



Posudek disertační práce

Studijní program:	PREVENTIVNÍ MEDICÍNA A EPIDEMIOLOGIE
Student:	MUDr. David Jilich
Název disertační práce:	Očkování osob s infekcí HIV
Školitel (jméno, adresa):	prof. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D., Klinika infekčních nemocí 1. LF UK v Praze a FNB
Oponent (jméno, adresa):	doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc., Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny, UK, LF a FN Plzeň
Hodnocení laskavě proveďte slovním komentářem a dále písmenem X do odpovídající šedé buňky.	

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

2. Aktuálnost tématu disertační práce					
X	Práce je velmi aktuální		... aktuální		... není aktuální
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Problematika infekce HIV je studována již více než 40 let a s přibývajícím poznatky se objevují další oblasti pro výzkum. Jedním z velmi aktuálních zkoumaných okruhů je imunitní odpověď osob žijících s HIV (PLWH) na standardní, ale také na specifické terapeutické vakcíny proti HIV. Imunitní odpověď na jednotlivé vakcíny úzce souvisí s aktuální imunokompetencí vakcinovaných osob, danou absolutním počtem CD4+ lymfocytů T v době očkování. Předmětem studia v předložené disertační práci jsou okruhy problémů souvisejících s vakcinací vybranými vakcínami u souboru PLWH z našeho předního pracoviště – HIV centra FNB v Praze.</p>					

3. Cíle a hypotézy disertace – definice, adekvátnost, náročnost					
X	Vynikající		Průměrná kvalita		Podprůměrná kvalita
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Cílem práce bylo jednak uspořádat maximum dostupných informací o problematice očkování dospělých PLWH a v části experimentální pak ověřit aktuální situaci v kohortě PLWH HIV Centra FNB s využitím dat získaných ze čtyř vlastních výzkumných projektů. Výstupy by mohly sloužit i dalším odborníkům při volbě optimalizované vakcinační strategie při ošetřování PLWH. Jednotlivé projekty měly specifikovanou strukturu, v níž hypotézy nebyly explicitně stanoveny. Je škoda, že nebyly k dispozici kontrolní soubory očkovanych HIV negativních osob, aby mohlo dojít k lepší statistické komparaci. Adekvátnost postupu přípravy jednotlivých projektů byla zajištěna. Náročnost byla dána počtem odběrů, zpracováním vzorků a výběrem vhodných dat, zejména u 2větších souborů. Získaná a zpracovaná data jsou z pohledu ČR originální, neboť reálná data z jednotlivých pracovišť ČR nejsou globálně dostupná.</p>					

4. Metody využití v disertaci - jejich volba, adekvátnost, náročnost					
<input checked="" type="checkbox"/>	Adekvátní	<input type="checkbox"/>	Hraniční, méně náročné	<input type="checkbox"/>	Neadekvátní
Zdůvodnění a komentář:					
<p>Metodiky a výběr nemocných byly provedeny dle standardních postupů obvyklých pro klinické studie. Některé soubory však nedosahovaly zvyklých počtů pro klasická statistická zpracování (např. vakcinace proti pandemické chřipce n=34). To však může souviset mj. i s obtížným nábořem probandů a přísnými zařazovacími kritérii.</p>					

5. Postup řešení problému a výsledky disertace									
<input type="checkbox"/>	vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	nadprůměrné	<input type="checkbox"/>	průměrné	<input type="checkbox"/>	podprůměrné	<input type="checkbox"/>	slabé
Zdůvodnění a komentář:									
<p>Jednotlivé projekty byly řešeny postupně dle výzkumných plánů. Získaná data byla statisticky zpracována.</p> <p>Analýza dat získaných při řešení jednotlivých projektů vedla k těmto závěrům: Po podání jedné dávky pandemické chřipkové vakcíny se potvrdila dostatečná účinnost a bezpečnost této vakcíny. Zkrácené schéma očkování proti KENC není pro PLWH vhodné. Proočkovanost proti tetanu a VHB u mladších jedinců je relativně dobrá, ale proti VHA, chřipce a KENC je velmi nízká. Proočkovanost osob s infekcí HIV proti covid-19 se v 21 zemích střední a východní Evropy, sdružených do expertní skupiny ECEE, v době sběru dat významným způsobem lišila. Pohybovala se v rozmezí 1,1–23 % u jedné dávky a 1–4,1 % v případě dvou podaných dávek.</p>									
Konkrétní přínos doktoranda:									
<p>Vakcinační strategie a reálné výsledky z praxe nebyly dosud u PLWH v ČR komplexně zpracovány. Je proto nutno ocenit snahu autora tyto údaje získat a seznámit s nimi odbornou veřejnost, což učinil publikováním výsledků čtyř dílčích projektů v časopisech s IF. Praktickým výstupem dizertační práce je Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1, schválený 21.9.2021 výborem Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP.</p>									

6. Hlavní výsledky, nové poznatky, přínosy a jejich původnost – výsledky jsou:							
<input checked="" type="checkbox"/>	původní	<input type="checkbox"/>	převážně původní	<input type="checkbox"/>	zčásti původní	<input type="checkbox"/>	nejsou původní
Zdůvodnění a komentář (přehled hlavních výsledků):							
<p>Projekt č. 1 se věnoval studiu účinnosti a bezpečnosti pandemické chřipkové vakcíny, obsahující antigeny nového kmenu CHA H1N1. Na souboru 34 probandů, jimž byla podána jedna dávka pandemické chřipkové vakcíny se ověřila dostatečná účinnost a bezpečnost této vakcíny.</p> <p>Projekt č. 2 se věnoval zhodnocení vhodnosti využití zrychleného schématu očkování proti KENC pomocí vakcíny Encepur adult. Studovaný soubor tvořilo 28 PLWH, léčených ART s HIV RNA <20 kopií/ml a absolutními počty CD4+ lymfocytů T >400/ul. Ke dni 28 byla protektivní hladina protilátek zjištěna u 35,7 % osob, ke dni 60 mělo protektivní hladinu 39,2 % osob, ke dni 180 25,0 % a po jednom roce 21,4 %. V tu dobu byla podána booster dávka vakcíny a za jeden měsíc po jejím podání byla ochranná koncentrace specifických protilátek prokázána u 96,4 %. Většina očkovaných v průběhu prvního roku nevytvořila protektivní protilátkovou odpověď. Autor nepovažuje zrychlené schéma vakcinace proti</p>							

KENC za optimální pro PLWH.
 Projekt č. 3 se zaměřil na proočkovanost PLWH proti běžně se vyskytujícím infekčním nemocem. Zjistilo se, že proočkovanost proti tetanu a VHB u mladších jedinců je relativně dobrá, ale proti VHA, chřipce a KENC je velmi nízká.
 Poslední projekt č. 4 sledoval proočkovanost PLWH proti covid-19 v 21 zemích střední a východní Evropy. V době sběru dat se zjistily významné rozdíly mezi jednotlivými zeměmi. Proočkovanost se pohybovala v rozmezí 1,1–23 % u jedné dávky a 1–4,1 % v případě dvou podaných dávek.
 Získané výsledky lze považovat za původní v podmínkách ČR a zemích zařazených do skupiny ECEE.

7. Uplatnitelnost výsledků disertační práce pro rozvoj oboru Preventivní medicína a epidemiologie, případně příbuzných oborů

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

Zdůvodnění a komentář:
 Dizertační práce je zaměřena na využití některých vakcinačních postupů u PLWH. Pro pracoviště, která se těmto pacientům věnují má dizertační práce praktický význam při volbě vhodné vakcinační strategie proti infekčním nemocem, které byly předmětem předkládané dizertace.
 Pro potřebu širší lékařské veřejnosti může sloužit výstup této dizertační práce: **Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1, schválený výborem Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP.**

8. Splnění cílů disertační práce

	Vynikající	<input checked="" type="checkbox"/>	Nadprůměrné		Průměrné		Podprůměrné		Nesplněno
--	------------	-------------------------------------	-------------	--	----------	--	-------------	--	-----------

Zdůvodnění a komentář:
 Pro účely vypracování disertační práce byly definovány dva cíle:
 1. Zpracovat dostupné informace o problematice očkování dospělých osob s infekcí HIV
 2. Předmětem experimentální části bylo ověřit aktuální situaci v kohortě PLWH HIV Centra FNB
 Cíle, které byly definovány, byly splněny. Pořízená data byla řádně statisticky zpracována, výstupy byly publikovány v odborných časopisech, včetně impaktovaných.

9. Publikování výsledků disertační práce - výsledky publikovány

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

Zdůvodnění a komentář:
 Publikace vzniklé v rámci řešení této disertační práce:
 1. **Jilich D** et al. Acta Virol. 2012;56(4):349-351. (IF 0.682)
 2. **Jilich D** et al. Cent Eur J Public Health. 2019;27(3):217-222. (IF 0.653)
 3. **Jilich D** et al. Epidemiol Infect. 2021;28(1):149:e41. (IF 6.520)
 4. **Jilich D** et al. HIV Med. 2022;23(5):546-552. (IF 3.094)

10. Formální úprava disertační práce a její jazyková úroveň:

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

Zdůvodnění a komentář:

Práce má velmi dobrou odbornou úroveň i grafickou úpravu, je napsána na 134 stranách, včetně příloh a literatury (na 300 citací především ze zahraničního písemnictví, z nichž část citací je již staršího data). Formální úprava je standardní, v textu je 10 tabulek a jeden graf. Seznam zkratk je uveden na čtyřech stranách.

Práce je členěna do 11 standardních kapitol. Po úvodu je podán aktuální přehled problematiky infekce HIV a průběhu vybraných infekčních onemocnění u běžné populace a u osob s HIV, která jsou v experimentální části předmětem zkoumání. Samostatná kapitola se věnuje historii a principům vakcinace. Experimentální části je věnováno 28 stran. Na závěr práce je uveden **Doporučený postup očkování dospělých osob s infekcí HIV-1.**

Do budoucna autorovi doporučuji pečlivěji se věnovat závěrečnému čtení celého textu, neboť jak autoreferát, tak vlastní dizertační práce obsahuje řadu nekompletních slov, někdy i ne zcela jasné formulace vět. Také literární zdroje mají dle ČSN jasně stanovený tvar pro citace. Např. u internetových zdrojů chybí datum získání příslušného odkazu. U publikace Beneš J a kolektiv chybí uvedení citované kapitoly a rozsahu stran.

Pro lepší přehlednost mechanismů replikace HIV, imunitní obrany hostitele a principů imunizace by bylo vhodné doplnit text schémata či obrázky.

Tyto nedostatky v úpravě textu však zásadním způsobem nezhoršují kvalitu práce jako celku.

11. Celkové hodnocení disertační práce

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

Zdůvodnění a komentář:

Na závěr bych chtěl zdůraznit, že MUDr. D. Jilich dlouholetou prací v HIV centru FNB, publikovanými výsledky a předložením doktorské disertační práce **prokazuje schopnost samostatně vědecky pracovat** a že mé kritické připomínky nikterak nesnižují hodnotu předložené práce.

Doporučuji ji proto jednoznačně s kladným hodnocením k obhajobě.

12. Vyjádření k výsledku kontroly originality práce

Při provedení kontroly originality programem Turnitin byla zjišťována shoda s jinými zdroji dostupnými v databázi v 1-11 %. Příslušné zdroje byly řádně citovány.

Závěr: Předloženou dizertační práci lze považovat za původní.

13. Disertační práci k obhajobě

doporučuji

nedoporučuji

14. Otázky k obhajobě

- 1. Jaké má autor zkušenosti s vakcinací PLWH, cestujících do rizikových destinací, zejména s očkováním proti žluté zimnici, břišnímu tyfu, japonské encefalitidě či MPX ?**
- 2. Jak probíhá vývoj vakcín proti samotné infekci HIV-1 ?**
- 3. Klíšťová meningoencefalitida u PLWH. Je opravdu nutno tyto osoby očkovat pokud mají průběhy lehké či jsou dokonce asymptomatické ?**

Datum: 6.9.2023

Jméno a podpis oponenta:

doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.