss. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:69-78.

Guan M. Frequency, causes, and new challenges of indeterminate results in Western blot confirmatory testing for antibodies to human immunodeficiency virus. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(6):649-659.

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.

Gunther G, Haglund M, Linquist L, Forsgren M, Skoldenberg B. Tick borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningoencephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol*. 1997;244:230–238.

Gutierrez MDM, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Does choice of antiretroviral drugs matter for inflammation? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(5):389-396.

Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstien B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*. 2005;23(25):3232-3235.

Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med.* 1996;335(15):1081-1090.

Hansson KE, Rosdahl A, Insulander M, Vene S, Lindquist L, Gredmark-Russ S et al. Tick-borne Encephalitis Vaccine Failures: A 10-year Retrospective Study Supporting the Rationale for Adding an Extra Priming Dose in Individuals Starting at Age 50 Years. *Clin Infect Dis.* 2020;70(2):245-251.

Harabacz I, Bock H, Jungst C, Klockmann U, Praus M, Weber R. A randomized phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using three different doses and two immunization regimens. *Vaccine.* 1992;10:145-150.

Haselow D. Vaccination-related side effects, humoral immunity, and adverse events during the civilian smallpox vaccination campaign, Arkansas, 2003. *Public Health Nurs.* 2015;33(2):129-138.

Haseltine WA. Replication and pathogenesis of the AIDS virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1988;1(3):217-240.

Havrix SPC. Souhrn údajů o přípravku Havrix 1440 (720):
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0056572&tab=texts>

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS.* 2002;16(8):1119-1129.

Heinz FX, Allison SL. Flavivirus structure and membrane fusion. *Adv Virus Res.* 2003;59:63–97.

Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine.* 2007;25:7559-7567.

Heinz FX, Stiasny K, Holzmann H, Grgic-Vitek M, Kriz B, Essl A et al. Vaccination and tick-borne encephalitis, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(1):69-76.

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

Hertzell KB, Pauksens K, Rombo L, Knight A, Vene S, Askling HH. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study. *Vaccine.* 2016;34(5):650-655.

Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med.* 1995;333(7):450-451

Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: a cross-sectional study. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(1):65-70.

Hoebe CJ, Vermeiren AP, Dukers-Muijters NH. Revaccination with Fendrix® or HBVaxPro® results in better response rates than does revaccination with three doses of Engerix-B® in previous nonresponders. *Vaccine*. 2012;30:6734–6737.

Hoffmann Ch, Rockstroh J, HIV 2015/2016, Medizin Fokus Verlag, Hamburg, SRN ISBN: 978-3-941727-17-5

Hoffmann Ch, Casado JL, Harter G, Vizcarra P, Moreno A, Cattaneo D et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med*. 2021;22:372-378.

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.

Hopf S, Garner-Spitzer E, Hofer M, Kundi M, Wiedermann U. Comparable immune responsiveness but increased reactogenicity after subcutaneous versus intramuscular administration of tick borne encephalitis (TBE) vaccine. *Vaccine* 2016; 34: 2027-2034.

Huang SS, Barbour JD, Deeks SG, Huang JS, Grant RM, Ng VL et al. Reversal of human immunodeficiency virus type 1-associated hematosuppression by effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30:504-510.

Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med*. 1996;2:1240-1243.

Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003;187:1534-1543.

Hyriak K, Koren DE. Fostemsavir: A Novel Attachment Inhibitor for Patients with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *Ann Pharmacother*. 2021;55(6):792-797.

Chacón L, Mateos ML, Holguín Á. Relevance of cutoff on a 4th generation ELISA performance in the false positive rate during HIV diagnostic in a low HIV prevalence setting. *J Clin Virol*. 2017;92:11-13.

Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*. 1997;387:183-188.

Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Diakoku M, Yano M, Kikuchi Y et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis*. 2002;34(3):379-385.

infekce.cz 2019: Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně <https://www.infekce.cz/DPHIV19.htm>

infekce.cz 2022: Aktualizovaná verze velkého doporučeného postupu diagnostiky a léčby covidu-19. <https://www.infekce.cz/zprava22-23.htm>

Imvanex SPC. Summary of product characteristics:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002596/WC500147896.pdf

Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, Ashton LJ, Benfield TL, Buchbinder SP et al. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med*. 2001;135:782-795.

Jack AD, Hall AJ, Maine N. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis*. 1999;179:489-492.

Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386:509-520.

Jelinek T. TBE--update on vaccination recommendations for children, adolescents, and adults. *Wien Med Wochenschr*. 2012;162:248-251.

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.

Jilich D, Havlíčková M, Veselý D, Rozsypal H, Jiřincová H, Staňková M et al. Immunogenicity and safety of pandemic H1N1 2009 influenza vaccine for HIV-1 patients. *Acta Virol*. 2012;56(4):349-351.

Jilich D, Malý M, Fleischhans L, Kulířová V, Machala L. Cross-sectional study on vaccination coverage in newly diagnosed HIV-infected persons in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(3):217-222.

Jilich D, Malý M, Kosina P, Fleischhans L, Machala L. Immunogenicity and safety of rapid scheme vaccination against tick-borne encephalitis in HIV-1 infected persons. *Epidemiol Infect.* 2021;28(1):1-6.

Jilich D, Kosina P, Fleischhans L, Bartková D, Machala L. Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1. [www. https://www.infekce.cz/Legislativa/DP-HIV-1-ockovani-0921p.pdf](https://www.infekce.cz/Legislativa/DP-HIV-1-ockovani-0921p.pdf)<https://www.infekce.cz/Legislativa/DP-HIV-1-ockovani-0921p.pdf> (2021)

Jílková E, Vejvalková P, Stiborová I, Skorkovský J, Král V. Serological response to tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in the elderly-results from an observational study. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(7):797-803.

Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, Boelkins MR, Dumkow LE. Managing COVID-19 in renal Transplant Recipients: A review of Recent Literature and case Supporting Corticosteroid-sparing Immunosuppression. *Pharmacotherapy.* 2020;40:517-524.

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.

Kalayjian RC, Landay A, Pollard RB, Taub DD, Gross BH, Francis IR et al. Age-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus (HIV) disease: association of age and HIV infection with naive CD8+ cell depletion, reduced expression of CD28 on CD8+ cells, and reduced thymic volumes. *J Infect Dis.* 2003;187:1924-1933.

Katzman M, Lederman MM. Defective postbinding lysis underlies the impaired natural killer activity in factor VIII-treated, human T lymphotropic virus type III seropositive hemophiliacs. *J Clin Invest.* 1986;77:1057-1062.

Kawamura T, Gulden FO, Sugaya M, McNamara DT, Borris DL, Lederman MM et al. R5 HIV productively infects Langerhans cells, and infection levels are regulated by compound CCR5 polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:8401-8406.

Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: Covid 10 in patients with diabetes: Risk factor that increase morbidity. *Metabolism.* 2020;108:154224

Kollaritsch H, Chmelik V, Dontsenko I, Grzeszczuk A, Kondrusik M, Usonis V et al. The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries: report from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region. *Vaccine.* 2011;29(28):4556-4564.

Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, Karganova G, Barrett A, Suss J et al. Background Document on Vaccines and Vaccination against Tick-borne Encephalitis (TBE). http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf.

Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Holzmann H, Hombach J, Bjorvatn B, Barrett A. Vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:1103-1119.

Kollaritsch H. TBE vaccines: immunogenicity, effectiveness and safety. TBE SAGE meeting. Geneva 2011
http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_April_2011_tbe_Kollaritsch.pdf

koronavirus.gov.hu: <https://koronavirus.gov.hu/>

korona.gov.sk: <https://korona.gov.sk/koronavirus-na-slovensku-v-cislach/>

Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol*. 1994;68:4650-4655.

Kovacs A, Al-Harhi L, Christensen S, Mack W, Cohen M, Landay A. CD8(+) T cell activation in women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2008;197(10):1402-1407.

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.

Kowalska JD, Kase K, Vassilenko A, Harxhi A, Lakatos B, Lukic GD et al. The characteristics of HIV-positive patients with mild/asymptomatic and moderate/severe course of COVID-19 disease-A report from Central and Eastern Europe. *Int J Infect Dis*. 2021;104:293-296.

Kříž B, Malý M, Beneš Č, Daniel M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in the Czech Republic 1970-2008. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12(11):994-999.

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.

Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, Calarota S, Dornadula G, Zhang H et al. Intensification and stimulation therapy for human immunodeficiency virus type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2002;186:1403-1411.

Kunz C, Hofmann H, Stary A. Field studies with a new tick-borne encephalitis (TBE) vaccine. *Zentral Bakteriell Orig A*. 1976; 234:141-144.

Kynčl J, Havlíčková M. Influenza is a preventable disease. *Med. Praxi.* 2013;(8-9):279-281.

Lange CG, Lederman MM, Madero JS, Medvik K, Asaad R, Pacheco C et al. Impact of suppression of viral replication by highly active antiretroviral therapy on immune function and phenotype in chronic HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:33-40.

Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS.* 2003;17(14):2015-2023.

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.

Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1432–1440.

Lee KW, Yap SF, Ngeow YF, Lye MS. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3554.

Lesko CR, Bengtson AM. HIV and COVID-19: Intersecting Epidemics With Many Unknowns. *Am J Epidemiol.* 2021;190(1):10-16.

Lin KY, Chen GJ, Lee YL, Huang YC, Cheng A, Sun HY et al. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: a review. *World j Gastroenterol.* 2017;23(20):3589-3606.

Lindblom P, Wilhelmsson P, Fryland L, Matussek A, Haglund M, Sjöwall J et al. Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. *PLoS One.* 2014;9(6):e100860.

Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet.* 2009;371:1861–1871

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.

Liu H, Chao D, Nakayama EE, Taguchi H, Goto M, Xin X et al. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:458-4585.

Loew-Baselli A, Konior R, Pavlova BG, Fritsch S, Poellabauer E, Maritsch F et al; FSME-IMMUN study group. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine*. 2006;24:5256-5263

Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Koska M, Bobrovsky R et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN 0.5 ml in adults aged 18-67 years. *Hum Vaccin*. 2009;5:551-556.

Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Firth C, Petermann R et al. Prevention of tickborne encephalitis by FSME-IMMUN vaccines: review of a clinical development programme. *Vaccine*. 2011;29:7307-7319.

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

Mahdi SA, Koen AL, Izu A, Fairlie L, Cutland CL, Baillie V et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV2 in people living with and without HIV in South Africa: an interim analysis of a randomised, a double blind placebo-controlled, phase 1B/2A trial. *Lancet HIV*. 2021;8(9):568-580

Mallal SA, Moore CB, Carvalho F, Patterson A, Liu C, Goodridge D et al. HIV adaptation to HLA-restricted immune responses-Implications for vaccine design and evaluation. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA. Abstract 327.

Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet*. 2002;31:429-434.

Martin-Carbonero L, Poveda E. Hepatitis B virus and HIV infection. *Semin Liver Dis*. 2012;32:114–119.

Martinez-Maza O, Crabb E, Mitsuyasu RT, Fahey JL, Giorgi JV. Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) is associated with an in vivo increase in B lymphocyte activation and immaturity. *J Immunol*. 1987;138:3720-3724.

Martins S, Livramento A, Andrigueti M, Kretzer IF, Machado MJ, Spada C et al. Vaccination coverage and immunity against hepatitis B among HIV-infected patients in South Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(2):181-186.

Matoušková I, Kollárová H, Janoutová G, Janout V. Vaccination against tetanus. *Vaccinology*. 2007;1(3):130-139.

Matthews JE, Stephenson R, Sullivan PS. Factors associated with self-reported HBV vaccination among HIV-negative MSM participating in an online sexual health survey: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(2):e30609.

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.

Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tick borne encephalitis in an area of high endemicity in Lithuania: disease severity and long term prognosis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:650–658.

Minta DK, Traoré AM, Soucko AK, Dembélé M, Coulibaly Y, Dicko MS et al. Morbidity and mortality of tetanus in the infectious diseases department, Point G teaching hospital, in Bamako, Mali (2004-2009). *Bull Soc Pathol Exot*. 2012;105(1):58-63.

Moir S, Malaspina A, Ogwaro KM, Donoghue ET, Hallahan CW, Ehler LA, Liu S et al. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10362-10367.

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.

mzcr.cz: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/vakcinace-cr>

Nadwani R, Caswell S, Boag F, Lawrence AG, Coleman JC. Hepatitis A seroprevalence in homosexual and heterosexual men. *Genitourin Med*. 1994;70(4):325-328

Nagata JM, Hernandez-Ramos I, Kurup AS, Albrecht D, Vivas-Torrealba C, Franco-Paredes C. Social determinants of health and seasonal influenza vaccination in adults ≥ 65 years: a systematic review of qualitative and quantitative data. *BMC Public Health*. 2013;13:388.

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

Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol*. 2002;12(3):179-193.

Němeček V, Částková J, Fritz P, Linhartová A, Švandová E, Šramová H, Kříž B. The 2001 serological survey in the Czech Republic – Viral Hepatitis. *Cent Eur J Publ Health*. 2003;11:54-61.

Neuzil KM, Coffey CS, Mitchel EF, Griffin MR. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:304–307.

Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2013;24:117–122.

NIKO - Doporučení NIKO k očkování proti tetanu v dospělosti:
https://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/doporuceni-niko-k-ockovani-proti-tetanu-v-dospelosti2-52013-_7786_1985_5.html

Oberdan L, Cunningham A, Stern P. Vaccine immunology. *Perspectives in Vaccinology*. 2011;1(1):25-59. ISSN 2210-7622

Olmedo Lucerón C, Limia Sánchez A, Santamarina C. Vaccination confidence against influenza in Spain: reasons of hesitancy discourses and attitudes in general population and healthcare workers. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;25:1-13.

Pacanowski J, Kahi S, Baillet M, Lebon P, Deveau C, Goujard C et al. Reduced blood CD123+ (lymphoid) and CD11c+ (myeloid) dendritic cell numbers in primary HIV-1 infection. *Blood*. 2001;98:3016-3021.

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.

Papenburg J, Baz M, Hamelin M, Rheume C, Carbonneau J, Ouakki M et al. Evaluation of serological diagnostic methods for the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:520–522.

Parola P, Raoult D. Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis*. 2001;32:897–928.

Patki AH, Zielske SP, Sieg SF, Lederman MM. Preferential S phase entry and apoptosis of CD4(+) T lymphocytes of HIV-1-infected patients after in vitro cultivation. *Clin Immunol*. 2000;97:241-247.

Pawelczyk A, Bednarska M, Kowalska JD, Uszynska-Kaluza B, Radkowski M, Welc-Faleciak R. Seroprevalence of six pathogens transmitted by the *Ixodes ricinus* tick in asymptomatic individuals with HIV infection and in blood donors. *Sci Rep*. 2019;9(1):2117.

Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time.

Pitcher CJ, Quittner C, Peterson DM, Connors M, Koup RA, Maino VC et al. HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection, but decline with prolonged viral suppression. *Nat Med.* 1999;5(5):518-525.

Phung BC, Sogni P, Launay O. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17360-17367.

Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines (Sixth Edition).* 2013. Elsevier, USA. ISBN: 978-1-4557-0090-5

Plummer MM, Pavia CC. COVID-19 Vaccines for HIV-infected Patients. *Viruses.* 2021;13(1890):1-16.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.

Poellabauer EM, Pavlova BG, Low-Baselli A, Fritsch S, Prymula R, Angermayr R et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine.* 2010;28:4680-4685.

Prelog M, Wilk C, Keller M, Karall T, Orth D, Geiger R et al. Diminished response to tick-borne encephalitis vaccination in thymectomized children. *Vaccine.* 2008;26(5):595-600.

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

Quinones-Mateu ME, Mas A, Lain de Lera T, Soriano V, Alcamí J, Lederman MM et al. LTR and tat variability of HIV-1 isolates from patients with divergent rates of disease progression. *Virus Res.* 1998;57:11-20.

Redfield RR, Wright DC, James WD et al. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N Engl J Med.* 1987; 316: 673–676.

Rendi-Wagner P, Paulke-Korinek M, Kundi M, Wiedermann U, Laaber B, Kollaritsch H. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine.* 2007;25:5097-5101.

Roederer M, Dubs JG, Anderson MT, Raju PA, Herzenberg LA. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest.* 1995; 95:2061-2066.

Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA et al. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997;278:1447-1450.

Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed CR et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang*. 2012;102(1):82-90.

Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2002;8:2:115-121.

Safic Stanic H, Babic I, Maslovic M, Dogic V, Bingulac-Popovic J, Miletic M et al. Three-Year Experience in NAT Screening of Blood Donors for Transfusion Transmitted Viruses in Croatia. *Transfus Med Hemother*. 2017;44(6):415-420.

Salkowitz JR, Bruse SE, Meyerson H, Valdez H, Mosier DE, Harding CV et al. CCR5 promoter polymorphism determines macrophage CCR5 density and magnitude of HIV-1 propagation in vitro. *Clin Immunol*. 2003;108(3):234-240.

Schösser R, Reichert A, Mansmann U, Unger B, Heininger U, Kaiser R. Irregular tick-borne encephalitis vaccination schedules: the effect of a single catch-up vaccination with FSME-IMMUN. A prospective non-interventional study. *Vaccine*. 2014;32:2375-2381.

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

Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2011;52:219–227.

Sheth AN, Patel P, Peters PJ. Influenza and HIV: Lessons from the 2009 H1N1 Influenza pandemic. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8:181–191.

Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ-Sci B*. 2020;21:343-360.

Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ, Wolinsky S, Larson M, Reilly C et al. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J Clin Invest*. 2002;110:1133-1139.

Schinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L et al. Efficacy of NVX-CoV2737 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021;384:1899-1909.

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.

Schneider H. Uber epidemische acute Meningite serosa. *Wien Klin Wochenschr*. 1931;44:350–352.

Schondorf I, Beran J, Cizkova D, Lesna V, Banzhoff A, Zent O. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine*. 2007;25:1470-1475.

Sieg SF, Bazdar DA, Harding CV, Lederman MM. Differential expression of interleukin-2 and gamma interferon in human immunodeficiency virus disease. *J Virol*. 2001;75:9983-9985.

Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *AIDS*. 2017;31(15):2035-2052.

Smith KY, Valdez H, Landay A, Spritzler J, Kessler HA, Connick E et al. Thymic size and lymphocyte restoration in patients with human immunodeficiency virus infection after 48 weeks of zidovudine, lamivudine, and ritonavir therapy. *J Infect Dis*. 2000;181:141-147.

Soumelis V, Scott I, Gheyas F, Bouhour D, Cozon G, Cotte L et al. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. *Blood*. 2001;98:906-912.

Spikevax SPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_cs.pdf

Steffen R. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in international travellers to Western/Central Europe and conclusions on vaccination recommendations. *J Travel Med*. 2016;23:4.

Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, O'Sullivan E, Schneider C, Adam A et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *AIDS* 2002;16:1479-1487.

Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med*. 2001;344:720-725.

Strain MC, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Smith DM, Leigh-Brown AJ et al. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV: intrinsic stability predicts lifelong persistence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:4819-4824.

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.

Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine*. 2003;21:19–35.

szu.cz 2019: Zprávy o šíření HIV/AIDS za rok 2019

<http://www.szu.cz/tema/prevence/zpravy-o-vyskytu-a-sireni-hiv-aids-za-rok-2019>

Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljostad U, Mygland A et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J of Neurol*. 2017;24:1214-1261.

Tasker SA, Schnepf GA, Lim M et al. Unintended smallpox vaccination of HIV-1-infected Individuals in the United States military. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1320–1322.

Taub DD, Ershler WB, Janowski M. Immunity from smallpox vaccine persists for decades: a longitudinal study. *Am J Med*. 2008;121:1058–1064.

Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIVinfected individuals. *AIDS*. 1994;8:558–559.

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.

Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1478–1484.

Teixeira L, Valdez H, McCune JM, Koup RA, Badley AD, Hellerstein MK et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *AIDS*. 2001;15:1749-1756.

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.

Twinrix SPC: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0026816&tab=texts>

UNAIDS Data 2019: <https://www.unaids.org/en/topic/data>

Urbanus AT, van Houdt R, van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral Hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. *EuroSurveill.* 2009;14:1025.

Valdez H, Smith KY, Landay A, Connick E, Kuritzkes DR, Kessler H et al. Response to immunization with recall and neoantigens after prolonged administration of an HIV-1 protease inhibitor-containing regimen. ACTG 375 team. AIDS Clinical Trials Group. *AIDS.* 2000;14:11-21.

Valour F, Cotte L, Voirin N, Godinot M, Ader F, Ferry T et al. Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, *Streptococcus pneumoniae*, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients. *Vaccine.* 2014;32(35):4558-4564.

Vaxzevria SPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_cs.pdf

Veiga APR, Casseb J, Duarte AJS. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA (naive) and CD45RO (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. *Vaccine.* 2006;24:7124–7128.

Velay A, Solis M, Kack-Kack W, Gantner p, Maquart M, Marnot M et al. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): A marked increase of TBE cases in France in 2016. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018;9:120-125.

Vyhláška č. 537/2006. Vyhláška o očkování proti infekčním nemocem:
<https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=537&r=2006>

Wateba M, Diop S, Nichols S, Adjoh S, Gbadamassi G, Patassi A et al. Tetanus and HIV: a fortuitous association? *Sante.* 2008;18(3):131-134.

Weinbaum CM, Lyerla R, Mackellar DA, Valleroy LA, Secura GM, Behel SK et al. The Young Men's Survey phase II: hepatitis B immunization and infection among young men who have sex with men. *Am J Public Health.* 2008;98(5):839-845.

Welc-Faleciak R, Kowalska JD, Bednarska M, Szatan M, Pawelczyk A. Molecular identification of tick-borne pathogens in asymptomatic individuals with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):227.

WHO 2002 Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance: www.who.int

WHO 2019 World Health Organization Europe. Immunization of People Living with HIV and People at Risk of HIV infection:
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/78502/E90840_Chapter_12.pdf

Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, Carrington M et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. ALIVE Study, Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC). *Science*. 1998;279:389-393.

Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson J, Ross L, D'Agati VD et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med*. 2001;344:1979-1984.

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.

Wolthers KC, Bea G, Wisman A, Otto SA, de Roda Husman AM, Schaft N et al. T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science*. 1996;274:1543-1547.

Ya-dong G, Mei D, Xiang D, Jin-jin Z, Ahmet KA, Dilek A et al. Risk factors for severe critically ill COVID-19 patients. A review. *Allergy*. 2020;76:428-455.

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.

Yang H, Rotstein DM. Novel CCR5 antagonists for the treatment of HIV infection: a review of compounds patented in 2006 - 2008. *Expert Opin Ther Pat*. 2010;20(3):325-354.

Zambito Marsala S, Pistacchi M, Gioulis M. Neurological complications of tick borne encephalitis : the experience of 89 patients studied and literature review. *Neurol Sci*. 2014;35:15-21.

Zavadská D, Anca I, Andre F, Bakir M, Chlíbek R, Cizman M et al. Recommendations for tick-borne encephalitis vaccination from the CEVAG. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(2):362-374.

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.

Zent O, Plentz A, Schwarz TF, Frühwein N, Kuhr HB, Broeker M et al. TBE booster immunization according to the rapid immunization schedule: are 3-year booster intervals really necessary? *Vaccine*. 2004;23:312-315.

Zent O, Broeker M. Tick-borne encephalitis vaccines: past and present. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4: 747-755.

Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L Jr., Van Uitert B, Henning K et al. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:1803-1809.

Zhang L, Lewin SR, Markowitz M, Lin HH, Skulsky E, Karanicolas R et al. Measuring recent thymic emigrants in blood of normal and HIV-1-infected individuals before and after effective therapy. *J Exp Med*. 1999;190:725-732.

Zielinski CC, Stuller I, Dorner F, Pötzi P, Müller C, Eibl MM. Impaired primary, but not secondary, immune response in breast cancer patients under adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 1986;58(8):1648-1652.

Zitzmann-Roth EM, von Sonnenburg F, de la Motte S et al. Cardiac safety of modified vaccinia Ankara for vaccination against smallpox in a young, healthy study population. *PLoS One*. 2015;10:e0122653.

Zlomy M, Würzner R, Holzmann H, Brandstätter A, Jeller V, Zimmerhackl LB et al. Antibody dynamics after tick-borne encephalitis and measles-mumps-rubella vaccination in children post early thymectomy. *Vaccine*. 2010;28(51):8053-8060.

11 RECENTNÍ PUBLIKACE V ČASOPISECH S IF

Jilich D, Skrzat-Klapaczyńska A, Fleischhans L, Bursa D, Antoniak S, Balayan T et al. National strategies for vaccination against COVID-19 in people living with HIV in Central and Eastern European region. *HIV Med.* 2022;23(5):546-552.

Kowalska JD, Rukhadze N, Sojak L, Bociaga-Jasik M, Sedlacek D, Jilich D et al. Preliminary report on the provision of HIV care to war refugees with HIV who are migrating from Ukraine: data from the ECEE Network Group. *AIDS.* 2022;36(13):1887-1890.

Lakatos B, Kowalska J, Antoniak S, Gokengin D, Begovac J, Vassilenko A et al. Retrospective evaluation of an observational cohort by the Central and Eastern Europe Network Group shows a high frequency of potential drug-drug interactions among HIV-positive patients receiving treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *HIV Med.* 2022;23(6):693-700.

Fursa O, Mocroft A, Lazarus JV, Amele S, Lundgren J, Matulionyte R et al. The hepatitis C cascade of care in HIV/hepatitis C virus coinfecting individuals in Europe: regional and intra-regional differences. *AIDS.* 2022;36(3):423-435.

Skrzat-Klapaczyńska A, Kowalska JD, Afonina L, Antonyak S, Balayan T, Begovac J et al. The Management of HIV Care Services in Central and Eastern Europe: Data from the Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13):7595.

Matłosz B, Skrzat-Klapaczyńska A, Antoniak S, Balayan T, Begovac J, Dragovic G et al. Chronic Kidney Disease and Nephrology Care in People Living with HIV in Central/Eastern Europe and Neighbouring Countries-Cross-Sectional Analysis from the ECEE Network. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12554.

Kowalska JD, Bieńkowski C, Fleischhans L, Antoniak S, Skrzat-Klapaczyńska A, Suchacz M et al. The Presence of Either Typical or Atypical Radiological Changes Predicts Poor COVID-19 Outcomes in HIV-Positive Patients from a Multinational Observational Study: Data from Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group. *Viruses.* 2022;14(5):972.

Jilich D, Mały M, Kosina P, Fleischhans L, Machala L. Immunogenicity and safety of rapid scheme vaccination against tick-borne encephalitis in HIV-1 infected persons. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e41

Kowalska JD, Kase K, Vassilenko A, Harxhi A, Lakatos B, Lukić GD et al. The characteristics of HIV-positive patients with mild/asymptomatic and moderate/severe course of COVID-19 disease-A report from Central and Eastern Europe. *Int J Infect Dis.* 2021;104:293-296.

Kowalska JD, Skrzat-Klapaczyńska 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.

Mocroft A, Lundgren JD, Rockstroh JK, Aho I, Wandeler G, Nielsen L et al. Influence of Hepatitis C Coinfection and Treatment on Risk of Diabetes Mellitus in HIV-Positive Persons. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa470.