

Imunologické principy bezpečného očkování dětí

MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Univerzitní centrum pro primární imunodeficienci

Předpokladem úspěšné vakcinace je její bezpečnost. V předchozích letech došlo v České republice z důvodů nedodržení kontraindikací podání vakcín a interakcí očkovacích látek k iatrogenním poškozením dětí, včetně úmrtí. S ohledem na nové imunizační schéma s hexavalentní očkovací látkou doporučujeme bezpečný postup očkování proti tuberkulóze, v souladu s WHO posunutím očkování BCG do druhé poloviny prvního roku věku dítěte. BCG vakcína protektivně chrání i proti aviárním mykobakteriálním. Zavedení neinvazivního vyšetření TREC z krevní skvrny novorozenců by navíc zvýšilo preventivní přístup včasného zachytu imunodeficiencí.

Klíčová slova: vakcinace, BCG, BCG-óza, hexavalentní očkovací látka, rotaviry, TREC, imunodeficienci.

Immunological principles of safety vaccination in children

The requirement of successful vaccination is safety. In past iatrogenic injuries of children after vaccination, incl. deaths were documented in the Czech Republic because of vaccine interactions and insufficient respect to contraindications. Therefore we recommend changing of current practice of BCG vaccination considering new immunization schedule with hexavalent vaccine. We advise to postpone BCG vaccination until the second half of the child's first year of life which is in accordance with the WHO and leads even to the protection of avian mycobacteriosis. Moreover, implementation of TRECs into the newborn screening from dried blood spot would increase the preventive approach to early immunodeficiency diagnostics.

Key words: vaccination, BCG, BCG-osis, hexavalent vaccine, rotavirus, TREC, immunodeficiency.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(6): 354–357

Úvod

Jakmile akademik Josef Charvát dokončil úvod třetího vydání Lékařského repetitoria (1967), definoval v závěru následující publikace Život, *adaptace a stress* odpovědnost lékaře takto: „Naši hlavní povinností bude ještě dlouho individuální léčení, jímž mírníme utrpení jednotlivce nebo mu zabraňujeme. Pokud jde o společnost jako celek, vyčerpává se naše péče prevencí chorob infekčních i neinfekčních...“ (1). V širokém rozsahu tímto způsobem vystihl také komplexnost principů bezpečného očkování. Vakcinace dětí jako aktivní medicínská intervence je a musí být zaměřena především na ochranu jednotlivce. Současně s individuální ochranou se však podílí na vytváření preventivní kolektivní imunity.

Imunologické principy vakcinace

Imunitní reakce je komplexním dějem. **Aktivní imunizaci nelze redukovat na pouhou tvorbu specifických protilátek.** Protilátková odpověď s izotypovým přesmykem není možná bez buněčné odpovědi a pomoci T-lymfocytů. Buňky T jsou dirigentem imunitního orchestru. Také jednotlivé antigeny obsažené v očkovacích látkách se dle typu onemocnění, proti němuž má být aktivní ochrana vakcínou zajištěna, podstatně liší, a to jak antigenní strukturou (rozdílné epitopy), tak mnohdy naprosto odlišnou biochemickou stavbou (proteiny, polysacharidy). Zásadním způsobem rozlišujeme **vakcíny neživé a vakcíny živé**, obsahující atenuované bakterie (BCG vakcína – atenuovaný kmen

Mycobacterium bovis) nebo replikace schopné viry (rotavirové vakcíny, vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a dalším).

U vyvíjejícího se imunitního systému dítěte, jeho reakcí na signály nebezpečí a pro preventivní ochranu organismu očkováním je žádoucí respektovat vzájemnou **interakci patogen – hostitel**. Od ní se odvíjí odpovědná strategie bezpečného podávání vakcín v rámci jednotlivých vzájemně odlišných typů fyziologické imunitní odpovědi, forma a složení vakcín, dávka, antigenní kombinace, adjuvans i správná časová posloupnost aplikace očkovacích látek s minimalizací vedlejších účinků s cílem navození stavu aktivní imunity.

Imunokompetentní a imunokompromitovaný jedinec

V běžné populaci se setkáváme nejen s imunokompetentními dětmi, nýbrž v nezanedbatelné míře také s dětmi, jež trpí některou z poruch imunitního systému. Imunodeficienci mohou být vrozené nebo získané. Z hlediska imunitních mechanismů se u vztahů patogen – imunokompromitovaný hostitel jedná o zásadní poznání klíčových funkcí imunitního systému a o definování kritických parametrů imunitní odpovědi. Získané informace mají mimořádný praktický dopad pro vakcinaci jak dětí zdravých (imunokompetentních), tak dětí imunodeficientních. Odhadované zastoupení vrozených imunodeficiencí v populaci je 1:2 000 živě narozených dětí. V současné době rozlišujeme již

více než 160 poznaných kauzálních defektních genů a jejich počet stále narůstá (2–4). V České republice bylo systematické vyšetřování a sledování pacientů s vrozenými imunodeficiencemi (PID) zahájeno v roce 1981, Národní databáze PID byla vytvářena od roku 1993. Je propojena s Evropskou on-line databází PID Evropské společnosti pro primární imunodeficienci (ESID) (3, 4). I když je z údajů evidentní, že jsou pacienti s PID stále poddiagnostikováni, známe velmi dobře relativní zastoupení jednotlivých typů imunodeficiencí (graf 1).

Poznání molekulárních mechanismů imunitní reakce a dodržování kontraindikací podání živých vakcín

Jedním z konkrétních příkladů exaktního poznávání kritických míst buněčné aktivity je genetická vnímavost k mykobakteriální infekci (MSMD, *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*) s poruchami aktivační dráhy IL-12/IL-23 – IFN- γ (MIM 209950). Umožnila určit zásadní úlohu IFN- γ , IL-12 a Th1 buněčné odpovědi u mykobakteriálních infekcí (5). Také pro řadu dalších vrozených imunodeficiencí je charakteristická náchylnost k mykobakteriálním infekcím. Jedná se o poznané buněčné a molekulární poruchy, jako je NEMO – NF- κ B aktivace a především o všechny formy těžkých kombinovaných imunodeficiencí (SCID), jichž v současné době rozlišujeme již 19 typů, chronických granulomatózních chorob (CGD), jakož i idiopatickou CD4

lymfocytopenii a X-vázaný hyper-IgM syndrom (CD40L deficiencie) (2, 4, 5).

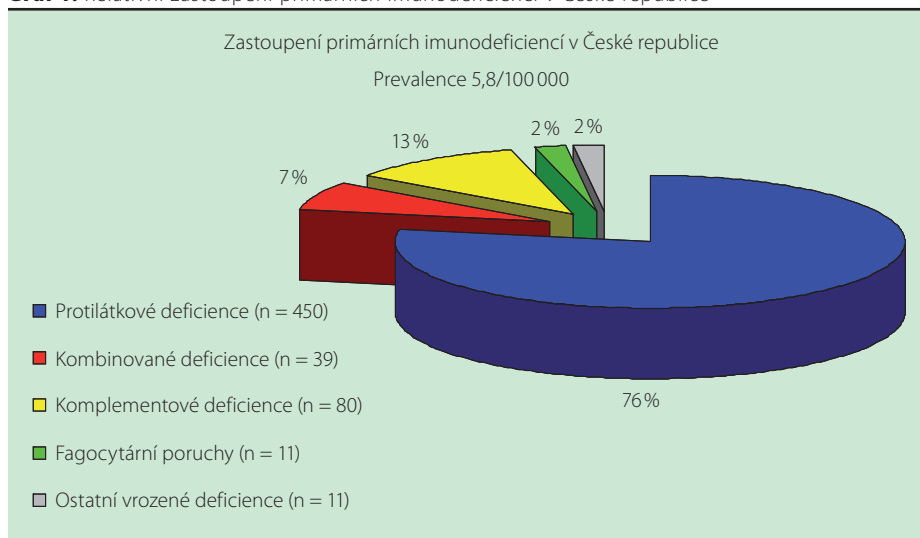
Přestože byla v České republice vytvořena první Národní databáze primárních imunodeficiencí v Evropě, žádný pacient s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID) nebyl až do poloviny devadesátých let minulého století v ČR zachycen, jak bylo referováno dříve (4). **Důvodem je nerespektování absolutních kontraindikací očkování živými vakcínami, s nevyhnutelným úmrtím** (6). První český pacient s SCID byl diagnostikován až v roce 1995 a úspěšně léčen transplantací CD34+ zárodečnými buňkami (4). Z Národní databáze primárních imunodeficiencí, která reflektuje pouze špičku ledovce, vyplývá, že ze 14 dětí s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (SCID) referovaných k transplantaci kostní dřeně bylo po narození 12 očkováno BCG vakcínou proti tuberkulóze. U 9 z nich se projevila reakce po BCG vakcinaci v podobě abscesů, diseminované kožní infekce, miliární bronchopneumonie, BCG osteomyelitidy a generalizované BCG-ózy. U jednotlivých dětí se jednalo i o kombinaci více závažných komplikací najednou (4). Novorozenci byli očkováni živou vakcínou přesto, že u některých byla pozitivní rodinná anamnéza (úmrtí nebo onemocnění chlapců z matčiny strany). To, že ještě častěji vznikají **mutace de novo, tzn. že rodinná anamnéza může být zcela nemá**, nebylo bráno na zřetel vůbec.

U 2 pacientů se manifestovala BCG infekce (včetně diseminované) až po transplantaci, tj. v době, kdy dochází k obnově funkce imunitního systému, který začíná reagovat na antigenní stimulaci a signály nebezpečí.

U všech SCID pacientů očkovaných BCG vakcínou bez zřetele ke kontraindikacím je nezbytná dlouhodobá kombinovaná antituberkulózní léčba před i po transplantaci, která musela být nasazena ve dvou až sedmi kombinacích. Proti tuberkulóze vakcinovaní imunodeficientní novorozenci, u nichž se podařilo diagnózu primární imunodeficiency po očkování kontraindikovanou živou vakcínou následně zachytit a transplantaci kostní dřeně se podrobili, měli z důvodů antituberkulózní terapie komplikovanější potransplantační průběh. Byli iatrogeně poškozeni kontraindikovaným očkováním, se všemi etickými i právními důsledky. Z 12 BCG vakcinovaných pacientů se zachyceným a diagnostikovaným SCID v ČR 5 zemřelo, 3 před transplantací (4, 8, 9).

U závažných imunodeficiencí je kontraindikováno podávání živých vakcín (BCG, rotavirová vakcína, spalničky, zarděnky,

Graf 1. Relativní zastoupení primárních imunodeficiencí v České republice



příušnice a další) obdobně jako podání neozářené krve. Při očkování živými vakcínami musí být imunodeficiency předem vyloučena (viz též níže).

Sekundární komplikace a neakceptovatelné nežádoucí interakce vakcín u zdravých dětí

Závažné lokální reakce z důvodů interakcí vakcín se však v ČR začaly objevovat také u imunokompetentních dětí, s významným vzestupem od poloviny roku 2001. Jednalo se o interakci BCG vakcíny, podávanou v ČR novorozencům záhy po narození, s kombinovanou tetra vakcínou (DiTePeHib) aplikovanou společně s vakcínou proti hepatitidě B následně (7). V odstupu jednoho až několika týdnů začalo relativně často docházet u dětí k reaktivaci již zhojené reakce po BCG vakcinaci. Projevuje se klinicky ulcerací nebo abscesem v místě očkování, zvětšením spádových mízních uzlin na levé straně v axile nebo nad klíčkem, nebo regionálních lymfatických uzlin na krku. Tyto druhotné komplikace mají přímou souvislost s příliš malým časovým odstupem po BCG vakcinaci a s reaktivací živé vakcíny po další silné antigenní stimulaci (po první, druhé nebo třetí dávce kombinované neživé vakcíny s hepatitidou B). Posunutí kombinované očkovací látky jednou z novel vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR o očkování o 4 týdny do 13. týdne věku života je v rámci interakce uvedených vakcín naprosto časově nedostatečné, což bylo odpovědným pracovníkům Ministerstva zdravotnictví ČR oficiálně sděleno a známo předem. Po BCG vakcinaci je totiž nutné dodržet časový interval alespoň 4 měsíců mezi následným očkováním (4, 7). Z důvodu reaktivity u dítěte nastává

nezbytné přerušení řádného očkování kombinovanou neživou vakcínou, v jehož důsledku **došlo od roku 2005 v České republice k dalším zbytečným, opakovaným a neomluvitelným úmrtím dětí na pertusi** (4, 8, 9). Současný stav výskytu pertuse v ČR je srovnatelný s 60. léty minulého století.

Z důvodů doložených nerespektování absolutních kontraindikací (viz výše) i sekundárních reakcí v časové souvislosti s hexavalentní očkovací látkou a pozdnímu očkování proti pertusi, u níž je jednoznačně vhodné v praxi zahájit očkování dříve, tzn. např. v 9. týdnu věku dítěte, se stala BCG vakcinace aplikovaná časově nesprávně v porodnicích záhy po narození neakceptovatelnou a je postupem non lege artis (4, 7–9). Ministerstvo zdravotnictví po opakovaných naléhavých podnětech přistupuje k další novele vyhlášky o očkování (Vyhláška č. 299/2010 Sb. ze dne 25. 10. 2010).

Praktická eliminace nežádoucích reakcí a kontraindikací, postup lege artis

Nejen uvedené sekundární nežádoucí reakce, nýbrž i nerespektování kontraindikací byly zásadním způsobem eliminovány u tisíců vakcinovaných novorozenců HBsAg pozitivních matek, jejichž očkování bylo prováděno po mnoho let dle Věstníků MZ ČR. Novorozenci jsou nejprve očkováni neživou vakcínou proti hepatitidě B a až později, v druhé polovině prvního roku věku, BCG vakcínou (4, 7–10). V té době se již také závažné imunodeficiency u dítěte klinicky projevují, neboť odpadá pasivní ochrana dítěte matkou a antigenní tlak vzrůstá.

Vypracovaný a praxí dlouhodobě ověřený ustálený postup lege artis prováděný záměnou pořadí

vakcinace s aplikací nejprve bezpečné neživé vakcíny ve třech dávkách (např. hexavalentní očkovací látka) a až následně živé vakcíny (BCG) umožňuje také návrat očkování proti pertusi do 9. týdne věku dítěte a tím řádnou včasnou aktivní prevenci kombinovanou očkovací látkou. Navíc zajišťuje očkování jedinci jak aktivní protekci proti netuberkulózním mykobakteriím, tak ochranu i proti závažným formám tuberkulózy, což je významné v době nastupujících multirezistentních a extrémně rezistentních kmenů TBC (tabulka 1) (4, 7).

Je-li indikováno, je tímto časově otevřen dostatečný prostor i pro očkování konjugovanou pneumokokovou vakcínou. Ta však v současné modifikaci v populaci pouze vytlačí sérotypy pneumokoků obsažené ve vakcíně, jež budou postupně nahrazeny sérotypy, které ve vakcíně obsaženy nejsou a evidentně epidemiologický problém nevyřeší.

TREC – neinvazivní screeningové vyšetření vyžrávání T-lymfocytů pro záchyt buněčných imunodeficiencí

V případě zařazení **rotavirové vakcíny** pro očkování dětí v ČR, kterou z povahy věci není možné časově odložit a při jejímž použití došlo již také k doloženým opakovaným těžkým komplikacím u pacientů s vrozenou poruchou imunity (11, 12), je nutno počítat s vyčleněním prostředků pro neinvazivní vyšetření **TRECs (T-cell Receptor Excision Circles)**. Jedná se o stanovení DNA epizomů vznikajících při vývoji T-lymfocytů, a tedy o zcela moderní neinvazivní screeningové RT-PCR vyšetření prováděné ze zaschlé krevní skvrny novorozenců (Guthrieho karta) (13, 14). Zaschlé krevní skvrny se využívá plošně pro záchyt metabolických vad vyskytujících se s obdobnou četností jako závažné T buněčné imuno-

deficiencie, jež jsou urgentním stavem. Pokud se provede transplantace kostní dřeně v průběhu prvních měsíců života dítěte, stoupá dlouhodobá úspěšnost na 96 % (!) (14). Screeningové vyšetření imunodeficiencí je již proto uplatňováno v rutinní praxi ve Spojených státech (13, 14). Odpovědní představitelé byli jak o odborné připravenosti pro modifikování a zavedení mikrometody vyšetření TRECs z krevní skvrny do podmínek v ČR, tak o zásadním významu neprodleně informování (8, osobní komunikace). Včasné neinvazivní vyšetření z krevní skvrny, jež je od každého dítěte rutinně k dispozici, je podstatné i pro bezpečné použití ostatních živých očkovacích látek. Včetně BCG vakcíny, která je navíc v molekulární technologii vylepšených modifikací úspěšně testována v probíhajících klinických zkouškách pro další účinnější očkování. Připravované nové generace vakcín proti tuberkulóze vycházejí jednak z genovým inženýrstvím upraveného BCG, indukujícího také CD8+ T buněčnou odpověď, a v dalších alternativách i z antigenů syntetizovaných na úrovni rekombinantních proteinů (4, 15, 16).

Protektce netuberkulózních mykobakterií (NTM) u lidí

Dodržování zásad epidemiologické surveillance a vakcinace signifikantně snížily četnost tuberkulózy, včetně rizika rozvoje těžkých forem. V ČR je v současné době prevalence tuberkulózy 6,8 na 100 tisíc obyvatel (ÚZIS 2010). Přechodné přerušení BCG vakcinace ve třech krajích v období 1986 až 1993 bohužel vedlo ke zvýšení incidence tuberkulózy a k výskytu nových případů aviárních mykobakterií (4, 7–10). Aviární komplex se stává aktuálním světovým problémem, jeho léčba je obtížná z důvodů rezistence na většinu antituberkulotik (4, 7, 17–20). Uvedené komplikace nebyly pozorovány u vakcinovaných dětí a svědčí o ochranném účinku BCG vakcinace z důvodů

zkřížené reaktivity (4, 7–10). Bylo by proto pro jednotlivce v migraci otevřené střední Evropy nevhodné tzv. selektivní vakcinaci, na místo jejího bezpečného posunutí do druhé poloviny prvního roku věku dítěte (tabulka 1), ztratit unikátní protektivní efekt BCG proti **rezistentním netuberkulózním mykobakteriím**. V případě pouhé selektivní vakcinace NTM vzrůstou, jak bylo pozorováno nejen u nás, nýbrž také např. ve Švédsku (4, 7–10). Podmíněně patogenní mykobakterie aviárního komplexu se vyskytují jak v malochovech (*M. avium* subsp. *avium*), tak v různých složkách prostředí, jako je rašelina, kompost, povrchové i pitné vody (např. *M. avium* subsp. *hominissus*). Rozšíření platí také o zahradách ekonomicky silné populace, např. satelitních městec, upravovaných rašelinou a půdami ze supermarketu. *M. intracellulare* se nalézá v půdě a deionizované pitné vodě (19, 20).

Závěr

Jednou z nejvýznamnějších praktických věcí, které dala imunologie světu, je očkování. Pokud je vakcinace prováděna s respektem k fyziologickým mechanismům imunitních dějů, uchová zdravé děti v jejich zdraví. U infekčních onemocnění aktivní imunizace preventivně brání rozvoji choroby nebo jejímu závažnému průběhu.

Při očkování musí být předvídatelné nežádoucí reakce předem maximálně eliminovány. V posledních letech však došlo v České republice k závažným systémovým pochybením. V jejich důsledku byla zaznamenána nejen mnohá naprosto zbytečná iatrogenní poškození dětí (sekundární komplikace po očkování), nýbrž i jejich úmrtí v souvislosti s vakcinací (nerespektování kontraindikací). To je nepřípustné a již se to nesmí opakovat. Na vině nejsou vakcíny, nýbrž jejich nesprávné použití. Věřme, že se dalším tragédiím bude předcházet a že dostatečná

Tabulka 1. *Lege artis* postup očkování proti tuberkulóze BCG vakcínou a jeho přínosy

BCG vakcínu lze podat bezpečně v druhé polovině prvního roku věku dítěte. Předchází aplikace tří dávek neživé kombinované vakcíny (např. hexavalentní očkovací látka od 9. týdne věku života dítěte).

Je zajištěna **prevence netuberkulózních mykobakterií (NTM) – BCG vakcína protektivně chrání; také proti multirezistentním a extrémně rezistentním kmenům TBC.** Zůstává zachováno do určité míry proočkování populace (migrace, epidemiologická surveillance).

Při riziku tuberkulózy (tzn. kontaktu) indikace: **chemoprophylaxe!**

Mizí riziko očkování dětí **s vrozenou imunodeficiencí a nedodržování kontraindikace** BCG vakcinace. Zabraňuje se vážným komplikacím a úmrtí.

Budoucí zavedení vyšetření TREC z krevní skvrny eliminuje kontraindikace podání nejen živé BCG vakcíny, nýbrž i virových vakcín u vrozených imunodeficiencí a podstatně zvýší úspěšnost včasných transplantací kostní dřeně.

Eliminují se druhotné BCG komplikace, které vznikaly **u zdravých dětí** reaktivací BCG po aplikaci dalšího očkování s nedostatečným časovým odstupem (nedodržení intervalu 4 měsíců).

Vymizí výskyt kostních komplikací po BCG vakcinaci, které se pozorují při očkování po porodu, avšak ne při očkování v pozdějším věku.

Ukončením časově nesprávné BCG vakcinace záhy po narození vymizí problémy s technikou aplikace vakcíny v porodnicích a neinformovanost rodiny o rizicích, etická pochybení a iatrogenní poškození, vysoké náhrady (zdravotnického zařízení, státu) při prohraných soudních sporech a nerespektování kontraindikace podání živé vakcíny u imunodeficiencí.

náprava byla učiněna. Existují vypracovaná a v praxi ověřená bezpečná schémata vakcinace a diagnostické postupy (viz výše). Současně čelíme dalším novým a komplexním výzvám. Očkování dnes provádíme v atopické populaci. V predisponovaném hyperreaktivním terénu může být vhodné limitovat reaktivitu kombinovaných vakcín (v současnosti hexavalentní očkovací látka) rozdělením antigenní stimulace. V našich podmínkách by bylo epidemiologicky možné očkovat děti proti hepatitidě B později.

Podpořeno grantem č. 201549 (EURO-PADnet HEALTH-F2-2008-201549) 7. rámcového programu Evropské unie FP7/2007-2013.

Literatura

1. Charvát J. Život, adaptace a stress. 1. vyd. Praha: SZN, 1969.
2. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 1161–1178.
3. Gathmann B, Grimbacher B, Beauté J, et al. ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008. Clin Exp Immunol. 2009; 157(Suppl. 1): 3–11.
4. Thon V. Nutnost posunu BCG vakcinace – poučení z komplikací a úmrtí dětí s vrozenými imunodeficiencemi. Stud Pneumol Phthiseol. 2010; 70(1): 30–34.
5. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. Curr Opin Immunol. 2008; 20: 39–48.
6. Roitt I. Imunita proti infekci. In Roitt I. Základy imunologie. Martin: Osveta, 1981: 188–192.
7. Křepela K, Mladá J. Problematika BCG vakcinace v České republice. Vakcinologie 2008; 2: 97–111.
8. Thon V. Bezpečný postup očkování proti tuberkulóze. Parlament České republiky, odborný seminář Problematika očkování v ČR, 30. 3. 2010.
9. Thon V, Litzman J, Lokaj J. Necessity of postpone BCG vaccination – Lesson from primary immunodeficiencies. Eur J Immunol. 2009; 39: S 261.
10. Křepela K. Problematika dětské tuberkulózy a BCG vakcinace. Pediatrie po promoci 2004; 1: 55–59.
11. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). Vaccine 2010; 28(40): 6609–6612.
12. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. N Engl J Med. 2010; 362(4): 314–319.
13. Baker MW, Laessig RH, Katcher ML, et al. Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program. Public Health Rep. 2010; 125(Suppl. 2): 88–95.
14. Puck JM, et al. Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: Steps toward implementation. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 760–768.
15. Parida SK, Kaufmann SH. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. Curr Opin Immunol. 2010; 22(3): 374–384.
16. Kaufmann SH, Hussey G, Lambert PH. New vaccines for tuberculosis. Lancet 2010; 375(9731): 2110–2119.
17. Finegold I. Nontuberculous mycobacterial infection in the differential diagnosis of chronic cough. Allergy Asthma Proc. 2008; 29: 343–344.
18. Kubín M, Kruml J, Horák Z, et al. Pulmonary and nonpulmonary disease in humans due to avian mycobacteria. Am Rev Resp Dis. 1966; 94: 20–39.
19. Kříž P, Slaný M, Shitaye JE, Pavlík I. Aviární mykobakteriocy u lidí – stále hrozící nebezpečí v České republice. Klin Mikrobiol Inf Lek 2010; 16(1): 10–17.
20. Kazda J, Pavlík I, Falkingham III JO, Hruska K. The Ecology of Mycobacteria: Impact on Animal's and Human's Health. Springer, 2009.

MUDr. Vojtěch Thon, Ph.D.

Ústav klinické imunologie a alergologie
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
vojtech.thon@fnusa.cz

