

# Prevence infekčních stavů u hematologických pacientů po splenektomii a s funkčním hyposplenismem – doporučení CzEch Leukemia Study Group for Life (CELL)

Kabut T.<sup>1</sup>, Weinbergerová B.<sup>1</sup>, Kocmanová I.<sup>2</sup>, Žák P.<sup>3</sup>, Zavřelová A.<sup>3</sup>, Kouba M.<sup>4</sup>, Drgoňa L.<sup>5</sup>, Navrátil M.<sup>6</sup>, Múdrý P.<sup>7</sup>, Štěrba J.<sup>7</sup>, Sedláček P.<sup>8</sup>, Keslová P.<sup>8</sup>, Haber J.<sup>9</sup>, Mallátová N.<sup>10</sup>, Tanušková D.<sup>11</sup>, Novák J.<sup>12</sup>, Faber E.<sup>13</sup>, Mayer J.<sup>1</sup>, Ráčil Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno a LF MU, Brno

<sup>2</sup>Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno, Brno

<sup>3</sup>IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové, Hradec Králové

<sup>4</sup>Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

<sup>5</sup>Národní onkologický ústav, Bratislava

<sup>6</sup>Klinika hematoonkologie, FN Ostrava, Ostrava

<sup>7</sup>Klinika dětské onkologie, FN Brno, Brno

<sup>8</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole, Praha

<sup>9</sup>Klinika hematologie, Všeobecná Fakultní Nemocnice, Praha

<sup>10</sup>Pracoviště parazitologie a mykologie, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice

<sup>11</sup>Transplantační jednotka kostnej drene – Klinika detskej hematológie a onkológie, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

<sup>12</sup>Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

Za Českou leukemickou skupinu – pro život (CELL)

Transfuzie Hematol. dnes, 24, 2018, No. 4, p. 304–313

## SOUHRN

Aspleničtí pacienti jsou ve významném riziku infekčních komplikací. Dominantními patogeny způsobující infekce této rizikové skupiny jsou opouzdřené bakterie, především *Streptococcus pneumoniae*. Nejzávažnější formou infekce aspleničtých pacientů je septický syndrom, běžně označovaný specifickým termínem „*overwhelming postsplenectomy infection*“. Ohrožení touto dramaticky probíhající infekcí jsou všichni aspleničtí pacienti. V největším riziku jsou ale pacienti splenektomovaní v důsledku hematologického onemocnění, u kterých navíc často probíhající onkologická léčba či imunosupresivní terapie dále zvyšuje riziko infekce. Riziko vzniku infekce u této skupiny pacientů lze snížit jednoduchými preventivními opatřeními: důkladná edukace pacientů a vybavenost pohotovostními antibiotiky, očkování proti nejvýznamnějším rizikovým patogenům podle platných doporučení a užívání antibiotické profylaxe v indikovaných případech. Na základě aktualizace mezinárodních doporučení v posledních letech, především v oblasti vakcinace, byla vytvořena nová doporučení České leukemické skupiny – pro život (CzEch Leukemia Study Group for Life, CELL) pro prevenci infekčních komplikací u hematologických pacientů po splenektomii, která jsou tématem této práce.

## KLÍČOVÁ SLOVA

splenektomie – prevence – overwhelming postsplenectomy infection – postsplenektomický septický syndrom – edukace po splenektomii – vakcinace po splenektomii – antibiotická profylaxe po splenektomii

## SUMMARY

Kabut T., Weinbergerová B., Kocmanová I., Žák P., Zavřelová A., Kouba M., Drgoňa L., Navrátil M., Múdrý P., Štěrba J., Sedláček P., Keslová P., Haber J., Mallátová N., Tanušková D., Novák J., Faber E., Mayer J., Ráčil Z.  
Prevention of infection in haematological patients after splenectomy and those suffering from hypersplenism: recommendations of the CzEch Leukemia Study Group for Life (CELL)

Asplenic patients are at significant risk of infectious complications. The most prevalent pathogens causing infections in this high-risk group include encapsulated bacteria, especially *Streptococcus pneumoniae*. The most serious form of infection in asplenic patients is septic syndrome, commonly referred to as “overwhelming post-splenectomy infection”. All asplenic patients are at the risk of this infection characterised by a highly dramatic clinical course. However, patients splenectomised for haematological diseases are those at greatest risk in this group. Moreover, the risk of infection is increased by ongoing oncological treatment or immunosuppressive therapy. The risk of infection can be reduced by simple preventive measures: adequate patient education and emergency antibiotics, vaccination against selected pathogens according to current recommendations and antibiotic prophylaxis in indicated cases. Based on the updated international recommendations, especially in the field of vaccination, new recommendations of the CzEch Leukemia Study Group for Life (CELL) for the prevention of infectious complications in haematological patients after splenectomy have been drawn up and are presented in this paper.

#### KEY WORDS

splenectomy – infectious prevention – overwhelming post-splenectomy infection – post-splenectomy septic syndrome – post-splenectomy education – post-splenectomy vaccination – post-splenectomy antibiotic prophylaxis

## ÚVOD

Slezina patří mezi významné orgány imunitního systému a její důležitou funkcí je podíl na obraně proti bakteriálním infekcím či některým parazitárním onemocněním. V obraně organismu proti infekcím je ve slezině uplatňováno několik různých mechanismů. Jeden z nejdůležitějších je její funkce mechanického filtru. Slezinou protékající krev je filtrována systémem fenestrováných endotelií v sinusech červené pulpy sleziny. Tímto mechanismem jsou ve slezině zachytávány mnohé cirkulující částice. Pro obranyschopnost je nejvýznamnější odstraňování některých cirkulujících bakterií, odstraňovány jsou ale také například nedeformovatelné nebo jinak poškozené erytrocyty nebo imunokomplexy. Především opouzdřené bakterie, které díky polysacharidovému pouzdru unikají opsonizaci komplementem a dalšími opsoniny, jsou při průchodu slezinou účinně označeny IgM protilátkami a následně odstraněny ve slezinném filtru. Tyto časné IgM protilátky jsou produkovány přímo slezinnými B-lymfocyty po expozici splenických antigen-prezentujících buněk a aktivací T-lymfocytů v bílé pulpě sleziny intravenózními bakteriemi. Ve slezině jsou také produkovány četné opsonizační faktory a lymfokiny a je součástí mnoha dalších komplexních imunitních mechanismů [1-4].

Za asplenismus označujeme stav se zcela zaniklou funkcí sleziny, nejčastěji z důvodu chirurgického odstranění sleziny (splenektomie). Méně častý je pak funkční hyposplenismus až asplenismus, kdy je slezina přítomna, ale její funkce je významně snížena nebo zcela chybí. Všeobecně nejčastější příčinou provedení splenektomie je zranění sleziny v důsledku traumatu, které tvoří asi 75 % indikací k provedení splenektomie [5-7]. Druhou významnou skupinou pacientů jsou ti, kteří byli splenektomováni v souvislosti s hemato-

logickým onemocněním. Díky možnostem moderní terapie u mnoha těchto onemocnění se indikace ke splenektomii stává v posledních letech stále méně častá [8]. Nejčastějšími hematologickými onemocněními, pro která v dnešní době bývá prováděna splenektomie, jsou refrakterní formy imunitní trombocytopenie (ITP), autoimunní hemolytické anémie (AIHA), trombotické trombocytopenické purpury (TTP) nebo například variantní vlasatobuněčná leukemie (HCL) nebo například hereditární sférocytóza u dětských pacientů [6, 8-12]. Další skupinou pacientů, u kterých je slezina anatomicky přítomna, ale její funkce je výrazně snížena nebo zcela zaniklá, jsou nemocní s funkčním hyposplenismem až asplenismem. Tento stav bývá nejčastěji spojen s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci krve, těžkou celiakií nebo neléčenou HIV infekcí [13].

Všichni pacienti jsou v důsledku zaniklé funkce sleziny ve významném riziku infekčních komplikací. Infekce u této rizikové populace může probíhat pod obrazem rychle progredující fulminantní sepse či meningitidy s vysokým rizikem fatálních komplikací. Tento septický syndrom je v anglické terminologii označován specifickým termínem „*overwhelming post-splenectomy infection*“ (OPSI). Přestože rozvojem OPSI jsou ohroženi všichni aspleničtí pacienti, včetně pacientů splenektomovaných z potraumatické příčiny, ve větším riziku závažnějších infekčních komplikací jsou pacienti splenektomovaní z důvodu hematologického onemocnění [6, 9, 13]. U těchto pacientů bývá navíc přídatným rizikovým faktorem probíhající chemoterapie, radioterapie či imunosupresivní léčba. K dalším rizikovým faktorům pro rozvoj OPSI patří například nízký věk v době splenektomie (pod 5 let), doba od provedení

splenektomie nebo předchozí invazivní pneumokokové infekce [2, 6, 13].

Přestože se incidence OPSI v různých zdrojích liší, pohybuje se kolem 0,23–0,42 % [14, 15]. Riziko OPSI je nejvyšší v prvních 2 letech po provedení splenektomie, jsou ale popsány i epizody OPSI několik let po splenektomii a celoživotní riziko zůstává asi 5 %. Mortalita rozvinuté sepse může u těchto pacientů dosahovat více než 50 % [2, 14]. Dominantním původcem OPSI je *Streptococcus pneumoniae*, který způsobuje více než polovinu sepsí [1, 2, 14, 16]. Zvýšené riziko pneumokokových infekcí ukazuje například německá multicentrická studie, která srovnává etiologii sepse u běžné a splenektomované populace. U splenektomovaných pacientů byl pneumokok významně častějším původcem sepse oproti běžné populaci (42 % vs. 12 %,  $p < 0,001$ ) [17]. Mezi další časté patogeny způsobující OPSI patří opozdřená bakterie *Neisseria meningitidis* nebo *Haemophilus influenzae* typu B (HiB), častý především u dětské populace [2, 13, 16, 18]. Možnými původci OPSI mohou však být i kterékoliv jiné bakterie, včetně některých v běžné populaci neobvyklých původců infekcí jako *Capnocytophaga canimorsus* (přítomný v dutině ústní psů). Zvýšená je také citlivost k infekcím způsobenými parazitickými prvky napadajícími erytrocyty (*Plasmodium* spp., *Babesia* spp [2, 19–21].

Vzhledem k celoživotnímu nebezpečí vzniku OPSI se všemi jeho možnými následky je u splenektomovaných pacientů nezbytné celoživotně rozvoji těchto komplikací předcházet.

V současnosti se prevence infekčních komplikací opírá o tři základní body:

1. důkladná edukace pacienta a jeho nejbližšího okolí, včetně informací o užívání pohotovostních antibiotik;
2. vakcinace proti hlavním patogenům způsobujících OPSI podle aktuálních doporučení;
3. užívání antibiotické profylaxe v indikovaných případech.

Následující text shrnuje současná mezinárodní doporučení a zároveň aktuální doporučení České leukemické skupiny – pro život (Czech Leukemia Study Group for Life, CELL) z roku 2017.

## EDUKACE PACIENTA

Informovanost pacienta hraje zásadní úlohu v prevenci infekčních komplikací po splenektomii [13, 14]. Přestože zvýšené riziko k závažným infekčním komplikacím splenektomovaných pacientů je dobře známo a řádná vakcinace těchto pacientů nebo vybavenost pohotovostními antibiotiky je již dlouhodobě doporučovaným standardem, dodržování těchto doporučení pacienty a lékaři není vždy dostatečné. V retrospek-

tivní studii adherence k preventivním opatřením po splenektomii ze 100 pacientů přes 90 % bylo perioperačně očkováno a u víc než 80 % probíhaly i následné revakcinace a „booster“ dávky (tj. posilující dávky), pouhých 23 % však mělo přístup k pohotovostním antibiotikům [22]. V další analýze 95 splenektomovaných pacientů si pouhých 46 % bylo vědomo rizika vzniku vážné sepse nebo nutnosti revakcinace/„booster“ dávky a pouze 7 % pacientů mělo přístup k pohotovostním antibiotikům [23]. Ve studii zaměřené na pacienty s rozvinutou OPSI bylo proti pneumokokům i přes jednoznačná doporučení očkováno pouhých 42 %. Ještě méně pacientů v této studii bylo očkováno proti ostatním 3 hlavním patogenům (meningokok, HiB, influenza) [17].

Důkladná edukace pacienta je tedy nezbytnou složkou preventivních opatření u splenektomovaných. Mezi nejzásadnější informace pro asplenické pacienty patří:

1. samotná informace o zvýšeném celoživotním riziku vzniku závažných infekčních komplikací;
2. potřeba řádné vakcinace a pravidelných přeočkování podle aktuálního vakcinačního kalendáře k zvýšení dlouhodobé ochrany proti rizikovým patogenům;
3. nutnosti okamžitého nasazení pohotovostních antibiotik a způsobu jejich užívání při jakýchkoliv známkách infekce a okamžitého vyhledání lékařské pomoci (viz dále – pohotovostní antibiotika) [13, 14];

Tabulka 1. Edukace asplenických pacientů

Všichni pacienti by měli být poučeni o:
Celoživotním zvýšeném riziku závažných infekčních komplikací
Dodržování doporučené vakcinace jako prevence OPSI včetně pravidelného přeočkování: pneumokok, meningokok, hemofilus typu B, chřipka
Vyhledání lékařské pomoci při prvních známkách infekce (ideálně pohotovostní služba s dostupnou lůžkovou péčí)
Včasném užití "pohotovostních antibiotik" při prvních známkách infekce následované okamžitým vyhledáním lékařské péče
Významu pohotovostních antibiotik zejména při cestách mimo domov a pobytu v oblastech s horší dostupností lékařské péče
Užívání antibiotické profylaxe v indikovaných případech
Zvýšeném riziku infekčních komplikací po pokousání zvířetem (psem)
Účinném preventivním opatření (chemoprofylaxe, bariérová opatření) při pobytech v oblastech s endemickým výskytem malárie a dalších tropických parazitóz
Vedení pečlivých záznamů o provedených vakcinacích a ostatních opatřeních (průkazy/očkovací karty pacientů po splenektomii)

Vysvětlivky: OPSI – „overwhelming postsplenectomy infection“

4. proběhlá vakcinace, vybavenost pohotovostními antibiotiky a další opatření by měly být důsledně dokumentovány ve speciální informační kartě, kterou by měl být každý pacient vybaven a nosit ji u sebe [24]. Skupina CELL v roce 2017 aktualizovala a připravila tyto karty určené pro hematologické pacienty po splenektomii („KARTA HEMATOLOGICKY NEMOCNÉHO PO SPLENEKTOMII“) a jsou v elektronické podobě dostupné na webu skupiny CELL (<http://www.leukemia-cell.org/>) nebo v tištěné podobě na vyžádání u skupiny CELL.

Doporučení k edukaci pacienta jsou shrnuta v tabulce 1.

### Edukace pacienta – pohotovostní antibiotika

Pohotovostní antibiotika jsou všeobecně doporučovaná a nezbytnou metodou prevence rozvoje vážné sepse u splenektomovaného pacienta [13, 14, 25]. Jedná se o zásobu širokospektrých antibiotik, vždy s platnou dobou expirace, které má pacient k dispozici k okamžitému užití v případě rozvoje teplot nebo jiných známek infekce. Jsou zvláště důležitá při cestách mimo domov, především do míst s horší dostupností zdravotní péče. Pohotovostní antibiotika nejsou však určena k definitivní léčbě infekce, ale pouze k překlenutí doby do vyhledání odborné lékařské péče. Tato péče musí neprodleně následovat k definitivnímu rozhodnutí o finální antibiotické terapii a další léčbě. Volba konkrétních antibiotik by měla být přizpůsobena mikrobiologické situaci a výskytu rezistentních bakteriálních kmenů v komunitě. Na základě konsenzu skupiny CELL je doporučován na prvním místě amoxicilin klavulanát (1 g á 8 hodin) se stále dobrou citlivostí pro respirační patogeny, eventuálně v případě alergií co-trimoxazol nebo klarithromycin (tab. 2). Další možností u pacientů s alergií na penicilinovou řadu antibiotik je užití moxifloxacinu, který je dobře účinný rovněž i u kmenů rizikových bakterií s rezistencí k penicilinům a makrolidům [26–28]. Dříve doporučovaný cefuroxim axetil byl vzhledem k častému výskytu neúčinnosti v přípa-

dě *Haemophilus influenzae* [29] z aktuálních doporučení CELL 2017 vyřazen. Toto doporučení vychází především z dat EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) u hemofilových infekcí (FAQ EUCAST z roku 2018, dostupné na webu [http://www.eucast.org/frequently\\_asked\\_questions\\_faq/](http://www.eucast.org/frequently_asked_questions_faq/)) a také z doporučení EUCAST, která doporučují u *H. influenzae* s rezistencí k betalaktamům podmíněnou mutacemi v proteinech vázících penicilin (PBP *penicillin binding protein*) interpretovat cefuroxim axetil vždy jako rezistentní.

### Vakcinace

Všichni splenektomovaní pacienti by podle současných mezinárodních doporučení měli být očkováni proti třem hlavním patogenům způsobujícím invazivní infekce u této skupiny imunokompromitovaných pacientů a proti chřipce [3, 13, 14, 30–32]. Pro dostatečnou efektivitu vakcinace by mělo očkování proběhnout minimálně 14 dní před provedením splenektomie, i když ideální odstup by podle většiny autorů měl být až 4–6 týdnů před splenektomií. V případě urgentních splenektomií, kdy vakcinaci před výkonem není možné provést, by mělo očkování proběhnout alespoň 14 dní po provedení splenektomie [3, 14, 30]. Komplikovaná situace může být právě u hematologických pacientů, u kterých může odstranění sleziny předcházet nebo po něm následovat chemoterapie, radioterapie či imunosupresivní léčba. Tato terapie snižuje účinnost očkování a zároveň zvyšuje náchylnost pacienta k infekčním komplikacím [33, 34]. V takovém případě je doporučováno provedení vakcinace minimálně 14 dní před zahájením této léčby (chemoterapie, radioterapie, imunosuprese) nebo s odstupem alespoň 3 měsíců od ukončení imunokompromitující terapie [14, 32]. Ještě komplikovanější je situace u pacientů léčených jakoukoliv anti-CD20 protilátkou. Data pro tuto specifickou skupinu splenektomovaných chybí, ale obecně v důsledku protahované deplece zdravých B-lymfocytů po léčbě anti-CD20 protilátkami dochází k výraznému

Tabulka 2. Pohotovostní antibiotika a antibiotická profylaxe

	Kdo	Kdy	Antibiotikum první volby	Při alergii
<b>Pohotovostní antibiotika</b>	všichni	při prvních známkách infekce	<b>amoxicilin klavulanát</b> 1 g tbl. á 8 h	<b>co-trimoxazol</b> 960 mg tbl. á 12 h <b>klarithromycin</b> 500 mg cps. á 12 h
<b>Antibiotická profylaxe</b>	pacienti podstupující chemoterapii, radioterapii nebo imunosupresivní léčbu	<b>Start</b> 14 dní před startem terapie <b>Stop</b> 3 měsíce po ukončení terapie	<b>V-penicilin</b> 500 mg tbl. á 12 h	<b>co-trimoxazol</b> 960 mg tbl. á 24 h <b>klarithromycin</b> 500 mg cps. á 24 h

oslabení protilátkové odpovědi po očkování minimálně po dobu 6–12 měsíců [33–35]. V těchto případech je o to důležitější užívání antibiotické profylaxe až do provedení účinné vakcinace (viz dále). Jednoznačná data o účinnosti vakcinace u hematologických pacientů po splenektomii léčených kortikosteroidy nejsou dostupná. V případě nehematologických pacientů léčených kortikoidy pro chronická zánětlivá onemocnění nebyl popsán závažný pokles imunitní odpovědi po inaktivovaných vakcínách, nicméně riziko zhoršení imunitní odpovědi u vyšších dávek kortikoidů lze pravděpodobně očekávat [30]. Dávky prednisonu nad 20 mg denně (nebo ekvivalentní dávky ostatních kortikoidů) po dobu 14 a více dní jsou obecně považovány za vysokou úroveň imunosuprese, nicméně dostupná doporučení se v tomto případě nijak neliší od pacientů léčených nižšími dávkami kortikosteroidů [30]. Stejně komplikovaná je situace i u pacientů na jiné dlouhodobé udržovací imunosupresivní či imunomodulační léčbě. Jedná se o různorodou populaci pacientů s různou mírou imunosuprese nebo základní diagnózou a hodnocení efektivity vakcinace stejně jako konkrétní doporučení pro každou rizikovou skupinu zvláště v současné literatuře nejsou. Obecně lze ale v případě obavy o dostatečnou účinnost vakcinace u těchto pacientů stanovit hladinu protektivních protilátek v krvi po vakcinaci a při nedostatečných hladinách zvážit nasazení antibiotické profylaxe.

Zajištění samotné vakcinace splenektomovaných pacientů je dle regionální zvyklosti různé. U většiny splenektomovaných pacientů v souvislosti s hematologickým onemocněním lze pravděpodobně očekávat nutnost pravidelných kontrol na hematologické ambulanci. Především v případě zajištění prvních dávek a časných „booster“ dávek veškerých potřebných vakcín je v tomto případě vhodné zajistit vakcinaci cestou hematologické ambulance v rámci běžných kontrol. Eventuálně je možné dle doporučených schémat zajistit vakcinaci cestou očkovacích center. Pravidelné pozdní „booster“ dávky a každoroční očkování proti chřipce lze již v rámci dlouhodobé péče realizovat cestou praktického lékaře. Zcela zásadní je ve všech případech důsledné zaznamenávání podaných vakcín v dokumentaci pacienta, především v očkovací průkazce pacienta po splenektomii (např. „Karta hematologicky nemocného po splenektomii“).

### Vakcinace – *Streptococcus pneumoniae*

V současnosti jsou používány 2 typy vakcín proti pneumokoku. Novější pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína (Prevenar 13<sup>®</sup>; PCV13; pro asplenické pacienty v ČR k 1. 1. 2018 hrazena ze zdravotního pojiš-

tění podle zákona č. 48/1997 Sb.) chrání proti 13 nejčastějším sérotypům působícím pneumokoková invazivní onemocnění (sérotypy 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Zvýšená imunogenicitu vakcíny je způsobena konjugací kapsulárních polysacharidů těchto 13 sérotypů s proteinem CRM197. Druhou vakcínou je starší 23valentní polysacharidová vakcína (PPSV23), obsahující purifikované kapsulární polysacharidy 23 různých sérotypů *Streptococcus pneumoniae* (sérotypy 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F). U dříve dostupné vakcíny PNEUMO23<sup>®</sup> byla k 9/2017 ukončena výroba a v ČR není ekvivalentní vakcína běžně dostupná. Nicméně ekvivalentní vakcína Pneumovax23<sup>®</sup> je v zahraničí v současnosti dostupná a měla by být zajištělná ve větších zdravotnických centrech na speciální dovoz. V tomto případě ale není vakcína hrazena ze zdravotního pojištění. Ve srovnání s polysacharidovou vakcínou byla prokázána schopnost konjugované vakcíny indukovat silnou T-dependentní imunitní odpověď s dlouhou imunitní pamětí [36]. Rovněž v případě opakovaných dávek PCV13 je zachována dobrá imunogenicitu vakcíny, na rozdíl od polysacharidové vakcíny, kde dochází opakovaným podáváním k vyčerpávání a oslabování imunitní odpovědi na další dávky [37]. Použití polysacharidové vakcíny je spojeno pouze s T-independentní krátkodobou imunitní odpovědí, bez indukce dostatečné imunitní paměti a s rizikem úplného selhání této vakcíny [3, 14, 36]. Bylo také popsáno zhoršení již preexistující imunitní paměti po podání PPSV23, jež je dáno indukci dozrávání paměťových B-buněk [38]. Dřívější obavy v souvislosti se zaváděním konjugované vakcíny z nárůstu incidence vážných invazivních pneumokokových infekcí (IPI) způsobených nevakcinačními sérotypy nebyly v běžné populaci zcela potvrzeny [39]. Ve většině evropských zemí došlo po zavedení konjugované vakcíny do širší populace k poklesu incidence invazivních pneumokokových onemocnění, bylo ale prokázáno zvýšení diverzity sérotypů způsobujících pneumokokové infekce s nárůstem incidence některých nevakcinačních sérotypů [39, 40–42]. Většinou se jedná o méně invazivní sérotypy [39], ale byly zaznamenány i případy vážných pneumokokových infekcí u splenektomovaných pacientů těmito nevakcinačními kmeny [43].

Podle většiny současných světových doporučení [3, 14, 32, 44] by všichni splenektomovaní pacienti měli být vždy vakcinováni jednou dávkou PV13. „Booster“ dávka PCV13 není v současnosti rutinně doporučována, i když někteří autoři považují podání druhé dávky PCV13 po roce za vhodné za účelem obnovení množství paměťových B-buněk [45, 46, 47]. Za účelem rozšíření spektra ochra-

ny proti non-PCV13 vakcinačním sérotypům je současně doporučováno provést očkování polysacharidovou vakcínou PPSV23. Polysacharidová vakcína by měla být podána nejdříve 8–12 týdnů po aplikaci PCV13. Pro posílení imunitní odpovědi je vhodná jedna „booster“ dávka PPSV23 s odstupem 5 let od první dávky a druhá „booster“ dávka pak eventuálně v 65 letech věku (ne dříve než 5 let po 1. „booster“ dávce). Dříve prováděný pravidelný „booster“ PPSV23 každých 5 let vzhledem k vyčerpávání imunitní odpovědi a zhoršování již vytvořené imunitní paměti není již v současnosti doporučován. U starších pacientů splenektomovaných po dovršení 65 let věku by měla být podána dávka PCV13 a jedna dávka PPSV23 s odstupem 8–12 týdnů bez dalších „booster“ dávek.

Pacienti očkovaní již v minulosti před splenektomií konjugovanou vakcínou z jiné indikace jsou indikováni k podání PPSV23 s 2 „booster“ dávkami podle předchozího doporučení. V případě předchozí vakcinace polysacharidovou vakcínou je nutné podání dávky konjugované vakcíny PCV13, ta by ale měla být podána nejdříve 1 rok po posledním podání PPSV23. U těchto pacientů je možné i podání „booster“ dávky PPSV23 5 let po první dávce vakcíny, ale pouze v případě, že nebyly „booster“ dávky podávány již v minulosti. Názory na dříve doporučované měření titru protilátek se různí z důvodu obtížné interpretace a omezeného klinického výstupu (doživotní ATB profylaxe), a není tak plošně doporučováno [3, 14, 30, 32, 44]. Vakcinační schéma pro očkování proti pneumokoku je shrnuto v tabulce 3.

### Vakcinace – *Neisseria meningitidis*

Dalším vysoce rizikovým patogenem u splenektomovaných pacientů je opouzdřená bakterie *Neisseria meningitidis*. Je známo několik sérotypů způsobujících meningokoková onemocnění (především A, B, C, W, X, Y) s rozdílným epidemiologickým zastoupením po-

dle geografické lokace [48]. V Evropě mezi dominantní sérotypy způsobující meningokoková onemocnění patří sérotyp B a C, nicméně v posledních letech bylo popsáno i rozšíření některých ostatních sérotypů (W, Y) [49, 50, 51]. Riziko nákazy těmito v Evropě méně častými sérotypy se zároveň zvyšuje s lepšími možnostmi cestování do oblastí s rozdílnou epidemiologickou situací. Pro očkování proti meningokoku jsou v současnosti používány konjugované vakcíny proti meningokoku typu A, C, W, Y, v České republice dostupné ve dvou typech podle typu konjugátu – konjugovaná s toxinem *Corynebacterium diphtheriae* (Menveo®) nebo s tetanickým toxoidem (Nimenrix®). Starší typ konjugované vakcíny pouze proti sérotypu C nebo polysacharidové vakcíny již téměř nejsou v dnešní době využívány. V posledních letech je rovněž dostupná vakcína proti meningokoku typu B. K dispozici jsou dva typy této rekombinantní vakcíny – 2dávková rekombinantní vakcína (BEXSERO®) nebo 3dávková rekombinantní vakcína (Trumenba®). Oba typy vakcín (konjugovaná a rekombinantní) jsou v ČR k 1. 1. 2018 dostupné a v níže uvedených dávkovacích schématech pro asplenické pacienty hrazené ze zdravotního pojištění.

Vakcinační schéma u imunokompromitovaných pacientů je složeno z jedné dávky tetravalentní konjugované vakcíny proti meningokoku ACWY a rekombinantní vakcíny proti meningokoku B. Obě vakcíny mohou být aplikovány najednou a současně s konjugovanou pneumokokovou vakcínou. Pro obě vakcíny je doporučován „booster“ s odstupem 8–12 týdnů. V případě tetravalentní konjugované vakcíny by měl být „booster“ opakován každých 5 let za účelem udržení vysokého protektivního titru protilátek [52]. Pro rekombinantní vakcínu proti meningokoku B v současnosti zatím nejsou dlouhodobá data, a není tak zatím doporučováno provádění dalších „booster“ dávek [3, 14, 32,

Tabulka 3. Vakcinace *Streptococcus pneumoniae*

Předchozí očkování proti pneumokoku v minulosti	13valentní konjugovaná vakcína proti pneumokoku (PCV13)	23valentní polysacharidová vakcína proti pneumokoku (PPSV23)
Bez předchozího očkování	≥ 14 dní před nebo po splenektomii vždy před podáním PPSV23	1. 8–12 týdnů po PCV13 2. 5 let po 1. dávce 3. při dosažení 65 let věku
PCV13	bez revakcinace	1. ≥ 14 dní před nebo po splenektomii, minimálně 8–12 týdnů od PCV13 2. 5 let po první dávce 3. při dosažení 65 let věku
PPSV23	1 dávka s odstupem minimálně 1 rok od poslední dávky PPSV23	1. ≥ 5 let po první dávce PPSV23, minimálně 8–12 týdnů od PCV13 2. při dosažení 65 let věku

Tabulka 4. Vakcinace *Neisseria meningitidis*

Vakcína	1. dávka	2. Dávka	Další dávky
Tetravalentní konjugovaná vakcína proti meningokoku ACWY	≥ 14 dní před nebo po splenektomii	8–12 týdnů po první dávce	booster dávka každých 5 let
Rekombinantní vakcína proti meningokoku B	≥ 14 dní před nebo po splenektomii	8–12 týdnů po první dávce	bez doporučených booster dávek

53]. Vakcinační schéma pro meningokoky je shrnuto v tabulce 4.

#### Vakcinace – *Haemophilus influenzae* typu B (HiB)

Proti invazivním infekcím způsobenými bakterií *Haemophilus influenzae* jsou k dispozici pouze vakcíny proti typu B. Vyráběno je několik typů konjugovaných vakcín lišících se podle typu konjugátu (v České republice dostupná vakcína Hiberix, k 1. 1. 2018 hrazená pro asplenické pacienty ze zdravotního pojištění). U všech konjugovaných vakcín proti HiB je u splenektomovaných pacientů popisována vysoká imunogenita vakcíny [53, 55–57] a ačkoliv je znám postupný pokles hladiny protektivních protilátek v čase, tak nemusí být tento pokles nutně doprovázen i zvýšeným rizikem pro invazivní HiB infekce. Klinická efektivita vakcinace je v běžné populaci udávána až 95 %, specifické hodnocení efektivity u pacientů se zvýšeným rizikem ovšem chybí [54, 55, 57].

Podle aktuálních světových doporučení je dostatečná jedna dávka kterékoliv konjugované HiB vakcíny u všech pacientů s negativní nebo neznámou historií HiB vakcinace [3, 14, 30, 32, 56]. V případě pacientů, kteří prokazatelně dokončili vakcinaci HiB v dětství podle vakcinačního kalendáře, se jednotlivá doporučení mírně liší – zatímco například americká doporučení Centra pro kontrolu nemocí a prevenci (Centers for Disease Control and Prevention) nepovažují v tomto případě přeočkování za nutné [3, 57], podle italských doporučení publikovaných v roce 2017 v *Human Vaccines & Immunotherapeutics* je vzhledem ke známému postupnému poklesu protektivních protilátek a dobré dostupnosti vakcíny s minimem nežádoucích účinků vhodné u pacientů podstupujících splenektomii revakcinaci provést [14]. Data podporující nutnost jiné revakcinace nebo „booster“ dávek nejsou k dispozici a v současnosti nejsou doporučovány [3, 14].

#### Vakcinace – Influenza

Přestože splenektomovaní pacienti nejsou ve zvýšeném riziku nákazy chřipkou, je chřipková infekce považována za rizikový faktor vzniku sekundární bakteriální pneumonie. V retrospektivní populační studii asplenických pacientů bylo prokázáno zhruba poloviční

riziko úmrtí ve srovnání s neočkovanou skupinou [56]. U všech pacientů po splenektomii je tak výrazně doporučováno každoroční, sezonní očkování proti chřipce vakcínou připravovanou podle aktuální epidemiologické situace. Toto očkování by mělo probíhat před zahájením chřipkové sezony, ideálně v období října [3, 14, 30, 32]. Dostupné vakcíny pro danou sezonu jsou u asplenických pacientů taktéž hrazeny ze zdravotního pojištění.

#### Antibiotická profylaxe

Antibiotická profylaxe u splenektomovaných pacientů spočívá v dlouhodobém až celoživotním užívání antibiotika, a to bez známek přítomnosti jakékoliv infekce. Přestože dříve patřila mezi standardní preventivní opatření, v dnešní době jsou názory na profylaktické užívání antibiotik rozdílné [1, 13, 14, 59]. Dřívější studie zaměřené na posouzení efektivity antibiotické profylaxe jsou zaměřené pouze na úzké spektrum dětských pacientů a jednoznačná data pro dospělé pacienty tak chybí [60, 61]. Používání rutinní dlouhodobé profylaxe navíc bylo zaváděno a hodnoceno v době před rozšířením vakcinace konjugovanými vakcínami proti pneumokoku [62] a zároveň před nárůstem kolonizací a infekcí penicilin rezistentními pneumokoky. Dlouhodobé užívání antibiotika navíc může být spjato s možnými nežádoucími účinky antibiotické terapie a zhoršenou „compliance“ (tj. spolupráce) pacienta. S ohledem na tato fakta používání antibiotické profylaxe není ve většině mezinárodních doporučení jednoznačně doporučováno, ale mělo by být zváženo u splenektomovaných pacientů s přidruženými rizikovými faktory rozvoje OPSI, jako jsou probíhající chemoterapie, radioterapie nebo imunosupresivní léčba [1, 2, 13, 14]. Tito pacienti navíc nemohou být řádně očkováni před provedením nebo těsně po provedení splenektomie, což dále zvyšuje nebezpečí rozvoje OPSI. Z tohoto důvodu je skupinou CELL doporučováno použití antibiotické profylaxe u všech pacientů bez řádného očkování v souvislosti se splenektomií, kteří podstupují imunosupresivní léčbu, chemoterapii či radioterapii. Délka profylaxe by měla být po celou dobu této léčby až do provedení řádného očkování (nejdříve 3 měsíce po skončení chemoterapie, radioterapie, imunosuprese). Antibiotikem volby

nadále zůstává orální penicilin (V-penicilin 500 mg á 12 h), v případě alergie pak co-trimoxazol nebo klarithromycin (viz tab. 2).

## ZÁVĚR

Septický syndrom u asplenických pacientů je vážnou infekční komplikací s možnými fatálními následky rozvinuté sepse i přes maximální intenzivní léčbu. Nejčastějším mikroorganizmem způsobujícím tuto život ohrožující komplikaci je bakterie *Streptococcus pneumoniae*, ale objevit se mohou i infekce způsobené mnoha jinými bakteriemi a mikroorganismy. Zvláště rizikovou skupinou jsou pacienti splenektomovaní v souvislosti s hematologickým onemocněním, u kterých navíc může být situace zhoršována probíhající chemoterapií, radioterapií nebo imunosupresí. Přestože množství pacientů splenektomovaných z hematologické indikace s rozvojem moderní onkologické léčby ubývá, nadále existuje skupina pacientů, u kterých je provedení splenektomie nezbytné. Vzhledem k vysokému riziku těžkých infekcí s vysokou mortalitou je potřebné nadále zlepšovat preventivní opatření u všech splenektomovaných pacientů. Tato poměrně jednoduchá preventivní opatření mohou snížit nebezpečí vzniku těchto infekčních komplikací, jak u pacientů splenektomovaných z hematologické indikace, tak splenektomovaných v důsledku traumatu či z jiné nehematologické příčiny. Současná doporučení se stejně jako v minulosti opírají o 3 základní body:

1. edukaci pacienta,
2. vakcinaci proti rizikovým infekčním agens,
3. antibiotickou profylaxi v indikovaných případech.

Přestože v posledních letech došlo ke zvýšení účinnosti některých preventivních opatření, např. zavedením účinnějších konjugovaných a jiných moderních vakcín do běžné praxe, nadále zůstává dostatek prostoru pro zlepšování preventivních opatření i v budoucnu. Zlepšení edukace pacientů a zdravotnického personálu zajišťující dobrou „compliance“ s dodržováním preventivních doporučení, další vývoj účinných vakcín proti dosud nepokrytému spektru některých bakterií a jejich sérotypům (pneumokok) nebo vyjasnění otázky účinnosti antibiotické profylaxe u nejrizikovějších pacientů v době narůstajících antibiotických rezistencí zůstávají možnými oblastmi výzkumu v problematice asplenických a hyposplenických pacientů.

## LITERATURA

1. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011;378(9785):86–97.
2. Serio B, Pezzullo L, Giudice V, et al. OPSI threat in hematological patients. *Transl Med UniSa* 2013;6:2–10.
3. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Hellwig TR. Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73(9):220–228.
4. Tennenberg AM, Sepkowitz KA. Postsplenectomy infections in oncology patients. *Complications in Surgery* 1998;15:16–18.
5. Katz SC, Pachter HL. Indications for splenectomy. *Am Surg* 2006;72(7):565–580.
6. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect* 2001;43(3):182–186.
7. Khamechian T, Alizargar J, Farzanegan M. Pattern of splenectomy indications in kashan shahid-beheshti hospital: a 5-year study. *Arch Trauma Res* 2013;1(4):180–183.
8. Bonnet S, Guédon A, Ribeil JA, Suarez F, Tamburini J, Gaujoux S. Indications and outcome of splenectomy in hematologic disease. *J Visc Surg* 2017;154(6):421–429.
9. Bagrodia N, Button AM, Spanheimer PM, Belding-Schmitt ME, Rosenstein LJ, Mezhir JJ. Morbidity and mortality following elective splenectomy for benign and malignant hematologic conditions: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program data. *JAMA Surg* 2014;149(10):1022–1029.
10. Kvapil F, Doubek M, Brychtová Y, Kala Z, Vorlíček J, Mayer J. Splenektomie v diagnostice a léčbě hematologických onemocnění – indikace, komplikace a výsledky z jednoho pracoviště. *Transfuzie Hematol dnes* 2006;12(3):146–152.
11. Kozák T, Čermák J, Červinek L, et al. Doporučení ČHS pro diagnostiku a léčbu imunitní trombocytopenie (ITP). *Transfuzie Hematol dnes* 2017;23(3):158–169.
12. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. *Br J Haematol* 2012;156(1):37–49.
13. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014;371(4):349–56.
14. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(2):359–368.
15. Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003;71(5):319–326.
16. Cadili A. Encapsulated bacterial infections following splenectomy. *Rev Med Microbiol* 2010;21:7–10.
17. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, et al. Overwhelming postsplenectomy infection: A prospective multicenter cohort study. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):871–878.
18. William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR. Hyposplenism: a comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology* 2007;12(2):89–98.
19. Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habicht GS. Babesiosis in splenectomized adults. Review of 22 reported cases. *Am J Med* 1984;76(4):696–701.

20. Lion C, Escande F, Burdin JC. Capnocytophaga canimorsus infections in human: Review of the literature and cases report. *Eur J Epidemiol* 1996;12(5):521-533.
21. Boone KE, Watters DA. The incidence of malaria after splenectomy in Papua New Guinea. *BMJ* 1995;311(7015):1273.
22. Boam T, Sellars P, Isherwood J, et al. Adherence to vaccination guidelines post splenectomy: a five year follow up study. *J Infect Public Health* 2017;10(6):803-808.
23. Carrico RM, Goss L, Wojcik J, et al. Postsplenectomy vaccination guideline adherence: opportunities for improvement. *J Am Assoc Nurse Pract* 2017;29(10):612-617.
24. Jones AD, Khan M, Cheshire J, Bowley D. Postsplenectomy prophylaxis: A persistent failure to meet standard? *Open Forum Infect Dis* 2016;3(4):197.
25. O'Neal HR Jr, Niven AS, Karam GH. Critical illness in patients with asplenia. *Chest* 2016;150(6):1394-1402.
26. Kuzman I, Bezlepko A, Topuzovska IK. Efficacy and safety of moxifloxacin in community acquired pneumonia: a prospective, multicenter, observational study (CAPRIVI). *BMC Pulm Med* 2014;14:105.
27. Fogarty C, Torres A, Choudhri S. Efficacy of moxifloxacin for treatment of penicillin-, macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract* 2005;59(11):1253-1259.
28. Baxter M, Jacobson K, Albur M. Moxifloxacin should not be discounted in the treatment of bacterial meningitis. *J Infect* 2016;73(2):173-174.
29. Skaare D, Lia A, Hannisdal A, et al. Haemophilus influenzae with non-beta-lactamase-mediated beta-lactam resistance: easy to find but hard to categorize. *J Clin Microbiol* 2015;53(11):3589-3595.
30. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309-318.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Principles of vaccination: epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Dostupné na [www: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html](https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html) (December 30, 2016).
32. Esposito S, Bonanni P, Maggi S, et al. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the Esmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(7):1777-1794.
33. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011;96(2):307-314.
34. de Y, Imamura Y, Ohfujii S, et al. Immunogenicity of a monovalent influenza A(H1N1)pdm09 vaccine in patients with hematological malignancies. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(8):2387-2394.
35. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011;118(26):6769-6771.
36. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013;31(35):3577-3584.
37. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013;31(35):3594-3602.
38. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205(9):1408-1416.
39. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis* 2015;15:419.
40. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J* 2016;47(4):1208-1218.
41. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(5):535-543.
42. Van der Linden M, Perniciaro S, Imöhl M. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect Dis* 2015;15:207.
43. Singer J, Testori C, Schellongowski P, et al. A case report of septic shock syndrome caused by *S. pneumoniae* in an immunocompromised patient despite of vaccination. *BMC Infect Dis* 2017;17:442.
44. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2012;62(25):521-524.
45. Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: tailoring better vaccination strategies. *Eur J Immunol* 2013;43(10):2659-2670.
46. Elizabeth A. Clutterbuck, Rajeka Lazaru, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* 2012;205(9):1408-1416.
47. Papadatou I, Piperi C, Alexandraki K, Kattamis A, Theodoridou M, Spoulou V. Antigen-specific B-cell response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals with  $\alpha$ -thalassemia previously immunized with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Infect Dis* 2014;59(6):862-865.
48. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infect Dis Ther* 2016;5(2):89-112.
49. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27 Suppl 2:B51-63.
50. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60(4):578-585.

51. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. ECDC; 2011.
52. Brady MT, Bernstein HH, Byington CL, et al. Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations. *Pediatrics* 2011;128(6):1213–1218.
53. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-2):1–28.
54. Mikoluc B, Motkowski R, Käyhty H, Heropolitanska-Pliszka E, Pietrucha B, Bernatowska E. Antibody response to Haemophilus influenzae type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(5):805–809.
55. Cimaz R, Mensi C, D'Angelo E, et al. Safety and immunogenicity of a conjugate vaccine against Haemophilus influenzae type b in splenectomized and nonsplenectomized patients with Cooley anemia. *J Infect Dis* 2001;183(12):1819–1821.
56. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, et al. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015. Chapter 8 Haemophilus influenzae. Dostupné na [www: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html).
57. Briere EC, Rubin L, Moro P, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-01):1–14.
58. Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990–2002. *BMC Infect Dis* 2010;10:219.
59. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PH. British Committee for Standards in Haematology. 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. *Br J Haematol* 2011;155(3):308–317.
60. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314(25):1593–1599.
61. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD003427.
62. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Active bacterial core surveillance/emerging infections program. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201(1):32–41.

**Podíl autorů na rukopisu**

- TK – hlavní autor  
 BW – spoluautor a revize  
 IK – spoluautor a revize  
 PŽ – spoluautor a revize  
 AZ – spoluautor a revize  
 MK – spoluautor a revize  
 LD – spoluautor a revize  
 MN – spoluautor a revize  
 PM – spoluautor a revize  
 JŠ – spoluautor a revize  
 PS – spoluautor a revize  
 PK – spoluautor a revize  
 JH – spoluautor a revize  
 NM – spoluautor a revize  
 DT – spoluautor a revize  
 JN – spoluautor a revize  
 EF – spoluautor a revize  
 JM – spoluautor a revize  
 ZR – spoluautor a finální kontrola

**Prohlášení o konfliktu zájmů**

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

*Doručeno do redakce dne 29. 3. 2018.*

*Přijato po recenzi dne 11. 7. 2018.*

**MUDr. Tomáš Kabut**

Interní hematologická a onkologická klinika  
 LF MU a FN Brno  
 Jihlavská 20  
 62500 Brno  
 Tel.: 532233573  
 e-mail: Kabut.Tomas@fnbrno.cz

Korespondenční autor:

**prof. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.**

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno  
 a LF MU  
 Jihlavská 20  
 625 00 Brno  
 e-mail: racil.zdenek@fnbrno.cz