

©Borgis

\*Jan Styczyński<sup>1</sup>, Krzysztof Czyżewski<sup>1</sup>, Patrycja Zalas-Więcek<sup>2</sup>, Olga Gryńiewicz-Kwiatkowska<sup>3</sup>, Aneta Czajńska-Deptuła<sup>3</sup>, Elwira Kulicka<sup>3</sup>, Bożenna Dembowska-Bagińska<sup>3</sup>, Katarzyna Semczuk<sup>4</sup>, Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat<sup>4</sup>, Anna Szmydki-Baran<sup>5</sup>, Łukasz Hutnik<sup>5</sup>, Michał Matysiak<sup>5</sup>, Liliana Chelmecka-Wiktorczyk<sup>6</sup>, Walentyna Balwierz<sup>6</sup>, Joanna Klepacka<sup>7</sup>, Renata Tomaszewska<sup>8</sup>, Tomasz Szczepański<sup>8</sup>, Olga Zając-Spychała<sup>9</sup>, Jacek Wachowiak<sup>9</sup>, Ninela Irga-Jaworska<sup>10</sup>, Ewa Bień<sup>10</sup>, Elżbieta Drożyńska<sup>10</sup>, Marcin Płonowski<sup>11</sup>, Maryna Krawczuk-Rybak<sup>11</sup>, Tomasz Ociepa<sup>12</sup>, Magdalena Bartnik<sup>12</sup>, Paweł Wawryków<sup>12</sup>, Filip Pierlejewski<sup>13</sup>, Wojciech Młynarski<sup>13</sup>, Zuzanna Gamrot-Pyka<sup>14</sup>, Mariola Woszczyk<sup>14</sup>, Zofia Małas<sup>15</sup>, Wanda Badowska<sup>15</sup>, Agnieszka Urbanek-Dądela<sup>16</sup>, Grażyna Karolczyk<sup>16</sup>, Weronika Stolpa<sup>17</sup>, Grażyna Sobol-Milejska<sup>17</sup>, Agnieszka Zaucha-Prażmo<sup>18</sup>, Jerzy R. Kowalczyk<sup>18</sup>, Jolanta Goździk<sup>19</sup>, Jowita Frączkiewicz<sup>20</sup>, Małgorzata Salamonowicz<sup>20</sup>, Ewa Gorczyńska<sup>20</sup>, Krzysztof Kałwak<sup>20</sup>, Alicja Chybicka<sup>20</sup>, Magdalena Dzedzic<sup>1</sup>, Eugenia Gospodarek-Komkowska<sup>2</sup>, Mariusz Wysocki<sup>1</sup>

## Profil zakażeń w polskich pediatrycznych ośrodkach hematologii, onkologii i przeszczepiania komórek krwiotwórczych w latach 2014-2015

### Profile of infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation centers in 2014-2015

<sup>1</sup>Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Eugenia Gospodarek-Komkowska

<sup>3</sup>Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka“, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Bożenna Dembowska-Bagińska

<sup>4</sup>Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka“, Warszawa

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie,

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz

<sup>7</sup>Zakład Mikrobiologii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Dyrektor Szpitala: dr hab. med. Maciej Kowalczyk

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Szczepański

<sup>9</sup>Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

<sup>10</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Elżbieta Drożyńska

<sup>11</sup>Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maryna Krawczuk-Rybak

<sup>12</sup>Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Urasiński

<sup>13</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski

<sup>14</sup>Oddział Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii im. dr. Edwarda Hankego

Kierownik Centrum: dr med. Mariola Woszczyk

<sup>15</sup>Oddział Kliniczny Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy

im. Prof. Stanisława Popowskiego w Olsztynie

Kierownik Oddziału: dr med. Wanda Badowska

<sup>16</sup>Oddział Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach, Świętokrzyskie Centrum Pediatrii, II Klinika Pediatrii

Kierownik Oddziału: lek. med. Grażyna Karolczyk

<sup>17</sup>Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Oddziału: dr med. Grażyna Sobol

<sup>18</sup>Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

<sup>19</sup>Ośrodek Transplantacji, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Katedra Immunologii i Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Kierownik Ośrodka: dr hab. med. Jolanta Goździk

<sup>20</sup>Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Alicja Chybicka

## Słowa kluczowe

zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe, choroby nowotworowe, onkohematologia, przeszczepianie komórek krwiotwórczych, dzieci

## Keywords

bacterial infections, invasive fungal infections, viral infections, malignant diseases, oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, children

## Streszczenie

**Wstęp.** Polska Pediatryczna Grupa ds. Zakażeń realizuje od 2012 roku w ramach Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHiD) program monitorowania zakażeń u pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych w ośrodkach onkologii i hematologii oraz u pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych (program iPhoT-13 i iPhoT-15).

**Cel pracy.** Analiza częstości zakażeń i wyników ich leczenia w polskich pediatrycznych ośrodkach onkohematologii (PHO) i/lub przeszczepiania komórek krwiotwórczych (HSCT) w latach 2014-2015 vs okres 2012-2013.

**Materiał i metody.** W badanym okresie w ośrodkach uczestniczących w projekcie u 1846 vs 1768 dzieci rozpoznano chorobę nowotworową oraz wykonano 342 vs 308 HSCT. Zgłoszono 3419 vs 2556 przypadków zakażeń.

**Wyniki.** Zakażenia bakteryjne: odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem zakażenia bakteryjnego wzrósł: 29,8 vs 26,3% ( $p = 0,017$ ) wśród dzieci z oddziałów PHO oraz 40,1 vs 34,1% ( $p = 0,1$ ) wśród dzieci po HSCT. Wyleczalność: 96,7% (PHO); 96,3% (HSCT).

Inwazyjna choroba grzybicza (IFD): częstość IFD obniżyła się – 8,3 vs 10,4% ( $p = 0,028$ ) u pacjentów PHO oraz 23,1 vs 27,3% ( $p = 0,2$ ) wśród dzieci po HSCT. Częstość potwierdzonych i prawdopodobnych (p/p) IFD podczas chemioterapii (PHO) obniżyła się u dzieci z ALL (4,9 vs 6,7%,  $p = 0,2$ ) i AML (10,8 vs 19,8%,  $p = 0,1$ ). Liczba epizodów p/p IFD u dzieci PHO obniżyła się z 0,054/pacjenta do 0,033/pacjenta ( $p = 0,038$ ): w AML z 0,26/pacjenta do 0,14/pacjenta ( $p = 0,053$ ); w ALL z 0,09/pacjenta do 0,05/pacjenta ( $p = 0,025$ ). Liczba epizodów p/p IFD u dzieci po allo-HSCT obniżyła się z 0,25/pacjenta do 0,13/pacjenta ( $p < 0,001$ ). Wyleczalność: 97,0% (PHO); 90,8% (HSCT).

Zakażenia wirusowe: wystąpiły u 11,9 vs 9,3% dzieci PHO ( $p = 0,013$ ), a bez uwzględnienia rota- i norowirusów: 3,6 vs 3,7% ( $p = 0,8$ ). Natomiast częstość zakażeń wirusowych po allo-HSCT wyniosła 60,6 vs 51,3% ( $p = 0,035$ ), a po auto-HSCT 2,7 vs 10,5% ( $p = 0,097$ ). Stwierdzono wzrost zakażeń EBV (24,3 vs 15,5%,  $p = 0,014$ ) i wirusem grypy (3,4 vs 0,9%,  $p = 0,056$ ). Zaczęto diagnozować zakażenia CARV i norowirusami. Wyleczalność: 100% (PHO); 99,3% (HSCT).

**Wnioski.** W ostatnich dwóch latach wzrosła częstość zakażeń bakteryjnych, wirusem grypy i reaktywacji EBV. Zmniejszyła się częstość IFD, chociaż ciągle jest wyższa niż dane międzynarodowe. Poprawiła się wyleczalność IFD i zakażeń wirusowych.

## Summary

**Introduction.** Polish Pediatric Group of Infections (PPGZ) in Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology (PTOHiD) runs a program of monitoring of infections from 2012 in children treated for malignancy in pediatric hematology and oncology (PHO) or undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in programs iPhoT-13 and iPhoT-15.

**Aim.** The aim of this study was the analysis of incidence and outcome of bacterial, fungal and viral infections in Polish centers of pediatric hematology and oncology (PHO) and pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in period 2014-2015 in comparison to historical data from 2012-2013.

**Material and methods.** During analyzed period a total number of 1846 vs 1768 (in 2014-2015 vs 2012-2013, respectively) patients were newly-diagnosed for malignancy and 342 + 308 HSCTs were performed in participating centers. A total number of 3419 vs 2556 infections were reported.

**Results.** Bacterial infections: incidence of bacterial infections has increased: 29.8 vs 26.3% ( $p = 0.017$ ) in PHO and 40.1 vs 34.1% ( $p = 0.1$ ) in HSCT children. Positive outcome: 96.7% (PHO); 96.3% (HSCT).

Invasive fungal disease (IFD): incidence decreased 8.3 vs 10.4% ( $p = 0.028$ ) in PHO and 23.1 vs 27.3% ( $p = 0.2$ ) in HSCT patients. Incidence of proven/probable (p/p) IFD during chemotherapy decreased in ALL (4.9 vs 6.7%,  $p = 0.2$ ) and AML (10.8 vs 19.8%,  $p = 0.1$ ). Number of overall p/pIFD episodes in PHO decreased from 0.054/patient to 0.033/patient ( $p = 0.038$ ): in AML from 0.26/patient to 0.14/patient ( $p = 0.053$ ); in ALL from 0.09/patient to 0.05/patient ( $p = 0.025$ ); while in allo-HSCT patients from 0.25/patient to 0.13/patient ( $p < 0.001$ ). Outcome: 97.0% (PHO); 90.8% (HSCT).

Viral infections: incidence 11.9 vs 9.3% in PHO ( $p = 0.013$ ), and without rota-/norovirus: 3.6 vs 3.7% ( $p = 0.8$ ); in allo-HSCT 60.6 vs 51.3% ( $p = 0.035$ ); auto-HSCT 2.7 vs

## Konflikt interesów

### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

## Adres/address:

\*Jan Styczyński  
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika  
– Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel. +48 (52) 585-48-60  
jstyczynski@cm.umk.pl

10.5% ( $p = 0.097$ ). An increase of EBV-DNA-emia (24.3 vs 15.5%,  $p = 0.014$ ) and influenza episodes (3.4 vs 0.9%,  $p = 0.056$ ) was observed. For the first time, infections with CARV and norovirus were diagnosed. Outcome: 100% (PHO); 99.3% (HSCT).

**Conclusions.** Over last 2 years following trends were observed: increase of incidence of infections with bacteria, influenza virus and EBV reactivations; decrease in IFD incidence and improvement in outcome of IFD and viral infections.

## WSTĘP

Zakażenia są jednym z głównych powikłań terapii przeciwnowotworowej w pediatrycznych oddziałach hematologii i onkologii (ang. *pediatric hematology and oncology* – PHO) oraz zabiegu przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) u dzieci i dorosłych. Dzieci poddawane tym metodom terapeutycznym są szczególnie podatne na powikłania infekcyjne ze względu na: zaburzenia immunologiczne, zaburzenia naturalnych barier obronnych, obecność cewników centralnych, intensywną terapię onkologiczną i wspomagającą.

W latach 2012-2013 w ramach Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, w Polskiej Pediatrycznej Grupie ds. Zakażeń (PPGZ) zapoczątkowany został program monitorowania zakażeń w ośrodkach hematologii, onkologii i transplantacji (Infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplant settings 2013 – iPhot-13). Zasadnicze wyniki pierwszych dwóch lat programu odnoszące się do analizy retrospektywnej wykazały częstość zakażeń bakteryjnych 26,3% u pacjentów PHO i 34,1% u pacjentów HSCT. Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych wyniosła odpowiednio: 7,6% wśród pacjentów PHO i 27,3% wśród HSCT. Infekcje wirusowe wystąpiły u 9,3% pacjentów PHO, 51,3% po (allogenicznym HSCT) i 10,5% po (autologicznym HSCT) (1).

## CEL PRACY

Celem pracy jest analiza profilu zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych w pediatrycznych ośrodkach onkologii, hematoonkologii i przeszczepiania komórek krwiotwórczych w okresie kolejnych 24 miesięcy 2014-2015 roku (program iPhot-15) w odniesieniu do historycznych danych z okresu 2012-2013 (program iPhot-13).

## MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto wszystkie dzieci leczone z powodu chorób nowotworowych w 14 pediatrycznych ośrodkach onkologii lub hematoonkologii oraz 5 pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Badanie miało charakter retrospektywny. Wystąpienie zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych raportowano w każdym ośrodku, a następnie dane przesyłano, rejestrowano i weryfikowano w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii w Bydgoszczy, która koordynowała projekt iPhot-15.

Raportowano mikrobiologicznie udokumentowane zakażenia bakteryjne, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń patogenami alarmowymi, zgodnie z obo-

wiązującymi przepisami (Dziennik Ustaw; Dz. U. z 2011 nr 294 poz. 1741; Supplement 1). Epizody inwazyjnej choroby grzybiczej (ang. *invasive fungal disease* – IFD) kwalifikowano jako IFD potwierdzona, prawdopodobna lub możliwa, zgodnie z powszechnie przyjętymi kryteriami EORTC/MSG (2). Zakażenia wirusowe raportowano w przypadku potwierdzenia obecności wirusa metodą PCR: herpeswirusy CMV, EBV, HHV-6; adenowirus ADV; poliomawirus BK (BKV); wirusy hepatotropowe HBV i HCV; wirusy układu oddechowego, grypy i CARV (ang. *community-acquired respiratory viruses*) – *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), *Metapneumovirus* (MPV), *Parainfluenzavirus* (PIF) lub obecności symptomatycznego zakażenia wirusem ospy wietrznej/półpaśca (VZV).

Pacjenci poddawani HSCT byli objęci standardową farmakologiczną profilaktyką przeciwinfekcyjną (3). Dodatkowo, w związku z wprowadzeniem przez Ministerstwo Zdrowia w roku 2014 programu profilaktyki IFD, zostali nią objęci pacjenci z AML (ang. *acute myeloblastic leukemia*), ALL (ang. *acute lymphoblastic leukemia*) oraz pacjenci po allo-HSCT.

## Analiza statystyczna

Podstawową analizę częstości występowania oraz skuteczności terapii przeciwinfekcyjnej przedstawiono w postaci opisowej. Częstość (ang. *frequency*) zakażeń (bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych) porównano testem  $\chi^2$ , a w przypadku znamienności statystycznej wyznaczono iloraz szans (ang. *odds ratio* – OR) z 95% przedziałem ufności (95%CI, ang. *confidence interval*). Mediany czasu występowania zakażeń porównano testem Manna-Whitneya. Częstość kumulacyjną zakażeń jako funkcję czasu (ang. *incidence*) wyznaczono w stosunku do pacjentów z nowym rozpoznaniem choroby nowotworowej lub wykonanym HSCT w odpowiednim okresie. Częstości kumulacyjne występowania zakażeń wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank. Wszystkie raportowane wartości  $p$  są dwustronne; wartość  $p < 0,05$  przyjęto jako statystycznie istotną.

## WYNIKI

### Dane demograficzne

W okresie 2014-2015 w 14 ośrodkach PHO biorących udział w projekcie u 1846 pacjentów postawiono nowe rozpoznanie choroby nowotworowej (vs 1768 w okresie 2012-2013). Wśród nich postawiono rozpoznanie: u 386 vs 430 ALL; u 74 vs 81 AML; u 114 vs 108 NHL (ang. *non-Hodgkin lymphoma*) i 108 vs 110 HD (ang. *Hodgkin disease*). W tym okresie wykonano HSCT u 342 vs 308 dzieci w 5 ośrodkach przeszczepowych.

## Powikłania infekcyjne

Łącznie zgłoszono 3419 vs 2556 incydentów zakażeń, w tym 1746 vs 1343 bakteryjnych, 570 vs 286 grzybiczych, 372 vs 259 wirusowych u pacjentów PHO oraz 292 vs 281 bakteryjnych, 119 vs 126 grzybiczych i 320 vs 261 wirusowych u pacjentów po HSCT. Całkowita liczba raportowanych epizodów zakażeń obejmowała również zakażenia mnogie, nawracające (z tym samym lub innym patogenem), a także kolonizacje.

## Zakażenia bakteryjne u pacjentów PHO

Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych wyniosła 29,8% (551/1846) i była wyższa niż we wcześniejszym okresie (26,3%) 1,2-krotnie (OR = 1,19,  $p = 0,017$ ). Częstości zakażeń dla poszczególnych chorób w latach 2014-2015 wynosiły: 57,8% (223/386) w ALL; 67,6% (50/74) w AML; 45,6% (52/114) w NHL; 21,3% (23/108) w HD; 16,1% (5/31) w LCH (histiocytoza); 14,1% (54/382) w guzach OUN (ośrodkowy układ nerwowy); 28,2% (51/181) w NBL (ang. *neuroblastoma*); 14,0% (14/100) w WT (ang. *Wilms tumor*); 32,0% (8/25) w ES (ang. *Ewing sarcoma*); 11,1% (3/27) w OS (ang. *osteosarcoma*); 43,8% (39/89) w RMS (ang. *rhabdomyosarcoma*) i 10,8% (7/65) w GCT (ang. *germ-cell tumors*).

Odsetek szczepów o fenotypie wielooporności (MDR) wyniósł 29,9% (w tym 41,9% dla bakterii Gram-ujemnych i 17,5% dla bakterii Gram-dodatnich) i był niższy niż we wcześniejszym okresie, w którym wynosił 38,3%. Odsetek wyleczeń zakażeń bakteryjnych wyniósł 96,7%.

## Zakażenia bakteryjne u pacjentów HSCT

Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych wyniosła 40,1% (137/342) i była wyższa niż we wcześniejszym okresie (34,1%) (OR = 1,29,  $p = 0,11$ ), w tym 41,2% (110/267) w allo-HSCT i 36,0% (27/75) w auto-HSCT. Częstości zakażeń dla poszczególnych chorób w latach 2014-2015 wynosiły: 46,5% (40/86) w ALL; 47,1% (24/51) w AML; 39,1% (9/23) w NHL/HD; 35,1% (13/37) w SAA; 36,1% (13/36) w PID (pierwotne niedobory odporności); 38,8% (19/49) w NBL; 23,1% (3/13) w ES i 43,8% (7/16) w MDS (zespoły mielodysplastyczne).

Odsetek szczepów o fenotypie wielooporności (MDR) wyniósł 47,5% (w tym 59,8% dla bakterii Gram-ujemnych i 38,7% dla bakterii Gram-dodatnich) i był niższy niż we wcześniejszym okresie, w którym wynosił 76,8%. Odsetek wyleczeń zakażeń bakteryjnych wyniósł 96,3%.

## Inwazyjna choroba grzybicza u pacjentów PHO

Częstość kumulacyjna IFD wyniosła 8,3% (154/1846) i była porównywalna z 7,6% (136/1768) we wcześniejszym okresie (ns). W zależności od poziomu rozpoznania częstości te wynosiły: 1,4% (26/1846) vs 1,2% (21/1768) w potwierdzonej IFD, 1,8% (33/1846) vs 1,8% (32/1768) w prawdopodobnej IFD i 6,2% (115/1846) vs 5,3% (94/1768) w możliwej IFD. Częstość IFD u pa-

cientów z ALL wyniosła 14,7 (57/386) vs 13,0% (56/430), a w zależności od poziomu rozpoznania częstości te wynosiły 2,6 (10/386) vs 0,7% (3/430) w potwierdzonej IFD, 2,3 (9/386) vs 4,1% (18/430) w prawdopodobnej IFD i 11,1 (43/386) vs 9,5% (41/430) w możliwej IFD. Częstość IFD u pacjentów z AML wyniosła 36,5 (27/74) vs 43,2% (35/81), a w zależności od poziomu rozpoznania częstości te wynosiły 4,1 (3/74) vs 2,4% (2/81) w potwierdzonej IFD, 6,7 (5/74) vs 9,8% (8/81) w prawdopodobnej IFD, i 27,0 (20/74) vs 34,6% (28/81) w możliwej IFD. Częstość pewnych/prawdopodobnych IFD obniżyła się u dzieci z AML z 19,7% w 2012-2013 do 10,8% (ns) w 2014-2015 oraz w ALL z 6,7 do 4,9% (ns).

Liczba epizodów IFD była mniejsza niż w poprzednim okresie: 200 vs 231, w tym wśród rozpoznanych możliwych (138 vs 139), prawdopodobnych (26 vs 53) i potwierdzonych (35 vs 39). Liczba epizodów IFD u pacjentów z ostrymi białaczkami wyniosła 49% (98/200) i była niższa niż w poprzednim okresie (71,4%; 165/231). Częstość epizodów pewnych/prawdopodobnych IFD u dzieci PHO obniżyła się z 0,054/pacjenta w 2012-2013 do 0,033/pacjenta ( $p < 0,01$ ) w 2014-2015. Częstość epizodów pewnych/prawdopodobnych IFD u dzieci z AML obniżyła się z 0,26/pacjenta w 2012-2013 do 0,14/pacjenta w 2014-2015 ( $p = ns$ ) oraz w ALL z 0,09/pacjenta do 0,05/pacjenta ( $p < 0,05$ ).

Terapia IFD zakończyła się powodzeniem (tj. przeżyciem pacjenta) w 96,0% (192/200) przypadków i była wyższa niż 90,6% (115/127) we wcześniejszym okresie ( $p = 0,045$ ; OR = 2,5, 95%CI = 1,0-6,9). Odsetek wyleczeń wynosił 97,1% (34/35) w potwierdzonej IFD, 92,3% (24/26) w prawdopodobnej IFD i 96,4% (133/138) w możliwej IFD ( $p = ns$ ).

## Inwazyjna choroba grzybicza u pacjentów HSCT

Częstość kumulacyjna IFD wyniosła 23,1% (79/342) i była nieznacznie niższa niż 27,3% (84/308) we wcześniejszym okresie ( $p = 0,2$ ). W zależności od poziomu rozpoznania częstości te wynosiły: 5,8 (20/342) vs 7,1% (22/308) w potwierdzonej IFD, 3,8 (13/342) vs 9,4% (29/308) w prawdopodobnej IFD i 15,8 (54/342) vs 14,3% (44/308) w możliwej IFD. Częstość pewnych/prawdopodobnych IFD obniżyła się z 15,5 do 9,6% (ns). Częstość IFD u pacjentów po allo-HSCT wyniosła 26,6 (71/267) vs 30,6% (71/232), a po auto-HSCT 10,7 (8/75) vs 17,1% (13/76). Częstość IFD u pacjentów z ALL wyniosła 27,9 (24/86) vs 31,3% (21/67), a w AML 39,2 (20/51) vs 44,7% (21/47). Natomiast częstość epizodów pewnych/prawdopodobnych IFD u dzieci po allo-HSCT obniżyła się z 0,25/pacjenta do 0,13/pacjenta ( $p = 0,002$ ).

Terapia IFD zakończyła się powodzeniem (tj. przeżyciem pacjenta) w 90,8% (89/98) przypadków i była wyższa niż 77,6% (59/76) w poprzednim okresie ( $p = 0,015$ ; OR = 2,8, 95%CI = 1,1-7,4). Odsetek wyleczeń wynosił 81,8% (18/22) w potwierdzonej IFD, 87,5% (14/16) w prawdopodobnej IFD i 95,0% (57/60) w możliwej IFD ( $p = ns$ ).

### Zakażenia wirusowe u pacjentów PHO

Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych wyniosła 11,9% (219/1846) i była wyższa niż 9,3% (165/1768) we wcześniejszym okresie ( $p = 0,013$ ;  $OR = 1,31$ ;  $95\%CI = 1,05-1,63$ ). Zdecydowaną większość stanowiły zakażenia wirusowe przewodu pokarmowego. Pomijając zakażenia rota- i norowirusowe, częstości pozostałych zakażeń wirusowych były podobne w analizowanych okresach: 3,6 (66/1846) vs 3,7% (65/1768) ( $p = 0,8$ ). W latach 2014-2015 wszystkie zakażenia wirusowe zakończyły się sukcesem terapeutycznym, podczas gdy w poprzednim okresie 3/15 (20%) dzieci zakażonych grypą zmarło.

### Zakażenia wirusowe u pacjentów HSCT

W 2012-2013 po allo-HSCT zakażenia wystąpiły u 119 (51,3%) pacjentów, w tym u ponad połowy z nich (51,2%) doszło do zakażeń wielokrotnych: u 58 pacjentów obserwowano zakażenie jednym wirusem, u 29 dwoma, u 16 trzema i u 16 czterema lub więcej. W 2014-2015 po allo-HSCT zakażenia wystąpiły u 162 (60,6%) pacjentów: wzrost  $OR = 1,47$  ( $95\%CI = 1,2-2,1$ ,  $p = 0,035$ ) w stosunku do lat 2012-2013, w tym u 41,9% zakażenia wielokrotne ( $OR = 0,69$ ;  $p = 0,12$ ): u 98 pacjentów obserwowano zakażenie jednym wirusem, u 41 dwoma, u 22 trzema i u 5 czterema.

Częstość kumulacyjna zakażeń po allo-HSCT wynosiła (2012-2013 vs 2014-2015): CMV – 28,0 vs 29,2%, BKV – 18,5 vs 22,8%, EBV – 15,5 vs 24,3% (wzrost;  $OR = 2$ ;  $p = 0,014$ ), ADV – 9,5 vs 5,2%, rotawirus (RV) – 9,1 vs 5,6%, VZV – 2,6 vs 1,1%, INFL – 0,9 vs 3,4%, HHV6 – 0,9 vs 1,5%, norowirus – 0 vs 2,2%, RSV – 0 vs 1,5%, PIF – 0 vs 0,7%, MPV – 0 vs 0,4%. Po auto-HSCT w latach 2012-2013 wystąpiły zakażenia u 8 (10,5%) pacjentów: RV – 4, CMV – 2, ADV – 1, BKV – 1, a w latach 2014-2015 u 2 (2,6%) pacjentów: RV – 1, INFL – 1. Pomiędzy zakażeniami poszczególnymi wirusami nie obserwowano różnic w wieku pacjenta oraz medianie czasu od transplantacji do stwierdzenia zakażenia (mediany od 0,6 do 3,3 miesiąca). Jedynie w przypadku zakażenia norowirusa i VZV obserwowano znamienne dłuższy czas od transplantacji do wystąpienia zakażenia w latach 2014-2015, odpowiednio 7,7 i 9,6 miesiąca.

Odsetek wyleczeń z poszczególnych infekcji wzrósł we wszystkich zakażeniach (2012-2013 vs 2014-2015): EBV – 90,7 vs 100%, ADV – 93,8 vs 100%, BKV – 94,2 vs 96,8%, CMV – 94,6 vs 98%, nie zmienił się w przypadku zakażeń INFL, VZV, HHV6 i RV i wynosił 100%, a w grupie nieobserwowanych wcześniej zakażeń PIF, RSV, MPV również wyniósł 100%. W grupie pacjentów po allo-HSCT nastąpiło zmniejszenie liczby zgonów z powodu zakażeń wirusowych z 6,5% (2012-2013) do 0,7% (2014-2015). Spadek liczby zgonów z powodu zakażeń wirusowych z 14/232 (6,0%) do 2/267 (0,7%):  $p = 0,0004$ ;  $OR = 9,1$  ( $95\%CI = 2,0-58$ ).

### DYSKUSJA

Polska Pediatryczna Grupa ds. Zakażeń (PPGZ), działająca w ramach Polskiego Towarzystwa Onkolo-

gii i Hematologii Dziecięcej (PTOHiD) po raz drugi doznała analizy zakażeń w pediatrycznych ośrodkach onkologii, hematoonkologii i przeszczepiania komórek krwiotwórczych. W pracy przedstawiono podstawowe dane pokazujące profil powikłań infekcyjnych leczenia u pacjentów z chorobami onkologicznymi lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w okresie kolejnych 24 miesięcy w latach 2014-2015. Wyniki te porównano z odpowiednimi danymi z wcześniejszego okresu 2012-2013. Łączna analiza objęła 3614 pacjentów onkologicznych leczonych w 14 ośrodkach PHO oraz 650 przeszczepień komórek krwiotwórczych wykonanych w 5 ośrodkach HSCT w okresie 4 lat. Łącznie raportowano 5975 epizodów zakażeń. W wyniku centralnej weryfikacji w dalszej analizie pominięto wszystkie powtórzenia, kolonizacje oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe bez mikrobiologicznego udokumentowania, jak również zakażenia grzybicze niespełniające kryteriów potwierdzonej, prawdopodobnej lub możliwej IFD.

Częstość udokumentowanych zakażeń bakteryjnych wynosiła 29,8% u pacjentów PHO i 40,1% u pacjentów HSCT i była nieznacznie wyższa niż w latach 2012-2013. Porównywalne częstości zakażeń bakteryjnych raportowano wcześniej w badaniach włoskich (4, 5) i polskich z ośrodków dla pacjentów dorosłych (6). Odsetek zakażeń szczepami wieloopornymi jest bardzo wysoki, a u pacjentów poddawanych HSCT zazwyczaj jest dwukrotnie wyższy niż u pacjentów poddawanych terapii onkologicznej. Dane te utrzymują się na podobnym poziomie w krajach europejskich od kilku lat (7-9).

W zakresie zakażeń grzybiczych, w minionym okresie byliśmy świadkami zmiany systemowej wprowadzonej przez Ministerstwo Zdrowia w odpowiedzi na apele środowiska pediatrycznego wskazującego na alarmującą sytuację dotyczącą częstości inwazyjnej choroby grzybiczej u dzieci. Wprowadzenie refundacji profilaktyki pozakonazolem, a następnie worykonazolem w grupach wysokiego ryzyka (ostre białaczki, przewlekła choroba ziarniniakowa, przeszczepienie allogenicznego komórek krwiotwórczych i obecność choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi) spowodowała istotne zmniejszenie liczby i częstości epizodów potwierdzonych i prawdopodobnych postaci IFD, zarówno u pacjentów z ostrymi białaczkami w trakcie klasycznego leczenia onkologicznego, jak też po allo-HSCT. Zmiany te nie wpłynęły jednak istotnie na odsetek pacjentów z IFD, co należy tłumaczyć tym, że u części pacjentów z czynnikami ryzyka dochodzi do rozwoju IFD, natomiast rzadziej dochodzi do kolejnego epizodu IFD. Profilaktyka jest więc skuteczna w zmniejszaniu łącznej liczby wszystkich epizodów IFD, być może poprzez opóźnianie rozwoju IFD, np. we wcześniej występujących okresach neutropenii. Przedstawione dane pokazują, że występowanie IFD w polskich ośrodkach pediatrycznych nadal jest dużym problemem, znacznie częstszym niż to pokazują dane z innych krajów (10, 11). Niewątpliwie, w polskich ośrodkach stwierdza się wysoką częstość możliwych

IFD. Należy tu mieć na uwadze, że ocenia się, że jedynie w 5-15% możliwych IFD rzeczywiście obecne jest zakażenie grzybicze (12, 13).

Analiza zakażeń wirusowych potwierdziła trendy wcześniejsze, tj. bardzo duże zagrożenie z powodu zakażeń wirusowych u pacjentów poddawanych przeszczepieniu allogenicznym komórkom krwiotwórczym, oraz niewielkie zagrożenie u pozostałych pacjentów, tzn. poddawanych przeszczepieniu autologicznym komórkom krwiotwórczym oraz poddawanych konwencjonalnej terapii przeciwnowotworowej, bez przeszczepiania. Około 60% pacjentów po allo-HSCT jest narażonych na zakażenia wirusowe, głównie CMV, EBV i BKV. Wynika to z obecności czynników ryzyka, tj. głównie przeszczepień od dawców alternatywnych, z T-deplecją, przedłużoną immunosupresją i terapią immunosupresyjną (14, 15). Jednocześnie, reaktywacje tych wirusów przyczyniają się do torowania kolejnych zakażeń, zwłaszcza wirusowych i grzybiczych. W ostatnich dwóch latach znacznie zwiększyła się częstość reaktywacji wirusa EBV, który może doprowadzić

do rozwoju PTLD – poprzyszczepowej choroby limfoproliferacyjnej, zagrażającej życiu. Zwiększyła się również częstość zakażeń wirusem grypy i wirusami układu oddechowego z grupy CARV, takich jak *Respiratory Syncytial Virus*, *Metapneumovirus*, *Parainfluenzavirus*. Jest to jednak związane z pojawieniem się możliwości diagnostycznych opartych na badaniu Multiplex-PCR (16).

## WNIOSKI

Najważniejsze zmiany w zakresie powikłań infekcyjnych w ostatnich dwóch latach w polskich pediatrycznych ośrodkach onkologii, hematologii i przeszczepiania komórek krwiotwórczych pokazują wzrost częstości zakażeń bakteryjnych, zakażeń wirusem grypy oraz reaktywacji EBV. Jednocześnie nastąpił spadek częstości inwazyjnej choroby grzybiczej, chociaż ciągle jest ona wyższa niż dane międzynarodowe. W ostatnich dwóch latach nastąpiła poprawa wyleczalności inwazyjnej choroby grzybiczej oraz zakażeń wirusowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Styczyński J, Czyżewski K, Wysocki M et al.: Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: A multicentre nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(2): 179.e1-179.e10.
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821.
3. Styczyński J, Gil L: Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 (suppl. 2): S77-81.
4. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM et al.: Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: Reemergence of gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 47-53.
5. Caselli D, Cesaro S, Ziino O et al.: Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010; 95: 1612-1615.
6. Gil L, Styczyński J, Komarnicki M: Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome. *Infection* 2007; 35: 421-427.
7. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM et al.: Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013; 98: 1836-1847.
8. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al.: European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-1835.
9. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM: The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica* 2013; 98: 1821-1825.
10. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S et al.: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15: e327-340.
11. Styczyński J: Diagnostyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci: Rekomendacje pediatrycznej grupy ECIL4. *Zakażenia* 2012; 12: 73-82.
12. Donnelly JP, Maertens J: The end of the road for empirical antifungal treatment? *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 470-472.
13. Maertens JA, Nucci M, Donnelly JP: The role of antifungal treatment in hematology. *Haematologica* 2012; 97: 325-327.
14. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C et al.: Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-Sarcoma Herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 227-240.
15. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ et al.: Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 471-482.
16. Waghmare A, Englund JA, Boeckh M: How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2016 Jun 2; 127(22): 2682-2692.

otrzymano/received: 06.07.2016  
zaakceptowano/accepted: 27.07.2016