

Závažná onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2019

*Invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* in the Czech Republic in 2009–2019*

Věra Lebedová, Helena Šebestová, Martin Musílek, Pavla Křížová

Souhrn • Summary

V programu surveillance bylo v roce 2019 hlášeno 25 závažných onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae*. Do NRL pro hemofilové nákazy bylo odesláno k ověření 21 kmenů *H. influenzae* a dva izoláty DNA. Původci dalších dvou onemocnění byli identifikováni jen v regionálních laboratořích. Celková nemocnost činila 0,23/100 000 obyvatel, nejvyšší byla ve věkové skupině 0–11 měsíců (0,86/100 000 obyv.) a ve věkové skupině 65 let a více (0,71/100 000 obyv.). V souvislosti s invazivním *H. influenzae* onemocněním zemřelo osm pacientů, celková smrtnost činila 32 %. Nejčastější klinickou formou byla sepsa a pneumonie (obě po 10 onemocněních).

V roce 2019 byla hlášena dvě závažná onemocnění *H. influenzae* b (Hib). Z klinického materiálu byl nejčastěji izolován neopouzdřený *H. influenzae* (HiNT), který způsobil 14 případů onemocnění (2 meningitidy, 4 sepsy, 7 pneumonií a 1 artritida). Opouzdřený kmen *H. influenzae* e (Hie) vyvolal dvě onemocnění (1 meningitida, 1 pneumonie) a opouzdřený *H. influenzae* f (Hif) byl původcem tří onemocnění (1 sepsa, 1 pneumonie, 1 epiglottitida). Čtyři izoláty *H. influenzae* (3 sepsy, 1 pneumonie) nebyly blíže identifikovány.

Metodou multilokusové sekvenční typizace (MLST) byly určeny sekvenční typy u 19 izolátů *H. influenzae* (2 Hib, 1 Hie, 3 Hif a 13 neopouzdřených izolátů HiNT). Při charakterizaci dvou izolátů Hib vykazoval jeden izolát sekvenční typ ST6 a druhý jeho jednolokusovou variantu ST190. Izolát Hie vykazoval ST69. Všechny tři izoláty Hif měly shodný ST124. Dva z testovaných izolátů HiNT vykazovaly shodný sekvenční typ ST12.

V letech 2009–2019 bylo celkem zaznamenáno 238 závažných onemocnění způsobených *H. influenzae*. Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla opakovaně zjištěna u dětí do jednoho roku věku a starších osob (65 let a více). Závažné onemocnění způsobené *H. influenzae* bylo spojeno se smrtností v průměru 15,5 % (0–32 %). Ve sledovaném období byla nejčastěji hlášenou klinickou formou sepsy (111 případů) a meningitida (64 případů). Nejčastějším původcem byl neopouzdřený HiNT, který vyvolal 134 onemocnění (56 %). Identifikace 56 původců závažných onemocnění (23 %) probíhala jen na úrovni *H. influenzae* bez další typizace.

In 2019, 25 cases of invasive *Haemophilus influenzae* disease were reported in the surveillance programme. Twenty-one *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) strains and two DNA isolates were referred to the National Reference Laboratory for *Haemophilus* Infection for confirmation. Two other causative strains were only identified in regional laboratories. The overall incidence rate was 0.23 per 100 000 population, and the most afflicted age groups were 0–11 months (0.86/100 000) and 65 years and over (0.71/100 000). Eight cases of *H. influenzae* disease were fatal, and the overall case fatality rate was 32%. The most common clinical forms were sepsis and pneumonia (10 cases each).

Two cases of invasive *H. influenzae* b (Hib) disease were reported in 2019. The most frequent clinical isolates were non-encapsulated *H. influenzae* (HiNT), which were recovered from 14 cases (two cases of meningitis, four cases of sepsis, seven cases of pneumonia and one case of arthritis). Two cases (meningitis and pneumonia) were caused by an encapsulated strain of *H. influenzae* e (Hie). Encapsulated *H. influenzae* f (Hif) was identified as the cause of three other cases (sepsis, pneumonia, and epiglottitis). Four *H. influenzae* isolates (from three cases of sepsis and one case of pneumonia) were not identified in detail.

Using multilocus sequence typing (MLST), sequence types were identified in 19 *H. influenzae* isolates (two Hib, one Hie, three Hif, and 13 non-encapsulated HiNT). Of two Hib isolates, one was assigned to ST6 and the other to ST190, its single locus variant. The Hie isolate was ST69. All three Hif isolates were classified consistently as ST124. Two of HiNT isolates were assigned to ST12.

Two hundred and thirty-eight cases of invasive *H. influenzae* disease were reported in 2009 to 2019. The highest age-specific incidence was repeatedly found in children under one year of age and adults aged 65 years and over. The average case fatality rate was 15.5% (range 0–32%). The most frequent clinical forms in 2009–2019 were sepsis (111 cases) and meningitis (64 cases). The most common causative agent was non-encapsulated HiNT, responsible for 134 cases (56%). Fifty-six (23%) invasive *H. influenzae* strains were identified to the species level without further typing.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2020; 29(5): 199–206

Klíčová slova: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus influenzae* b, *Haemophilus influenzae* „non-b“, surveillance, vakcinace, selhání vakcinace, multilokusová sekvenční typizace, sekvenční typ

Keywords: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus influenzae* b, *Haemophilus influenzae* non-b, surveillance, vaccination, vaccine failure, multilocus sequence typing, sequence type

V roce 1999 byl v České republice zahájen celorepublikový program surveillance závažných onemocnění

způsobených *H. influenzae* b (Hib). Koncem roku 2008 byl tento program rozšířen i na sledování závažných onemocnění způsobených *H. influenzae* „non-b“, kam patří opouzdřené kmeny *H. influenzae* a, c, d, e, f a neopouzdřené kmeny HiNT [1, 2]. V červenci roku 2001 bylo v České republice započato rutinní očkování dětí do jednoho roku věku Hib vakcínou. Začátkem roku 2018 došlo ke změně očkovacího kalendáře, místo čtyř dávek se podávají 3 dávky vakcíny [3].

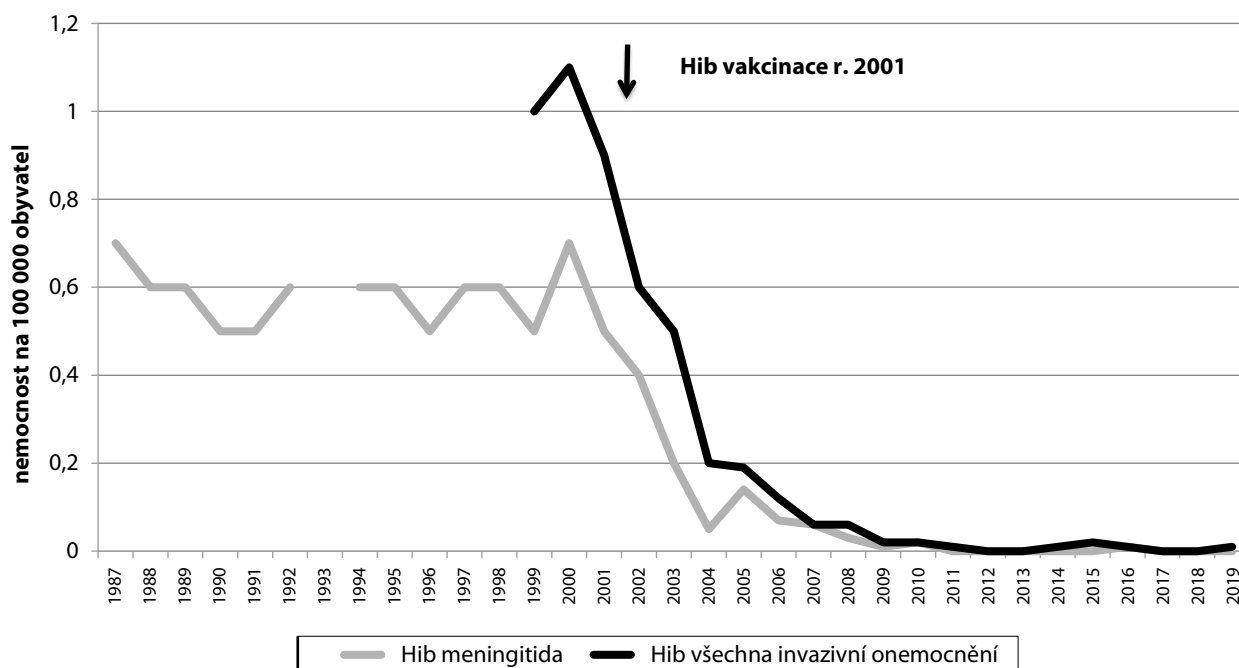
Databáze aktivní surveillance v roce 2019, tak jako v předchozích letech, vznikla propojením rutinně hlášených epidemiologických dat (EPIDAT/ISIN) s databází NRL pro hemofilové nákazy a databází klinických vzorků vyšetřených

Tabulka 1: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce klinických forem dle věkových skupin a typu *H. influenzae*, absolutní počet a věkově specifická nemocnost, ČR, 2019, Surveillance data

Věkové skupiny	Klinické formy												Absolutní počet celkem	Nemocnost na 100 000 obyvv.		
	Meningitida (n = 3)		Sepse (n = 10)				Pneumonie (n = 10)				Artritida (n = 1)				Epiglottitida (n = 1)	
	Hi e	Hi NT	Hi b	Hi f	Hi NT	Hi	Hi e	Hi f	Hi NT	Hi	Hi NT	Hi f				
0–11 m			1*											1	0,86	
5–9 r				1										1	0,18	
35–44 r					1							1		2	0,12	
45–54 r										1*				1	0,07	
55–64 r	1					1			3					5	0,38	
65+ r		2	1		3*	2*	1*	1*	4*		1*			15	0,71	
Celkem	1	2	2	1	4	3	1	1	7	1	1	1	25	0,23		

Hi b – *Haemophilus influenzae* b; Hi e – *Haemophilus influenzae* e; Hi f – *Haemophilus influenzae* f; Hi NT – *Haemophilus influenzae* netypovatelný; Hi – *Haemophilus influenzae* bez typizace; * – úmrtí

Graf 1: Invazivní Hib onemocnění, ČR, 1987–2019; 1987–1992 (Krajská roční hlášení), 1994–1998 (EPIDAT) od 1999 surveillance data



Tabulka 2: Selhání Hib vakcinace, ČR, 2001–2019, Surveillance data

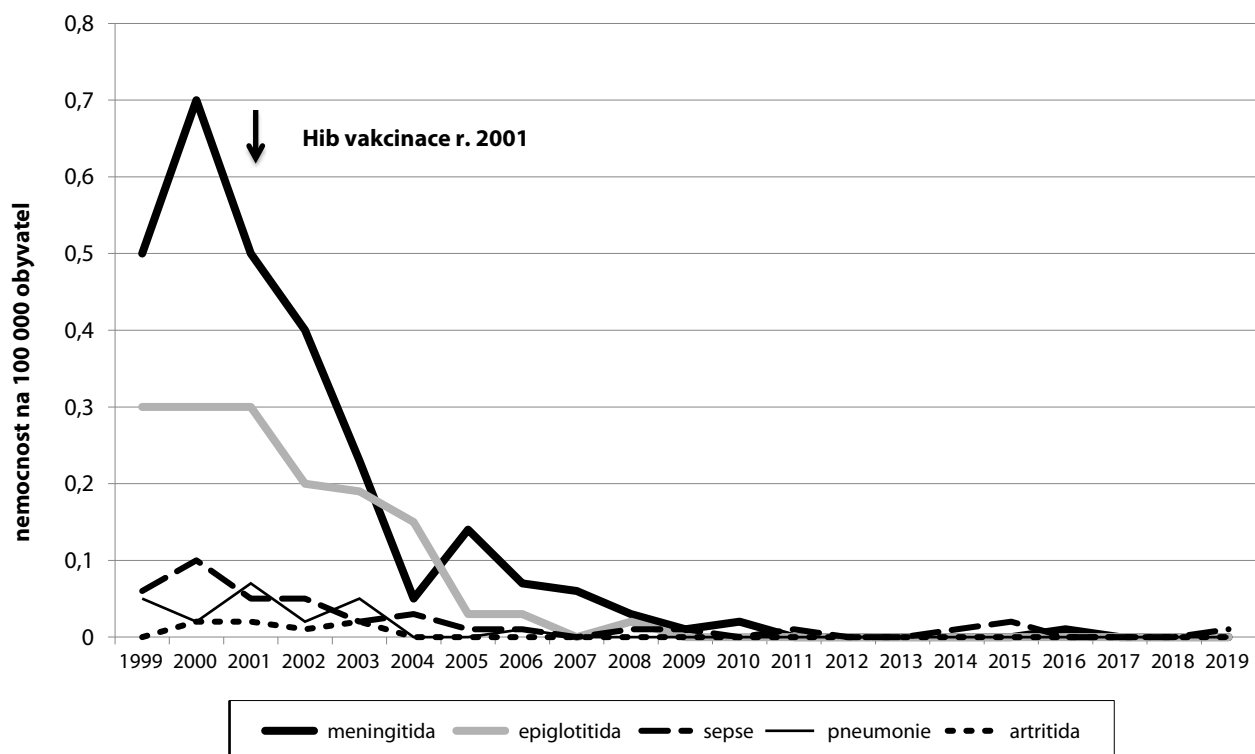
Rok	Skutečné					Zdánlivé	Pravděpodobné	Celkem
	0–11 m	1–4 r	5–9 r	10–14 r	15–19 r			
2001						1		1
2002								0
2003	2							2
2004	1						1	2
2005	2	1					2	5
2006	1	4						5
2007		1						1
2008		1	1				1	3
2009								0
2010								0
2011								0
2012								0
2013								0
2014		1						1
2015		1						1
2016								0
2017								0
2018								0
2019	1							1
Celkem	7	9	1	0	0	1	4	22

v PCR laboratoři. V roce 2019 bylo v programu surveillance hlášeno 25 závažných hemofilových onemocnění. Do NRL pro hemofilové nákazy bylo doručeno k ověření a bližšímu určení 21 izolátů kmenů *H. influenzae* a dva izoláty DNA z likvoru. Šest kmenů bylo opouzdřeno (2 Hib, 1 Hie, 3 Hif), 13 kmenů bylo neopouzdřeno (HiNT) a dva kmeny se nám nepodařilo vykultivovat (Hi). Izoláty DNA z likvoru byly pomocí metody real-time PCR dále dourčeny jako HiNT a Hie. Další 2 původci závažných hemofilových onemocnění byli identifikováni pouze v regionálních mikrobiologických laboratořích na úroveň *H. influenzae* bez odeslání do NRL pro hemofilové nákazy k ověření identifikace. Ostatní typy *H. influenzae* (typ a, c, d) nebyly v roce 2019 prokázány – tabulka 1.

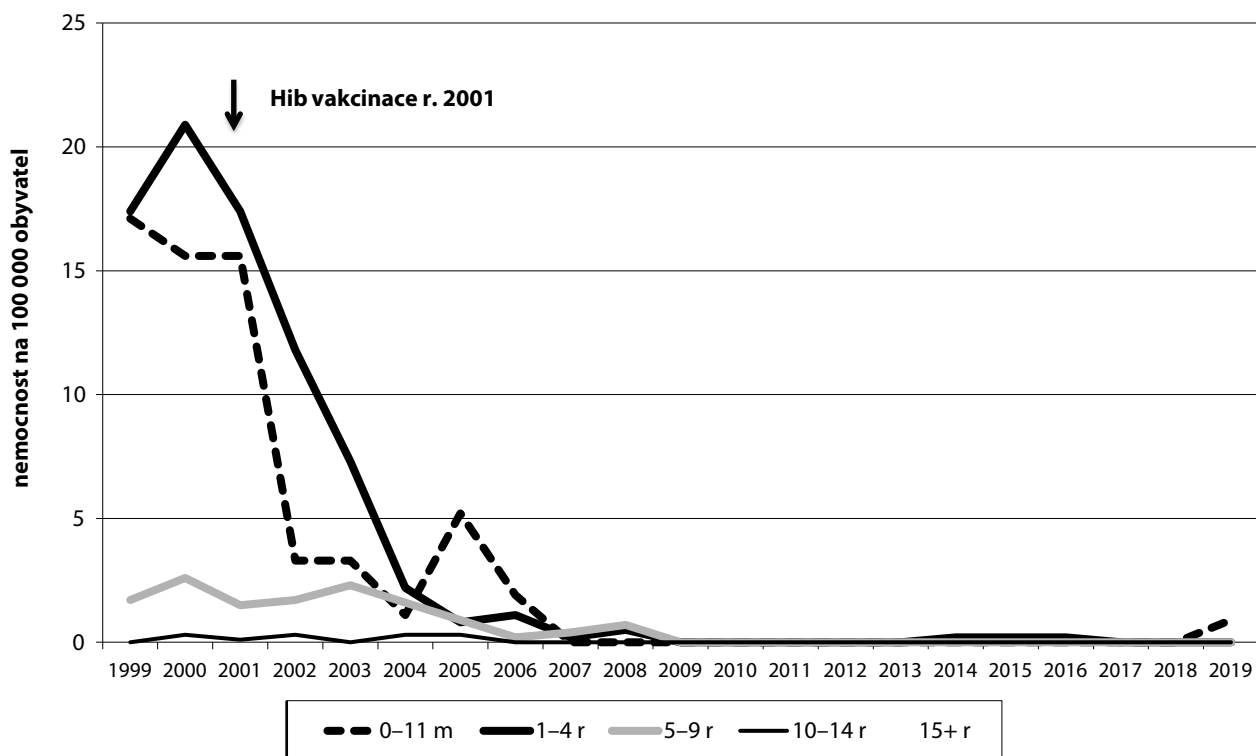
V roce 2019 byla hlášena dvě onemocnění Hib sepsí. V prvním případě onemocněl desetiměsíční kojeneček a na následky tohoto onemocnění zemřel. Dítě bylo řádně očkováno, dle nového očkovacího schématu dostalo dvě dávky hexavakcíny. V tomto případě se jednalo o skutečné selhání Hib vakcinace. Ve druhém případě onemocněla neočkovaná 75letá pacientka, která se po léčbě uzdravila. – tabulka 1, 2, 3 a graf 1, 2, 3. Ve vakcinované věkové skupině 0–19 let onemocněl také šestiletý chlapec, ale původcem sepse byl Hif – tabulka 1.

V roce 2019 činila celková nemocnost 0,23/100 000 obyvatel. Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla zjištěna ve věkové skupině 0–11 měsíců (0,86/100 000 obyv.). Druhou nejčastěji nemocnou skupinou byly starší osoby ve věku 65 a více let (0,71/100 000 obyv.) – tabulka 1, 4 a graf

Graf 2: Invazivní Hib onemocnění – klinické formy ve všech věkových skupinách, ČR, 1999–2019, Surveillance data



Graf 3: Invazivní Hib onemocnění – věkově specifická nemocnost, ČR, 1999–2019, Surveillance data

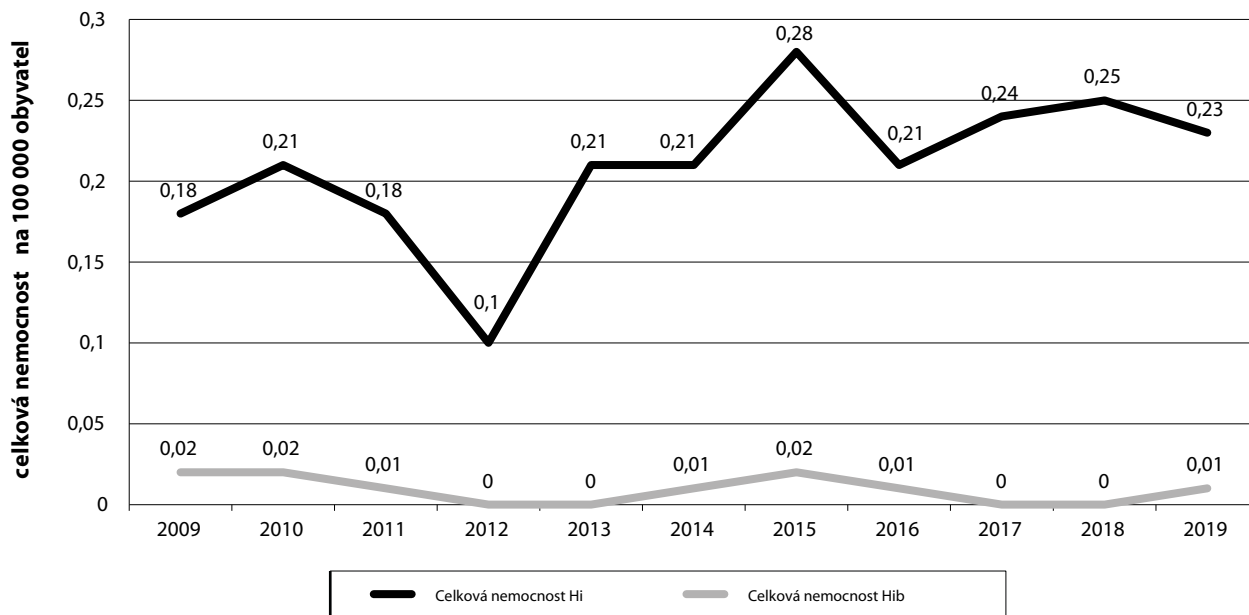


Tabulka 3: Invazivní Hib onemocnění – distribuce dle klinických forem (absolutní počty), ČR, 1999–2019, Surveillance data

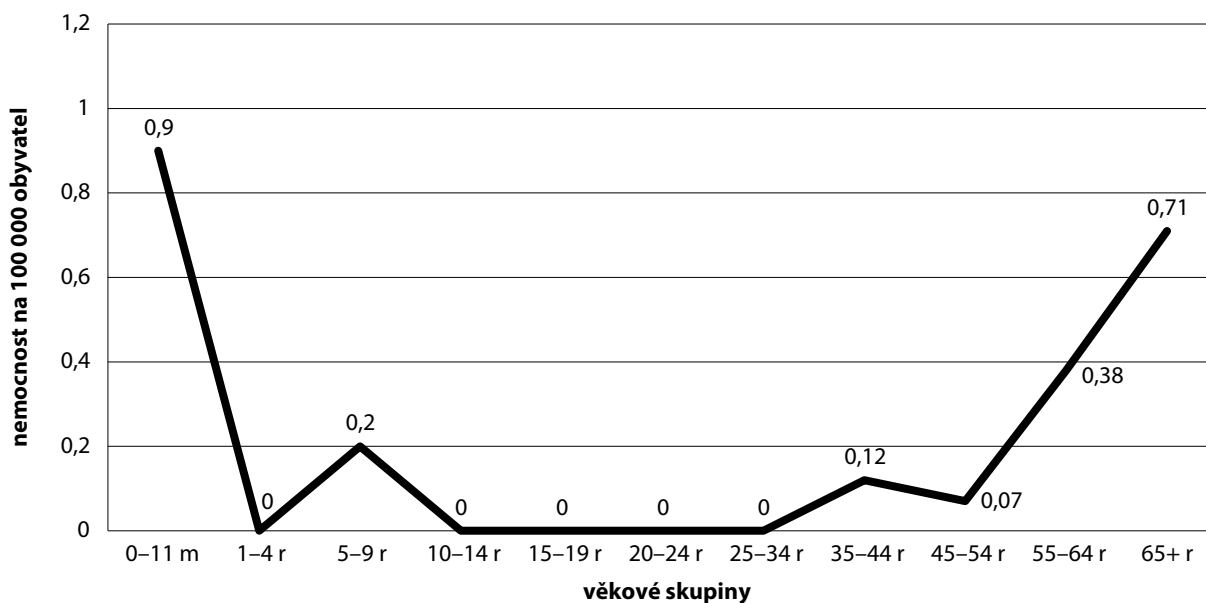
Rok	Meningitida	Epiglotitida	Sepse	Pneumonie	Artritida	Celkem
1999	54	36	6	5	0	101
2000	69	32	12	2	2	117
2001	49	31	5	7	2	94
2002	39	19	5	2	1	66
2003	24	19	2	5	2	52
2004	5	15	3	0	0	23
2005	15	4	1	0	0	20
2006	7	3	1	1	0	12
2007	6	0	0	0	0	6
2008	3	2	1	0	0	6
2009	1	0	1	0	0	2
2010	2	0	0	0	0	2
2011	0	0	0	0	0	0
2012	0	0	1 (2011)	0	0	1*
2013	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	1	0	0	1
2015	0	0	2	0	0	2
2016	1	0	0	0	0	1
2017	0	0	0	0	0	0
2018	0	0	0	0	0	0
2019	0	0	2	0	0	2
Celkem	275	161	43	22	7	508
%	54	32	9	4	1	100

1* onemocnění ohlášeno z roku 2011

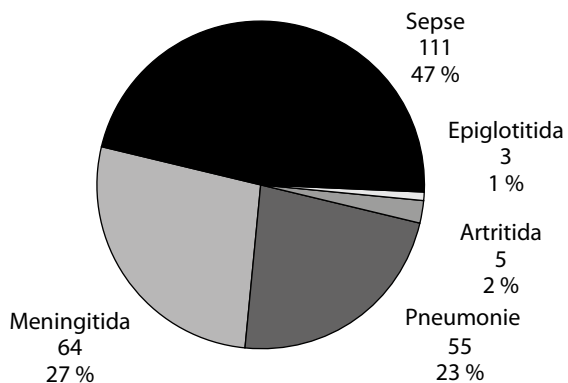
Graf 4: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – celková nemocnost *H. influenzae* a celková nemocnost Hib, ČR, 2009–2019, Surveillance data



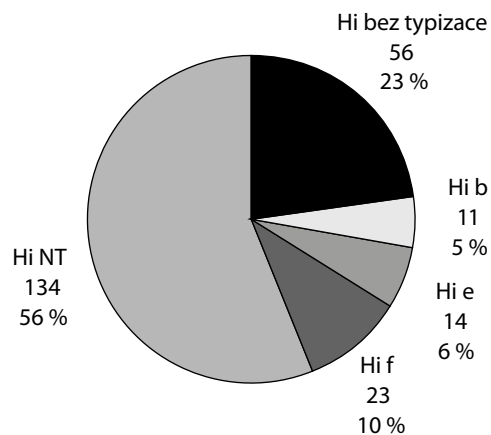
Graf 5: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – věkově specifická nemocnost, ČR, 2019, Surveillance data



Graf 6: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle klinické formy, ČR, 2009–2019, Surveillance data



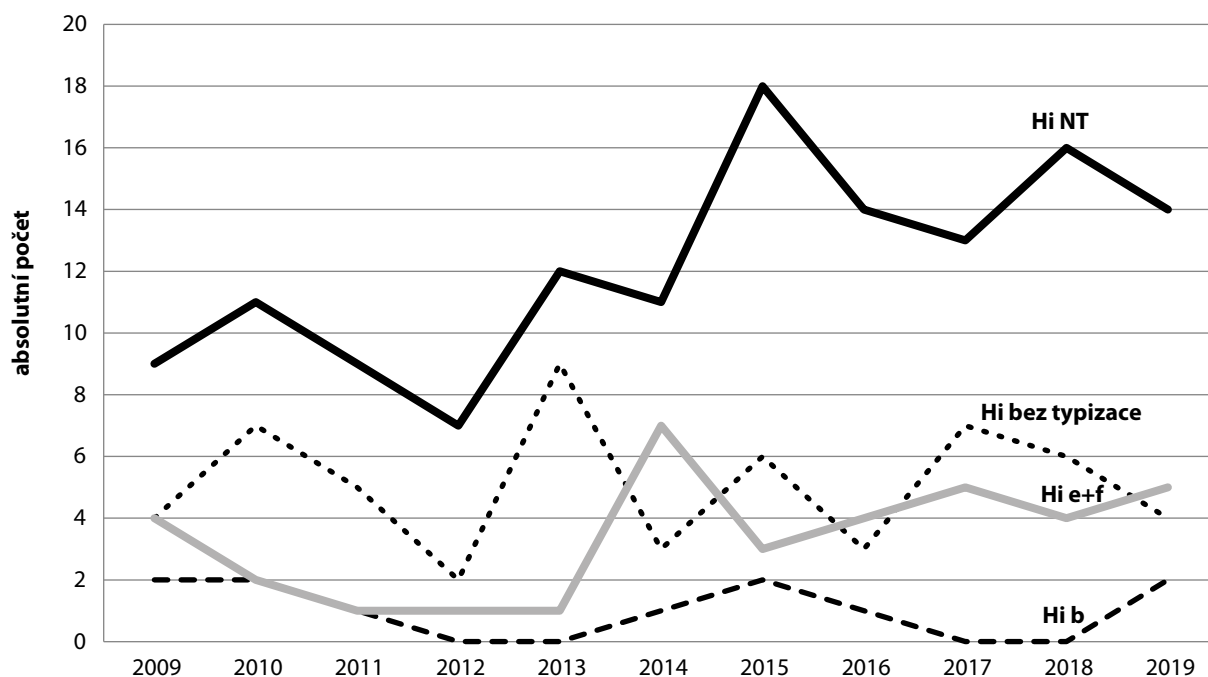
Graf 7: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle typů *H. influenzae*, ČR, 2009–2019, Surveillance data



Tabulka 4: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – absolutní a relativní počet onemocnění na 100 000 obyvatel, celková nemocnost, ČR, 2009–2019, Surveillance data

Věkové skupiny	2009		2010		2011		2012		2013		2014	
	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
0–11 m	2	1,67	0	0	1	0,85	2	1,68	0	0	2	1,87
1–4 r	1	0,24	0	0	1	0,22	2	0,42	2	0,42	1	0,22
5–9 r	1	0,22	1	0,21	0	0	0	0	2	0,40	0	0
10–14 r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,22
15–19 r	0	0	1	0,16	1	0,17	0	0	0	0	0	0
20–24 r	0	0	1	0,14	0	0	0	0	0	0	0	0
25–34 r	1	0,06	0	0	1	0,06	0	0	1	0,06	0	0
35–44 r	0	0	3	0,13	1	0,06	0	0	0	0	0	0
45–54 r	1	0,07	2	0,15	1	0,07	0	0	3	0,22	2	0,15
55–64 r	7	0,47	7	0,40	2	0,13	2	0,13	5	0,34	7	0,49
65+ r	6	0,38	7	0,44	8	0,43	4	0,24	9	0,51	9	0,49
Celkem	19	0,18	22	0,21	16	0,18	10	0,10	22	0,21	22	0,21

Věkové skupiny	2015		2016		2017		2018		2019	
	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
0–11 m	1	0,91	0	0	2	1,80	2	1,75	1	0,86
1–4 r	2	0,45	5	1,14	2	0,45	3	0,67	0	0
5–9 r	0	0	0	0	1	0,17	0	0	1	0,18
10–14 r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15–19 r	0	0	0	0	1	0,22	0	0	0	0
20–24 r	1	0,16	0	0	0	0	0	0	0	0
25–34 r	2	0,14	2	0,14	1	0,07	1	0,07	0	0
35–44 r	0	0	2	0,11	0	0	1	0,06	2	0,12
45–54 r	3	0,22	1	0,07	3	0,21	2	0,14	1	0,07
55–64 r	3	0,21	6	0,44	1	0,07	5	0,38	5	0,38
65+ r	17	0,90	6	0,31	14	0,70	12	0,58	15	0,71
Celkem	29	0,28	22	0,21	25	0,24	26	0,25	25	0,23

Graf 8: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle typu *H. influenzae*, ČR, 2009–2019, Surveillance data

4, 5. V roce 2019 bylo zaznamenáno osm úmrtí v souvislosti se závažným onemocněním způsobeným *H. influenzae* (3 sepse, 4 pneumonie, 1 artritida). Celková smrtnost činila 32 % a byla ve sledovaném období 2009–2019 nejvyšší – tabulka 1 a 5. Nejčastěji zjištěnou klinickou formou byly sepse a pneumonie (po 10 onemocněních). Meningitida byla hlášena třikrát. V roce 2019 byla po delší době hlášena jedna artritida a jedna epiglotitida. Původcem 14 závažných onemocnění (2 meningitidy, 4 sepse, 7 pneumonií, 1 artritida) byl HiNT. Dvě závažná onemocnění vyvolal Hie (1 meningitida, 1 pneumonie). Tři onemocnění vyvolal Hif (1 sepse, 1 pneumonie, 1 epiglotitida). Dva izoláty Hi, které byly poslané do NRL pro hemofilové nákazy k ověření identifikace, se nepodařilo vykultivovat (1 sepse, 1 pneumonie). V roce 2019 se výrazně zlepšila spolupráce regionálních laboratoří s NRL – tabulka 1 a 6.

Surveillance data 2019 byla doplněna o molekulární charakteristiku izolátů *H. influenzae*. Metodou multilokusové sekvenční typizace (MLST) byly určeny sekvenční typy u 19 izolátů *H. influenzae* (2 Hib, 1 Hie, 3 Hif a 13 HiNT).

Metoda MLST byla provedena dle sjednocené metodiky sekvenací oblastí sedmi housekeepingových genů (*adh*, *atpG*, *frdB*, *fucK*, *mdh*, *pgi* a *recA*). Sekvenční amplifikace byly provedeny kitem BigDye v 3.1 s detekcí fragmentů analyzátozem ABI PRISM 3130xl dle protokolů výrobce (Applied Biosystems, Foster City, USA). Data byla zpracována za použití software Lasergene (DNASTAR, Madison, USA) a vyhodnocena prostřednictvím celosvětové MLST databáze [<http://pubmlst.org/hinfluenzae/>].

Při charakterizaci dvou izolátů Hib vykazoval jeden izolát sekvenční typ ST6 a druhý jeho jednolokusovou variantu ST190. Izolát Hie vykazoval sekvenční typ ST69. Všechny tři izoláty Hif vykazovaly shodný ST124. Při testování 13 izolátů HiNT měly dva izoláty shodný sekvenční typ ST12 a dalších 11 izolátů mělo sekvenční typy odlišné – tabulka 7.

Tabulka 5: Úmrtí v souvislosti s invazivním *H. influenzae* onemocněním, ČR, 2009–2019, Surveillance data

Rok	Počet onemocnění	Počet úmrtí	Celková smrtnost (%)
2009	19	0	0
2010	22	2	9,1
2011	16	3	18,8
2012	10	1	10
2013	22	3	13,6
2014	22	4	18,2
2015	29	4	13,8
2016	22	4	18,2
2017	25	3	12
2018	26	5	19,2
2019	25	8	32
Celkem	238	37	15,5

V letech 2009–2019 vyvolal *H. influenzae* 238 závažných onemocnění. Od roku 2009 kolísala celková nemocnost v rozmezí 0,10/100 000 obyvatel (r. 2012) do 0,28/100 000 obyvatel (r. 2015). Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla opakovaně zjištěna u dětí do jednoho roku věku a starších osob (65 let a více) – tabulka 4. Závažné onemocnění způsobené *H. influenzae* bylo spojeno se smrtností v průměru 15,5 % (0–32 %), u případů s letálním koncem se často jednalo o pacienty oslabené jinou závažnou nemocí (novotvary, poruchy imunity), nízkým nebo vyšším věkem – tabulka 5. Nejčastěji zjištěnou klinickou formou byla v tomto období sepse (111 onemocnění, 47 %) a meningitida (64 onemocnění, 27 %). Pneumonie byla zjištěna u 55 pacientů (23 %), artritidou onemocnělo 5 pacientů a epiglotitida byla hlášena jen třikrát – tabulka 6 a graf 6. Hlavním původcem závažného hemofilového onemocnění byl neopouzředený HiNT, ve sledovaném období vyvolal 134 onemocnění (56 %). Opouzředený Hif byl izolován

Tabulka 6: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle klinických forem, ČR, 2009–2019, Surveillance data

Rok	Meningitida	Sepse	Pneumonie	Artritida	Epiglotitida	CELKEM
2009	5	8	4	2	0	19
2010	6	10	5	1	0	22
2011	4	7	5	0	0	16
2012	5	4	1	0	0	10
2013	10	8	4	0	0	22
2014	5	11	5	0	1	22
2015	3	19	6	0	1	29
2016	8	10	3	1	0	22
2017	8	11	6	0	0	25
2018	7	13	6	0	0	26
2019	3	10	10	1	1	25
CELKEM	64	111	55	5	3	238
%	27	47	23	2	1	100

Tabulka 7: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce sekvenčních typů (ST) v souboru 19 izolátů *H. influenzae*, ČR, 2019, Surveillance data

Druh Hi	Biotyp Hi	<i>adh</i>	<i>atpG</i>	<i>frdB</i>	<i>fucK</i>	<i>mdh</i>	<i>pgi</i>	<i>recA</i>	ST	Klinická forma
Hi b	I	10	14	4	5	4	7	8	6	seps
Hi b	I	10	14	4	5	85	7	8	190	seps
Hi e	IV	18	6	3	22	10	28	12	69	pneumonie
Hi f	I	22	19	11	11	22	19	15	124	seps
Hi f	I	22	19	11	11	22	19	15	124	pneumonie
Hi f	I	22	19	11	11	22	19	15	124	epiglottitida
Hi NT	II	1	1	1	13	13	25	16	12	pneumonie
Hi NT	II	1	1	1	13	13	25	16	12	meningitida
Hi NT	II	3	9	8	4	14	8	4	13	pneumonie
Hi NT	III	1	25	1	14	15	1	5	46	seps
Hi NT	II	1	1	1	14	9	14	13	103	pneumonie
Hi NT	II	1	8	1	14	22	14	13	145	seps
Hi NT	II	40	1	1	14	1	59	3	160	seps
Hi NT	III	44	2	16	37	17	2	3	165	seps
Hi NT	II	14	44	1	1	22	1	5	183	pneumonie
Hi NT	III	33	8	16	16	17	2	3	503	pneumonie
Hi NT	III	1	11	18	18	62	1	5	836	pneumonie
Hi NT	III	33	8	16	16	17	2	127	1218	artritida
Hi NT	II	29	8	13	14	45	13	1	2305	pneumonie

z 23 závažných onemocnění (10 %) a opouzdřený Hie byl původcem 14 závažných onemocnění (6 %). Opouzdřené kmeny Hib způsobily v období 2009–2019 pouze 11 (5 %) závažných onemocnění (7 sepsí, 4 meningitidy). Invazivní Hib onemocněním postihlo 4 děti ve věkové skupině 1–4 roky a 7 nemocných patřilo do věkových skupin 15 a více let. Ostatní typy *H. influenzae* (typ a, c, d) nebyly ve sledovaném období izolovány. Identifikace 56 původců závažných hemofilových onemocnění (23 %) probíhala jen v regionálních laboratořích na úroveň *H. influenzae* nebo *H. influenzae* „non-b“ bez další typizace – graf 7 a 8.

Upozorňujeme, že v souladu s legislativou existuje povinnost izoláty *H. influenzae* ze závažných onemocnění zasílat do NRL pro hemofilové nákazy k ověření a k další typizaci. Vybízíme proto mikrobiology k zasílání všech kmenů *H. influenzae* izolovaných z klinických materiálů za normálních podmínek sterilních (likvor, hemokultura, tělní tekutiny u klinických projevů) do NRL pro hemofilové nákazy. Při onemocnění pneumonií by se měly posílat kmeny izolované z hemokultury, případně současně izolované i z validně odebraného vzorku sputa nebo bronchoalveolární laváže. Do NRL pro hemofilové nákazy je možno posílat i izolovanou DNA z těchto klinických materiálů. Identifikaci a další typizaci provádí NRL pro hemofilové nákazy bezplatně.

Na závěr lze říci, že se v České republice závažná onemocnění způsobená *H. influenzae* i po zavedení rutinní Hib vakcinace stále vyskytují, ale došlo ke změně hlavního původce onemocnění. Výskyt závažných Hib onemocnění je v současné době jen ojedinělý a hlavním původcem

závažného hemofilového onemocnění se stal neopouzdřený HiNT. Se změnou původce došlo i ke změně distribuce klinických forem. Zatímco u Hib závažných onemocnění byla nejčastěji hlášena meningitida a epiglottitida, nyní převažuje seps a dále je hlášena meningitida, případně pneumonie. Je velice důležité situaci neustále sledovat a nadále pokračovat v realizaci programu surveillance v souladu s legislativou ČR i EU [1 a 2].

Autoři touto cestou děkují všem epidemiologům, mikrobiologům a klinickým lékařům, kteří se aktivně podílejí na zajišťování programu surveillance invazivního onemocnění vyvolaného *H. influenzae*.

LITERATURA

1. Metodický návod k zajištění surveillance programu invazivních onemocnění způsobených *H. influenzae* b. Věstník MZ ČR, prosinec 2002 (částka 13), 15-19.
2. Vyhláška 473/2008 Sb. O systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Příloha 7: Systém epidemiologické bdělosti invazivních onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b a non-b, prosinec 2008 (částka 151), 8025-8026.
3. Vyhláška č. 355/2017 Sb. Vyhláška, kterou se mění č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů, říjen 2017 (částka 123), 3897-3900.

Věra Lebedová^{1,3}, Helena Šebestová²,
Martin Musílek³, Pavla Křížová³

¹NRL pro hemofilové nákazy, CEM, SZÚ Praha

²Oddělení statistiky a bioinformatiky, SZÚ Praha

³Oddělení vzdušných bakteriálních nákaz, CEM, SZÚ Praha