

Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií)

Aktualizace Doporučeného postupu Společnosti infekčního lékařství
a České vakcinologické společnosti ČLS JEP

Autoři:

MUDr. Pavel Kosina, Ph.D.	Klinika infekčních nemocí, FN a LF UK, Hradec Králové
MUDr. Lenka Petroušová, Ph.D.	Klinika infekčního lékařství, FN a LF OU, Ostrava
prof. MUDr. Roman Chlíbač, Ph.D.	Katedra epidemiologie, Vojenská lékařská fakulta Univerzity obrany, Hradec Králové
prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.	Klinika infekčních nemocí, 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Datum vydání: 19. března 2024

Úvod

Jako hyposplenismus označujeme stavy, kdy je slezina sice anatomicky přítomna, neplní však adekvátně svoje funkce. Jako asplenií označujeme stav, kdy slezina definitivně chybí (anatomická asplenie), nebo definitivně ztratila svou funkci (funkční asplenie) [1].

Všichni pacienti s hyposplenismem/asplenií jsou v celoživotním riziku závažně probíhajících infekcí (způsobených především opouzdřenými mikroby – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), tromboembolických komplikací a v dlouhodobém horizontu i nádorových onemocnění [2-5]. Zvláštní význam má slezina v záchytu a odstranění cirkulujících opouzdřených patogenů, především pak pneumokoků (*S. pneumoniae*). U dětí do 2 let věku, u jedinců s běžným variabilním imunodeficitem (common variable immunodeficiency, CVID) a u jedinců s hyposplenismem je zvýšená náchylnost především k infekcím způsobeným opouzdřenými mikrobiálními patogeny [2,3,5]. Nejzávažnější formou je tzv. syndrom fulminantně probíhající sepse u splenektomovaných – tzv. OPSI-syndrom (z anglického názvu Overwhelming PostSplenectomy Infection [1].

Etiologie asplenie/hyposplenismu

Základní možné příčiny funkčního hyposplenismu jsou vypsány v tabulce č. 1. Všichni pacienti s uvedenými nemocemi a stavy nemusí vykazovat známky funkčního poškození sleziny a proto nemohou být automaticky považováni za osoby s hyposplenismem. Hyposplenismus musí být stanoven na základě kritérií uvedených v části diagnostika. Nejčastější příčiny anatomické asplenie představují splenektomie z jakékoli indikace a anatomické kongenitální anomálie. Parciální splenektomie vede pouze k přechodné poruše humorální imunity při zachované fagocytární schopnosti. Při nutnosti totální splenektomie může vést implantace části slezinné tkáně do kapsy vytvořené z omenta k zachování alespoň částečné funkce sleziny. Vzhledem k tomu, že dosud nejsou dostupné jednoznačné údaje, zda je u těchto pacientů rovněž vyšší riziko invazivních infekcí, doporučují se u nich stejná opatření, jako kdyby podstoupili totální splenektomii [2].

Tabulka 1: Příklady nemocí a stavů, které mohou vést k funkčnímu hyposplenismu

Kongenitální formy	izolovaný kongenitální hyposplenismus APECED-syndrom (autoimunitní polyendokrinopatie, kandidóza, ektodermální dystrofie)
Autoimunitní onemocnění	systémový lupus erythematoses revmatoidní artritida Wegenerova granulomatóza Goodpastureův syndrom Sjögrenův syndrom polyarteritis nodosa
Onemocnění GIT	celiakie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida morbus Whipple
Infekční onemocnění	infekce HIV
Onemocnění jater	primární biliární cirhóza cirhóza jater, portální hypertenze
Iatrogenní příčiny	kortikoterapie ve vysokých dávkách ozáření sleziny
Hematoonkologická onemocnění	srpkovitá anémie, thalasemie chronická reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) chronické myeloproliferativní onemocnění
Porucha krevního průtoku slezinou	obliterace a. lienalis obliterace v. lienalis

Upraveno dle Di Sabatino et al. [2].

Epidemiologie

Celoživotní riziko OPSI-syndromu se odhaduje na 5 %; z toho 30 % infekcí se projeví v prvním roce po splenektomii a 50 % během prvních dvou let po splenektomii [2]. V metaanalýze 78 studií z let 1966-1996 byla prevalence OPSI-syndromu odhadnuta na 3,2 % s mortalitou 1,4 % [6,21]. Vyšší riziko fulminantních infekcí bylo pozorováno u pacientů po splenektomii provedené z důvodu thalasemie, srpkovité anémie, Hodgkinova lymfomu, sférocytózy a idiopatické trombocytopenické purpury. U pacientů po posttraumatické splenektomii byla pozorována prevalence OPSI-syndromu 2,3 % s mortalitou 1,1 % [2].

Riziko infekcí po splenektomii je celoživotní a je do značné míry ovlivněno komorbiditami, stavem výživy, alkoholismem nebo léčbou (chemoterapie apod.). Riziko OPSI syndromu u splenektomovaných je až 50x vyšší než u běžné populace. V 50-90 % případů se jedná o infekce způsobené *S. pneumoniae*, přičemž nebyla zaznamenána prevalence některých sérotypů a závažnost OPSI-syndromu nebyla sérotypem ovlivněna [10]. Pneumokoková infekce zpravidla nemá typickou manifestaci (sinusitida, otitida, pneumonie) a zdroj bakteriémie resp. sepse je často neznámý. Nejčastějším klinickým příznakem je horečka nad 38 °C [2,4,5,8-11,22]. Ostatní patogeny se v rozvoji OPSI-syndromu uplatňují výrazně méně (gramnegativní tyčinky včetně *Capnocytophaga canimorsus* aj.) [2,4,5]. Asplenie představuje zvýšené riziko těžkého průběhu a/nebo komplikací u malárie a babesiózy. Také riziko reaktivace varicela-zoster viru a onemocnění pásovým oparem může být až 1,6 x vyšší [7]. Zvýšené riziko OPSI syndromu při hyposplenismu je rozdílné u jednotlivých onemocnění, např. se udává do 10 % u systémového lupusu, v desítkách procent u celiakie, transplantace kostní dřeně a jaterní cirhózy, nejvyšší riziko je u srpkovité anémie, lymfoproliferativních chorob a thalasemie [22,23]. Hyposplenismus se postupně rozvíjí i při zvětšení sleziny, které je typické při onemocněních jater s infiltrativními procesy ve slezině.

Diagnostika

Pro diagnostiku anatomické asplenie postačují anamnestická data a jizva po chirurgickém zákroku. Diagnostika hyposplenismu je obtížná. Funkční i morfologické zhodnocení sleziny lze provádět pomocí radioizotopových metod, jejich použití je však v každodenní klinické praxi obtížně dostupné. Proto se častěji používají metody prokazující morfologické alterace erytrocytů. Pro dysfunkci sleziny svědčí přítomnost Howell-Jollyho tělísek v erytrocytech (zbytky buněčných jader) – senzitivita i specifita však není dostatečná. Pro vytipování rizikového pacienta, který splňuje kritéria hyposplenismu může sloužit tabulka 2, která zohledňuje kombinaci základního onemocnění, velikost sleziny a vyšetření krevního obrazu s určením počtu trombocytů a přítomnosti Howell-Jollyho tělísek v erytrocytech. Hyposplenismus je nutno vždy zvažovat i bez splnění níže uvedených kritérií u pacientů se srpkovitou anémií, lymfoproliferativními chorobami, talasémií a po ozáření sleziny. Pokud pacient kritéria splňuje, je indikován k péči, která je popsána níže, pokud kritéria nespĺňuje, tak platí následující: Rozhodnutí o vyšetřování funkční schopnosti sleziny je přísně individuální a spočívá v kompetenci ošetřujícího lékaře.

Tabulka 2: Kritéria pro stanovení hyposplenismu

Možný hyposplenismus	Velikost sleziny	Počet trombocytů	Přítomnost Howell-Jollyho tělísek
Onemocnění v tabulce 1	obvykle zmenšena	zvýšený	ano
Onemocnění jater	zvětšena	snížený	ano
Infiltrace sleziny např. nádory	zvětšena	nerozhoduje	ano

Upraveno dle Kirkineska et al. [22].

Pozn.: V běžné praxi je u pacientů s možným hyposplenismem nejnázve dostupné vyšetření trombocytů, při jejich anomálním počtu je indikováno sonografické vyšetření sleziny a následně mikroskopické vyšetření krve na přítomnost Howell-Jollyho tělísek.

Zásady péče o pacienty s asplenií/hyposplenií

Potřebnou edukaci, dispenzarizaci a vakcinaci poskytnou těmto pacientům lékaři infekčních oddělení nebo samostatně pracující infektologové spolupracující s lékaři primární péče.

Edukace

Každý pacient s porušenou či zaniklou funkcí sleziny by měl být upozorněn na celoživotně trvající riziko závažně probíhajících infekcí a možnosti preventivního očkování. Varovným příznakem infekce je teplota nad 38°C, proto má pacient ihned vyhledat lékařské ošetření. Jako potenciálně rizikové je třeba hodnotit pokousání či poškrábání zvířaty, především psovitými a kočkovitými šelmami. Pacient by měl být poučen o doporučeném očkování a rozsahu úhrady očkovacích látek ze zdravotního pojištění.

Pacient by měl být informován o zvýšeném riziku při cestování do zemí s výskytem malárie nebo břišního tyfu. Při nutnosti cestovat do těchto zemí by měl v předstihu konzultovat infektologa - odborníka na cestovní medicínu ohledně možnosti antimalarické profylaxe a vakcinace proti břišnímu tyfu. Součástí vstupní edukace je vystavení „Průkazu pacienta se sníženou nebo zaniklou funkcí sleziny“.

Vakcinace

Hyposplenickým/asplenickým pacientům může být všeobecně a bez zvláštního rizika aplikována jakákoli vakcína. Současně však platí, že použití polysacharidových vakcín vyvolává u asplenických osob nižší tvorbu protilátek než u zdravých kontrol. Naopak proteinové nebo konjugované vakcíny si u asplenických jedinců zachovávají dobrou imunogenicitu.

Dispenzarizující lékař (nejčastěji infektolog) zajišťuje - ve spolupráci s lékaři primární péče - očkování proti pneumokokovým onemocněním, proti onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae* b a proti meningokokovým onemocněním a

všechna ostatní doporučená očkování. Měl by pacientovi rovněž doporučit každoroční sezónní očkování proti chřipce, covidu-19, případně vakcinaci proti dalším infekcím v souladu s doporučenými postupy České vakcinologické společnosti ČLS JEP (www.vakcinace.eu). Veškerá očkování u hyposplenických/asplenických jedinců je potřeba zapsat nejen do vlastní lékařské dokumentace, elektronické evidence očkování, ale i do „Průkazu pacienta se sníženou nebo zaniklou funkcí sleziny“ a informaci předat lékaři primární péče. U osob podstupujících plánovanou imunosupresivní léčbu (chemoterapie, celotělová radioterapie, biologická léčba) je žádoucí aplikovat všechny vakcíny nejpozději 14 dnů před zahájením imunosupresivní léčby nebo až za 3 měsíce od jejich ukončení [16,17]. (Pozn.: vybrané typy imunosupresivní léčby mohou vyžadovat i delší časový odstup). Očkování proti chřipce a covidu-19 je možné provádět také v průběhu imunosupresivní léčby. V případě elektivní splenektomie je žádoucí aplikovat základní doporučené vakcíny (proti pneumokokovým onemocněním, proti onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae b* a proti meningokokovým onemocněním) nejpozději 14 dnů před operací (postoperační vakcinace je již méně účinná).

Ideální základní očkovací schéma u jedinců s porušenou či zaniklou funkcí sleziny podává tabulka č.3. Od 1.1. 2018 bylo v rámci novelizace zákona č. 48/1997 Sb. částečně hrazeno z veřejného zdravotního pojištění očkování proti pneumokokovým onemocněním a kompletně hrazeno očkování proti onemocněním vyvolaným *Haemophilus influenzae b*, proti meningokokovým onemocněním a proti chřipce. Od 1.1. 2024 již nejsou tato očkování hrazena do výše ekonomicky nejméně náročné varianty jak tomu bylo v minulosti, ale plně hrazené očkovací látky schvaluje Ministerstvo zdravotnictví a zveřejňuje je formou sdělení ve Sbírce zákonů a mezinárodních smluv.

Tabulka 3: Optimální schéma vakcinace u dospělých osob s porušenou či zaniklou funkcí sleziny

Typ vakcíny	Doporučené vakcíny	Doporučené schéma	Poznámky
vakcína proti pneumokokovým onemocněním	PCV20 (Prevenar 20®)	1 dávka	V případě vakcíny PCV13 a PCV15 je vhodné obě vakcíny kombinovat s vakcínou PPSV 23
	nebo PCV15 (Vaxneuvance®)	1 dávka	
	nebo PCV13 Prevenar 13®	1 dávka	
	PPSV23 Pneumovax®	1 dávka	
		viz. poznámky	

<p>vakcína proti meningokokovému onemocněním</p>	<p>proti séro skupině A,C,W,Y: Menveo® Nimenrix® MenQuadfi®</p> <p>proti séro skupině B: Bexsero®</p> <p>Trumenba®</p>	<p>2 dávky v odstupu minimálně 2 měsíců Přeočkování každých 5 let</p> <p>Bexsero -2 dávky v odstupu minimálně 1-2 měsíců</p> <p>Trumenba 3 dávky s odstupem minimálně 1 měsíc mezi první a druhou dávkou, třetí dávka s minimálním odstupem 4 měsíce po druhé dávce Přeočkování za rok a poté každé 2-3 roky pro Bexsero i Trumenba</p>	<p>Menveo pro osoby od 2 let věku</p> <p>MenQuadfi pro osoby od 12 měsíců věku</p> <p>Trumenba pro osoby ≥ 10 let věku</p>
<p>vakcína proti onemocnění vyvolanému <i>Haemophilus influenzae b</i></p>	<p>Hiberix®,</p>	<p>1 dávka</p>	<p>jednorázová aplikace</p>
<p>vakcína proti chřipce</p>	<p>Vaxigrip Tetra® Influvac Tetra® Fluenz Tetra® Efluelda®</p>	<p>věkové indikace resp. omezení pro jednotlivé vakcíny viz. Doporučený postup ČVS ČLS JEP)</p>	<p>každoročně na začátku chřipkové sezóny</p>

Pozn.: V případě dětí s hypo/asplenií dosud neočkovaných proti hemofilu, pneumokoku, meningokoku a chřipce se základní schéma resp. počet dávek odvíjí od věku dítěte se zohledněním dávkování pro děti s velmi vysokým rizikem.

a) Očkování proti pneumokokovým onemocněním

Podle recentně publikovaných údajů vykazují pneumokokové konjugované vakcíny (PCV) vyšší imunogenicitu než polysacharidová vakcína (PPSV) a zároveň indukují produkci paměťových buněk pro déletrvající ochranu. 13valentní (PCV13), 15valentní (PCV15) a 20valentní (PCV20) konjugované vakcíny jsou registrovány pro všechny osoby od 6 týdnů věku bez dalšího věkového omezení. Polysacharidová vakcína poskytuje limitovanou ochranu proti 23 sérotypům (PPSV23) a je určena pro osoby starší 2 let věku.

Ideální očkovací schéma u hyposplenických/asplenických pacientů zahrnuje jednu dávku konjugované vakcíny PCV20. Další možností je podání 1 dávky konjugované vakcíny PCV13 nebo PCV15 a následné podání jedné dávky polysacharidové vakcíny PPSV23 v odstupu minimálně 8 týdnů. U dětí s hyposplenií/asplenií by měl dispenzarizující lékař zkontrolovat, zda byla 13, 15 nebo 20valentní vakcína v kojeneckém věku skutečně podána. Pokud dítě očkováno nebylo resp. očkováno pouze 10valentní vakcínou, je vhodné doplnit vakcínu PCV15, případně PCV13, ideálně PCV20, v počtu dávek odpovídající věku dítěte.

V případě předchozí aplikace PPSV23 je dodatečná aplikace PCV13, PCV15 nebo PCV20 možná při dodržení odstupu minimálně 12 měsíců od podání této vakcíny [19-21]. Další podání PPSV23 je doporučováno jednorázově po dosažení 65. roku věku. Opakované revakcinace polysacharidovou vakcínou nejsou doporučovány, neboť při tomto postupu bylo popsáno snížení imunogenicity. Laboratorní potvrzení adekvátní imunitní odpovědi je obtížná. Je možné stanovit titr vytvořených protilátek proti několika různým sérotypům, toto vyšetření má však jen minimální vypovídající hodnotu pro posuzování míry ochrany proti pneumokokovým invazivním onemocněním a vhodnosti revakcinace [17-19].

b) Očkování proti meningokokovým onemocněním

Invazivní meningokoková onemocnění ohrožují hlavně děti, mladistvé a mladé dospělé osoby do věku cca 25-30 let. Vzhledem k dominantnímu zastoupení séroskupiny B a C v ČR je doporučena aplikace obou typů vakcín - konjugované tetravalentní vakcíny (Menveo®, Nimenrix® , MenQuadfi®), které poskytují ochranu proti séroskupinám A, C, W, Y - a také monovalentní vakcíny (Bexsero®, Trumenba®) proti séroskupině B. Při očkování se aplikují dvě nebo tři dávky podle použité vakcíny (viz tabulka č. 3). Aplikace obou vakcín je možná současně, avšak do odlišných míst. Přeočkování tetravalentní vakcínou se provádí vždy po 5 letech 1 dávkou, přeočkování proti séroskupině B je doporučeno za 1 rok a dále každé 2-3 roky. Detailní informace jsou v Doporučení ČVS ČLS JEP na www.vakcinace.eu.

c) Očkování proti onemocněním vyvolaným Haemophilus influenzae b

Vakcína Hiberix je využívána v rámci specifického léčebného programu také u dospělých. Očkování se doporučuje pro dosud neočkované osoby-aplikuje se jednorázově jedna dávka této vakcíny.

d) Očkování proti chřipce

Osoby s primárními nebo sekundárními defekty imunity patří mezi rizikové pacienty, pro které je vakcinace proti chřipce zvláště doporučena. V České republice jsou dostupné tetravalentní inaktivované vakcíny proti chřipce (Inactivated Influenza Vaccine - IIV4), tetravalentní živá atenuovaná vakcína proti chřipce (Live Attenuated Influenza Vaccine - LAIV4, Fluenz Tetra) ve formě suspenze pro nazální podání pro děti ve věku od 2 do 17 let (méně než 18 let) a vysokodávková tetravalentní štěpená (splitová) vakcína (HD-IIV4, Efluelda) se 4x větším množstvím antigenu v porovnání se standardně dávkovanými vakcínami pro osoby ve věku 60 let a více. Detailní informace jsou v Doporučení ČVS ČLS JEP na www.vakcinace.eu.

e) Očkování proti covid-19

Na základě dat o účinnosti, bezpečnosti a dostupnosti dat jsou doporučovány mRNA vakcíny. Doporučuje se jedno přeočkování mRNA vakcínou adaptovanou svým složením na danou očekávanou sezónu.

K faktorům, které mohou ovlivňovat rozhodnutí pro podání opakovaných dávek vakcíny proti covid-19, patří věk a přítomnost jiného chronického onemocnění a úroveň komunitního šíření viru. Detailní informace jsou v Doporučení ČVS ČLS JEP na www.vakcinace.eu

f) Očkování proti jiným onemocněním

U osob necestujících mimo oblast střední Evropy přichází v úvahu zejména vakcinace proti klíšťové meningoencefalitidě, virovým hepatitidám typu A a B, případně i proti varicele, pertusi a pásovému oparu. Obecně lze říci, že u jedinců s omezenou nebo zaniklou funkcí sleziny nebyla pozorována větší vnímavost k uvedeným infekcím nebo jejich závažnější průběh. Indikace těchto očkování se proto u hyposplenických/asplenických osob neliší od ostatní zdravé populace. Totéž platí o očkování, respektive přeočkování, proti tetanu: u pacientů s OPSI syndromem se interval přeočkování proti tetanu nezkracuje.

Dlouhodobá antibiotická profylaxe a preemptivní léčba

V názorech na dlouhodobou antibiotickou profylaxi nepanuje celosvětově jednoznačný konsensus. Ve studiích byla prokázána nízká adherence jedinců s hyposplenismem či asplenií k dlouhodobé antibiotické profylaxi. Současně panují oprávněné obavy z indukce bakteriální rezistence k antibiotikům a z rozvoje postantibiotické kolitidy způsobené *Clostridioides difficile* [5,11-14]. Antibiotická profylaxe by měla být přísně individuální na základě zhodnocení zdravotního stavu konkrétního pacienta – především u dětí do 5 let věku resp. do 3 let po

splenektomii. Důvodem je omezená schopnost vyvíjejícího se imunitního systému reagovat na polysacharidové antigeny [2,7-9,12,17]. Nutné je ale vzít v potaz i skutečnost, že dlouhodobá ATB profylaxe způsobí změny ve složení střevní mikrobioty a to může mít negativní vliv na vyzářování imunitního systému, případně dispozici pro rozvoj idiopatických střevních zánětů [24-26].

Alternativním přístupem je řádné poučení pacienta (rodičů) o možném riziku rychle probíhající infekce a nutnosti okamžitého nasazení pohotovostního antibiotika a vyšetřením ve zdravotnickém zařízení.

Specifickou situací může být současná imunosupresivní terapie – antibiotika se pak podávají preemptivně na krytí období těžkého imunodeficitu resp. vždy do doby dokončení očkování.

V případě, že je profylaxe nasazena, měla by být cílena především proti invazivním pneumokokovým infekcím a současně doprovázena snahou o co nejmenší selekci rezistentních kmenů resp. vzniku klostridiové kolitidy. V této indikaci je vhodné použít například penicilin-V, klarithromycin nebo cotrimoxazol.

Péče o febrilního pacienta s hypospleníí/aspleníí

Pacient je poučen, že v případě vzestupu teploty nad 38,0°C vyhledá lékařské ošetření, v případě nedostupnosti lékařské péče užije pohotovostní antibiotika. Lékař prvního kontaktu zajistí pacienta antibiotiky (pokud nejsou již nasazena), vyšetří zánětlivé parametry a dle možností zajistí odběr biologického materiálu k průkazu agens (hemokultura). Výběr antibiotického přípravku a jeho dávkování záleží na klinickém stavu pacienta, v tabulce 4 je uvedena pohotovostní antibiotická léčba. Na začátku onemocnění nemusí být přítomna elevace CRP a příznaky OPSI jsou nespecifické, proto je třeba vždy klást důraz na odpovídající antibiotickou ambulantní léčbu a v případě zhoršení klinického stavu počít o nutnosti hospitalizace.

Pohotovostní antibiotická terapie

Všem pacientům s hypo/aspleníí je vhodné vydat recept na jedno balení antibiotika, které začne pacient užívat v případě náhlého rozvoje horečnatého stavu - než se dostane do zdravotnického zařízení. Doporučované dávkování je vyšší než obvyklé a cíleně jsou volena antibiotika s širším spektrem, abychom byly pokryty nejen pneumokoky, ale i další komunitní patogeny, které mohly vyvolat infekci. Přehled antibiotik, která lze použít, uvádí tabulka č. 4.

Tabulka 4: Pohotovostní antibiotická terapie

Název antibiotika	Dávkování u dětí	Dávkování u dospělých
amoxicilin/klavulanát	30 mg/kg/dávku (max. 1 g) à 8 hodin	1 g tbl à 6-8 hodin
cefuroxim/axetil	10-15 mg/kg/dávku (max. 500 mg) à 8 hodin	500 mg tbl à 6-8 hodin
moxifloxacin	-	400 mg tbl 1x denně

Poznámka: Doporučené dávkování platí pro nemocné se standardní farmakokinetikou. U osob s neobvyklou tělesnou hmotností nebo renální insuficiencí je nutné dávkování upravit.

Nový aktualizovaný Doporučený postup nahrazuje předchozí verzi z roku 2019.

Literatura:

1. Luu S, Spelman D, Woolley IJ. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions. *Infect Drug Resist.* 2019 Sep 12;12:2839-2851. doi: 10.2147/IDR.S179902. PMID: 31571940; PMCID: PMC674831
2. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378(9785):86-97.
3. Hale AJ, Depo B, Khan S, Whitman TJ, Bullis S, Singh D, Peterson K, Hyson P, Catoe L, Tompkins BJ, Alston WK, Dejace J. The Impact of Standardized Infectious Diseases Consultation on Postsplenectomy Care and Outcomes. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Jul 30;9(8):ofac380. doi: 10.1093/ofid/ofac380. PMID: 35983262; PMCID: PMC9379811.
4. Coignard-Biehler H, Lanternier F, de Montalembert M et al. Infections in splenectomized patient. *Rev Prat* 2008;58(20):2209-2214.
5. Davies JM et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Brit J Haematol* 2011;155:308-317.
6. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43:182-186.
7. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Splenectomy associated with increased risk of herpes zoster in a population-based cohort study. *Int J Evid Based Healthc.* 2020 Jun;18(2):241-246. doi: 10.1097/XEB.000000000000206. PMID: 31688229.
8. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et al. The Prevention and Treatment of Bacterial Infections in Children With Asplenia or Hyposplenia: Practice Considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:597–603.
9. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:105-121.
10. Ráčil Z. Infekční komplikace a jejich prevence u dospělých pacientů s funkčním hyposplenismem a po splenektomii. *Postgrad Med* 2004;6(1):7-15.
11. de Porto AP, Lammers AJ, Bennink RJ et al. Assessment of splenic function. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1465–1473.
12. Serio B, Pezzullo L, Giudice V, Fontana R, Annunziata S, Ferrara I, Rosamilio R, De Luca C, Rocco M, Montuori N, Selleri C. OPSI threat in hematological patients. *Transl Med UniSa.* 2013 May 6;6:2-10. PMID: 24251241; PMCID: PMC3829791
13. Kaplinsky C, Spierer Z. Post-splenectomy antibiotic prophylaxis – unfinished story: to treat or not to treat? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):740-741.
14. Hasse B, Moll C, Oehy K et al. Anti-infectious prophylaxis after splenectomy: current practice in an eastern region of Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2005;135(19-20):291-296.

15. Coignard-Biehler H, Lanternier F, Hot A et al. Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community. *J Infect Public Health* 2001; 4(4):187-94.
16. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Brit J Haematol* 2011;155:308-317.
17. Llupira A, Vilella A, Costa L, et al. Can the response to 23-valent pneumococcal vaccine in splenectomised patients be predicted? *Vaccine* 2012;30:2382– 2386.
18. Meerveld-Egginka, de Weerdta O., van Velzen-Blad H., et al. Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 2011;29:675–680.
19. Doporučení vydané Českou vakcinologickou společností ČLS JEP: <http://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska>
20. Morgan TL, Tomich EB. Overwhelming post-splenectomy infection (OPSI): a case report and review of the literature. *J Emerg Med.* 2012 Oct;43(4):758-63. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.10.029. Epub 2012 Jun 21. PMID: 227266
21. Polák P, Kosina P, Blechová Z, Koten J, Rozsypal H, Chlíbač R, Beneš J. Doporučený postup péče o pacienty s porušenou či zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismem/asplenií). *Vakcinologie* 2013;7(3):102-107.
22. Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. *Hippokratia* 2014;18(1):7-11
23. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, et al. Recommended vaccination for asplenic and hyposplenic patients. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(2):359-68.
24. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2021 May 19;12:681427. doi: 10.3389/fmicb.2021.681427. PMID: 34093505; PMCID: PMC8170024.
25. Wang M, Monaco MH, Donovan SM. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;21(6):380-387. doi: 10.1016/j.siny.2016.04.004. Epub 2016 May 4. PMID: 27132110.
26. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, White P. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec;13(1):1-18. doi: 10.1080/19490976.2020.1870402. PMID: 33651651; PMCID: PMC7928022.