



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Oliwia Grochowska

Powikłania infekcyjne u dzieci z chorobami nowotworowymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Promotor:

dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, prof. UMK

Promotor pomocniczy:

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński

Bydgoszcz 2024

Pragnę podziękować Panu dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztofowi Czyżewskiemu, prof. UMK za naukową opiekę, motywację, wiarę i poświęcony czas.

Dziękuję Panu prof. dr hab. n. med. Janowi Styczyńskiemu za nieocenioną pomoc, wskazówki merytoryczne oraz okazaną życzliwość.

Ponad to składam najserdeczniejsze podziękowania moim Rodzicom i bliskim za wszelkie wyrazy wsparcia i pomoc w trudach życia dnia codziennego.

Z całego serca dziękuję mojemu Mężowi, bez którego nie dotarłabym do kolejnego etapu mojego życia zawodowego.

Wykaz stosowanych skrótów

- ADV (*Adenovirus*) – Adenowirus
- aGVHD (*acute graft versus host disease*) – ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
- ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) – ostra białaczka limfoblastyczna
- Allo-HCT (*allogenic hematopoietic cell transplantation*) – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych
- AML (*acute myeloid leukemia*) – ostra białaczka szpikowa
- Auto-HCT (*autologous hematopoietic cell transplantation*) – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych
- BAL (*bronchoalveolar lavage*) – popłuczyny oskrzelowo-płucne
- BKV (*BK Virus*) – wirus BK
- BMF (*bone marrow failure syndromes*) – niewydolność szpiku kostnego
- BSI (*bloodstream infection*) – zakażenie krwi
- CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell therapy*) – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
- CGD (*chronic granulomatous disease*) – przewlekła choroba ziarniniakowa
- cGVHD (*chronic graft versus host disease*) – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
- CML (*chronic myeloid leukemia*) – przewlekła białaczka szpikowa
- CMV (*Cytomegalovirus*) – wirus cytomegalii
- CNS-MEN (*central nervous system meningitis*) - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- DNA (*deoxyribonucleic acid*) – kwas dezoksyrybonukleinowy
- EBV (*Epstein-Barr Virus*) - wirus Epstein-Barr
- EENT-SINU (*eye, ear, nose, throat or mouth infection – sinusitis*) – zapalenie oczu, uszu, nosa, gardła, jamy ustnej, zatok
- EFS (*event-free survival*)- przeżycie wolne od zdarzeń
- G(+) – bakterie Gram-dodatnie
- G(-) – bakterie Gram-ujemne
- G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) – rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów
- GI-CDI (*gastrointestinal infection Clostridioides difficle*) - zakażenie przewodu pokarmowego o etiologii *Clostridium difficile*
- GI-GE (*gastroenteritis*) - nieżyt żołądkowo-jelitowy
- GI-IAB (*gastrointestinal system infection - intra-abdominal*) – zapalenie wewnątrzbrzuszne
- Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego
- GVHD (*graft versus host disease*) – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

- HBoV (*Human bocavirus*) – ludzki Bokawirus
- HCT (*hematopoietic cell transplantation*) – przeszczepienie komórek krwiotwórczych
- HD (*Hodgkin's disease*) – chłoniak Hodgkina
- HHV-6 (*Human herpesvirus 6*) – ludzki herpeswirus typu 6
- HLA (*human leukocyte antigens*) – ludzkie antygeny leukocytarne
- HR (*hazard ratio*) – współczynnik ryzyka
- HRCT (*high resolution computed tomography*) – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
- HSV (*Herpes Simplex Virus*) – wirus opryszczki zwykłej
- ICC (*International Classification of Childhood Cancer*) – Międzynarodowa Klasyfikacja Nowotworów Wieku Dziecięcego
- IFD (*invasive fungal disease*) – inwazyjna choroba grzybicza
- IVIG (*intravenous immunoglobulin*) – dożylna immunoglobulina
- JCV (*JC Virus*) – wirus JC
- JMML (*juvenile myelomonocytic leukemia*) - młodzieńcza białaczka mielomonocytowa
- LRI (*lower respiratory tract infection*) - zakażenie dolnych dróg oddechowych
- MDR (+) (*multidrug resistant*) – bakterie wielolekooporne
- MDR (-) (*multidrug resistant*) – bakterie nie wykazujące wielolekooporności
- MDS (*myelodysplastic syndrome*) – zespół mielodysplastyczny
- MFD (*matched family donor*) - zgodny dawca rodzinny
- MMUD (*mismatched unrelated donor*) - częściowo zgodny dawca niespokrewniony
- MUD (*matched unrelated donor*) - zgodny dawca niespokrewniony
- NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) – chłoniaki nieziarnicze
- NoV (*norovirus*) – norowirus
- OR (*odds ratio*) – iloraz szans
- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite
- p (*p-value*) – p-wartość, prawdopodobieństwo testowe
- PCR (*polymerase chain reaction*) – reakcja łańcuchowej polimerazy
- PID (*primary immunodeficiencies*) – pierwotny niedobór odporności
- PMR (*cerebrospinal fluid*) – płyn mózgowo-rdzeniowy
- PN (*pneumonia*) – zapalenie płuc
- PP (*proven, probable*) – grzybica pewna, prawdopodobna
- PPP (*proven, probable, possible*) – grzybica pewna, prawdopodobna, możliwa
- PTLD (*post-transplant lymphoproliferative disease*) – poprzyszczepowy zespół limfoproliferacyjny
- RhV (*Rhinovirus*) - rynowirus
- RSV (*Respiratory Syncytial Virus*) – syncytialny wirus oddechowy
- SAA (*severe aplastic anemia*) – ciężka anemia aplastyczna
- SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) – koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2

- SSST (*skin and soft tissue infection*) - zakażenie skóry i tkanek miękkich
- ST (*solid tumors*) – guzy lite
- TK (*computed tomography*) – tomografia komputerowa
- TPN (*total parenteral nutrition*) – całkowite żywienie pozajelitowe
- USG (*ultrasonography*) – badanie ultrasonograficzne
- UTI (*urinary tract infection*) - zakażenie układu moczowego
- VZV (*Varicella Zoster Virus, Human herpesvirus 3*) – wirus ospy wietrznej i półpaśca, ludzki herpeswirus typu 3
- 95%CI (*95% confidence interval*) – przedział 95% ufności

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	9
1.1. Powikłania leczenia onkologicznego.....	10
1.2. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych.....	12
1.3. Śmiertelność.....	15
2. CELE PRACY.....	16
3. PACJENCI I METODY.....	17
3.1. Pacjenci.....	17
3.2. Metody.....	19
3.2.1. Definicje.....	20
3.2.1.1. Definicje zakażeń bakteryjnych.....	20
3.2.1.2. Definicje zakażeń grzybiczych.....	22
3.2.1.3. Definicje zakażeń wirusowych.....	24
3.2.2. Profilaktyka przeciwinfekcyjna.....	25
3.2.2.1. Profilaktyka przeciwbakteryjna.....	26
3.2.2.2. Profilaktyka przeciwgrzybiczna.....	26
3.2.2.3. Profilaktyka przeciw <i>Pneumocystis jiroveci</i>	26
3.2.2.4. Profilaktyka przeciwwirusowa.....	26
3.2.2.5. Profilaktyka niespecyficzna.....	27
3.3. Ocena efektów leczenia.....	27
4. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	29
5. WYNIKI.....	30
5.1. Mediana czasu do pierwszego powikłania infekcyjnego.....	31
5.2. Zakażenia bakteryjne.....	32
5.2.1. Zakażenia bakteryjne w grupie PHO.....	32
5.2.2. Zakażenia bakteryjne w grupie HCT.....	39
5.3. Zakażenia grzybicze.....	48
5.3.1. Zakażenia grzybicze w grupie PHO.....	48
5.3.2. Zakażenia grzybicze w grupie HCT.....	55
5.3.3. Zakażenia grzybicze pewne w grupie PHO i HCT.....	65
5.4. Zakażenia wirusowe.....	67

5.4.1. Zakażenia wirusowe w grupie PHO.....	67
5.4.2. Zakażenia wirusowe w grupie HCT.....	70
5.5. Ryzyko rozwoju powikłań infekcyjnych.....	76
5.5.1. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka wystąpienia infekcji.....	81
5.6. Przeżycie wolne od infekcji.....	82
5.6.1. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu z powodu infekcji.....	88
6. DYSKUSJA.....	89
7. WNIOSKI.....	99
8. SPIS TABEL I RYCIN.....	100
9. STRESZCZENIE.....	104
10. SUMMARY.....	107
11. PIŚMIENNICTWO.....	110

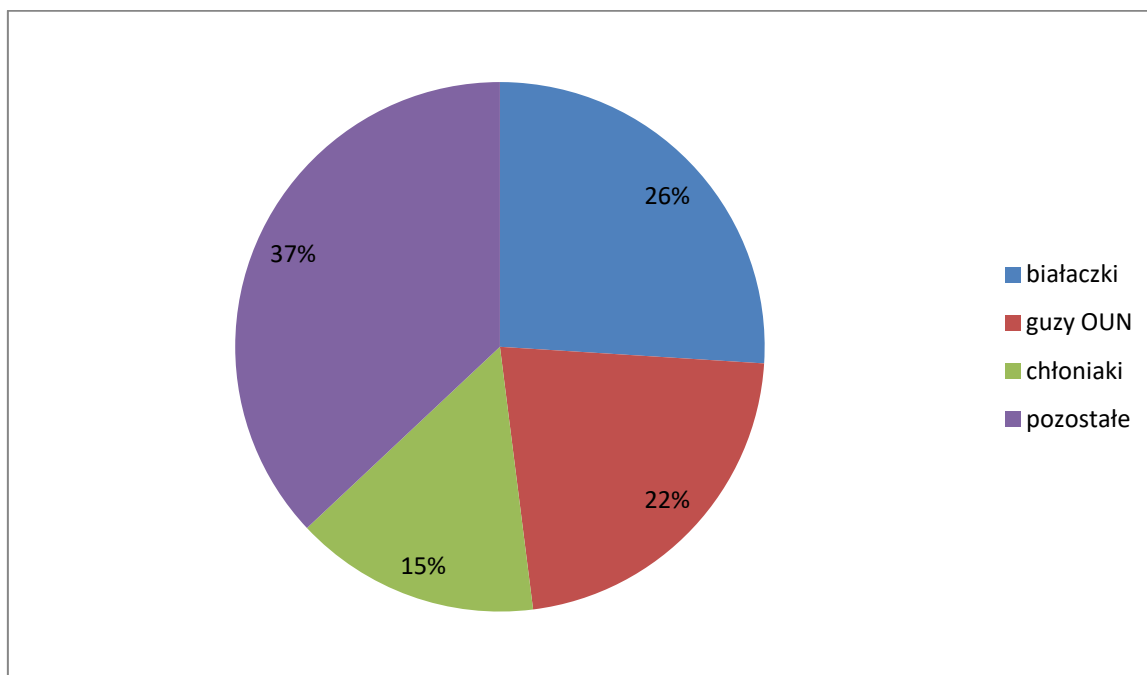
1. WSTĘP

Choroby nowotworowe są rzadkimi schorzeniami i tylko 1% nowotworów występujących w całej populacji dotyczy dzieci [1,2]. W większości krajów Europy stwierdza się od 120 do 160 nowych zachorowań rocznie na 1 mln pacjentów w wieku od 0 do 14. r.ż [2]. Rocznie w Polsce rozpoznawanych jest 1100-1200 nowych zachorowań i zapadalność pozostaje stabilna na przestrzeni lat [2–4]. Według klasyfikacji nowotworów dziecięcych (ang. *International Classification of Childhood Cancer, ICCC*, wersja 3), opartej na podstawie rodzaju tkanki, z jakiej powstały, wyróżnia się 12 grup klasyfikacyjnych, które zaprezentowano w tabeli 1 [1,2,4,5].

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów dziecięcych wg *International Classification of Childhood Cancer, ICCC*, wersja 3.

I.	Białaczki
II.	Chłoniaki a. Chłoniaki Hodgkina b. Chłoniaki nieziarnicze
III.	Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego
IV.	Nowotwory układu współczulnego
V.	Siatkówczak
VI.	Nowotwory nerek
VII.	Nowotwory wątroby
VIII.	Nowotwory kości a. Mięsak kościopochodny b. Mięsak Ewinga
IX.	Mięsaki tkanek miękkich
X.	Nowotwory zarodkowe
XI.	Nowotwory nabłonkowe a. Rak nadnerczy b. Rak tarczycy c. Rak jamy nosowo-gardłowej
XII.	Inne

Najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego są białaczki, stanowiące 26% wszystkich rodzajów nowotworów, a wśród nich 80% to ostra białaczka limfoblastyczna, (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) [1,2]. Drugim, co do częstości nowotworem występującym w populacji pediatrycznej są guzy ośrodkowego układu nerwowego (22%), a na trzecim miejscu znajdują się chłoniaki (15%) [1,6,7]. Rozkład danych zobrazowano na rycinie 1.



Rycina 1. Częstość występowania nowotworów złośliwych w populacji pediatrycznej.

1.1. Powikłania leczenia onkologicznego

W dalszym ciągu choroba nowotworowa pozostaje drugą, co do częstości przyczyną zgonów w populacji pediatrycznej (po przyczynach zewnętrznych jak wypadki, urazy, zatrucia), jednak wyniki leczenia dzieci z chorobami onkologicznymi ulegają stałej poprawie [1,8]. Ponad 80% dzieci z chorobą onkologiczną osiąga długoletnią remisję, a w niektórych nowotworach pacjenci niskiego lub standardowego ryzyka mają ponad 90% szans na trwałe wyleczenie [4,8–11]. Wyniki leczenia uległy poprawie, dzięki stosowaniu kompleksowej, interdyscyplinarnej terapii z zastosowaniem chemioterapii, radioterapii, immunoterapii, leczenia chirurgicznego oraz przeszczepiania komórek krwiotwórczych (ang. *hematopoietic cell transplantation*, HCT) [1,12]. Należy również podkreślić znaczenie najnowszej terapii przeciwnowotworowej wykorzystującej terapię komórkowe takie jak CAR-T (ang. *chimeric*

antigen receptor T-cell therapy), czyli terapię limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym ukierunkowanym swoiście na receptor znajdujący się na komórce nowotworowej [13–16]. Takie leczenie niesie za sobą następstwa pod postacią powikłań, które w zależności od czasu wystąpienia można podzielić na wczesne i późne [17–19]. Powikłania wczesne występują najczęściej w trakcie leczenia lub do roku po zakończeniu terapii, powikłania późne powyżej roku (nawet po kilku/kilkudziesięciu latach) [17,20,21]. Wśród powikłań wczesnych wyróżniamy nudności i wymioty, mielosupresję, zapalenia błon śluzowych, hepatotoksyczność, neurotoksyczność, nefrotoksyczność, zaburzenia odżywiania, uszkodzenie skóry oraz gonad [21,22]. Cytostatyki stosowane w leczeniu onkologicznym, powodują mielosupresję, czyli spadek parametrów hematologicznych o różnym stopniu nasilenia pod postacią neutropenii, małopłytkowości i/lub niedokrwistości [22,23]. To właśnie czas trwania neutropenii jest najważniejszym czynnikiem ryzyka powikłań infekcyjnych [24–26]. Spadek liczby granulocytów <500 komórek/ μ l (ciężka neutropenia) utrzymujący się przez 10 dni lub spadek <200 komórek/ μ l (bardzo ciężka neutropenia) bez względu na czas trwania neutropenii uważane są za istotny czynnik ryzyka rozwoju zakażeń [27]. Z reguły, najgłębszy spadek wartości morfologii (nadir neutropenii) występuje 7-14 dni po podaniu cytostatyku, natomiast normalizacja parametrów hematologicznych następuje najczęściej 14-21 dni po infuzji leku [22,28]. Nadir neutropenii może wystąpić wcześniej i trwać dłużej, zwłaszcza w trakcie leczenia onkologicznego nowotworów wieku dziecięcego, gdzie stosowane są schematy wielolekowe, zawierające czasem kilka cytostatyków podczas jednego cyklu leczenia [22,28]. Innymi czynnikami predysponującymi do infekcji są: zaburzenia integralności naturalnych barier organizmu, obecność cewników centralnych oraz zmiany w układzie odporności wrodzonej i nabytej [25,26,29].

Wyróżniono grupy i czynniki ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych [27,30]. Wśród chorób wysokiego ryzyka wyróżniamy: ostrą białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę szpikową (ang. *acute myeloid leukemia*, AML), zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS), ciężką anemię aplastyczną (ang. *severe aplastic anemia*, SAA), przewlekłą chorobę ziarniniakową (ang. *chronic granulomatous disease*, CGD), progresję/wznowę choroby nowotworowej z zajęciem szpiku kostnego oraz stan po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych (*allogenic hematopoietic cell transplantation*, allo-HCT) [27,31]. Spośród wszystkich schorzeń nowotworowych największe

ryzyko wystąpienia zakażeń obserwuje się w trakcie leczenia nowotworów układu krwiotwórczego [29]. Do czynników predysponujących do grupy wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych zalicza się: chemioterapię, immunoterapię, leczenie immunosupresyjne, leczenie glikokortykosteroidami, leukopenię <500 komórek/ μ l, neutropenię, wiek <5 lat oraz obecność cewnika centralnego [27,31]. Czynniki kwalifikujące pacjenta do grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych zebrano w tabeli 2.

Tabela 2. Czynniki kwalifikujące pacjenta do grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych.

Czynniki zależne od rozpoznania	Czynniki zależne od etapu leczenia	Czynniki zależne od pacjenta
ALL AML MDS Progresja/wznova choroby nowotworowej z zajęciem szpiku allo-HCT	Chemioterapia Immunoterapia Immunosupresja (w tym leczenie glikokortykosteroidami) Leukopenia, neutropenia	Wiek <5 lat Obecność cewnika centralnego

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, MDS – zespół mielodysplastyczny, allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych

1.2. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Przeszczepienie komórek hematopoetycznych polega na podaniu biorcy komórek krwiotwórczych dawcy w celu zastąpienia jego własnego układu krwiotwórczego [32,33]. Celem przeszczepienia jest odnowienie i przywrócenie funkcji hematopoezy uszkodzonego przez chorobę, chemioterapię lub radioterapię szpiku kostnego [33,34]. Źródłem komórek krwiotwórczych mogą być: szpik kostny, krew obwodowa lub krew pępowinowa [32]. W zależności od typu dawcy wyróżniamy przeszczepienie komórek allogenicznych (allo-HCT) gdzie komórki krwiotwórcze pochodzą od zdrowego dawcy rodzinnego lub dawcy niespokrewnionego lub przeszczepienie komórek autologicznych (ang. *autologous hematopoietic cell transplantation*, auto-HCT) gdzie przeszczepiane są własne komórki biorcy [33]. Pośród dawców allogenicznych wyróżniamy dawców w pełni zgodnych: spokrewnionych (ang. *matched family donor*, MFD) i niespokrewnionych (ang. *matched unrelated donor*, MUD), dawców częściowo zgodnych (ang. *mismatched unrelated donor*, MMUD) oraz dawców haploidentycznych (Haplo) [35]. Procedura przeszczepienia komórek krwiotwórczych poprzedzona jest kondycjonowaniem, czyli postępowaniem przygotowawczym biorcy polegającym na podawaniu wysokodawkowej chemioterapii lub

całkowitego napromieniania organizmu i podaniu chemioterapii celem zniszczenia komórek szpiku kostnego biorcy, uzyskania efektu immunosupresyjnego i przeciwnowotworowego [33,34,36]. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych stosowane jest w leczeniu zarówno chorób nowotworowych, głównie układu krwiotwórczego jak i nienowotworowych chorób krwi, takich jak niedobory odporności, hemoglobinopatie, choroby metaboliczne oraz wrodzone i nabyte niewydolności układu krwiotwórczego [32,34,36,37]. Większość pacjentów po przeszczepie ma szansę na wyleczenie a wyniki transplantacji zależą głównie od rodzaju i stopnia zaawansowania choroby oraz od doboru dawcy komórek krwiotwórczych [8,38]. Procedura transplantacyjna niesie za sobą ryzyko powikłań, które zależne jest od wielu czynników takich jak rodzaj dawcy, stopień zgodności w układzie HLA (ang. *human leukocyte antigens*, ludzkie antygeny leukocytarne), źródło komórek krwiotwórczych, choroba podstawowa oraz sposób przygotowania pacjenta do transplantacji [33]. W przebiegu obu rodzajów transplantacji, autologicznej i allogenicznej, mogą wystąpić powikłania związane z toksycznością stosowanego kondycjonowania oraz powikłania infekcyjne, natomiast powikłania immunologiczne występujące po allo-HCT obejmują m.in. nieprzyjęcie lub odrzucenie szpiku kostnego oraz ostrą i przewlekłą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVHD) [33,39,40]. Ryzyko wystąpienia określonych infekcji, zależy głównie od czasu, jaki upłynął od HCT [41,42]. Wyróżnia się cztery fazy o różnej częstotliwości kategorii zakaźnych [41]:

- faza przed wszczepieniem (do 30 dni po HCT) – wczesny okres poprzyszczepowy charakteryzujący się aplazją szpiku, okres stopniowej odnowy hematopoetycznej;
- wczesna faza po wszczepieniu (od 30. do 100. dni po HCT) – pośredni okres poprzyszczepowy, kiedy liczba i funkcja granulocytów we krwi obwodowej normalizuje się, ale występuje niedobór odporności humoralnej i komórkowej;
- późna faza po wszczepieniu (> 100 dni i do jednego roku) – późny okres poprzyszczepowy, czas odbudowy odporności komórkowej i humoralnej;
- bardzo późna faza po wszczepieniu (> 1 rok po HCT).

Większość powikłań infekcyjnych występuje w fazie przed wszczepieniem oraz we wczesnym okresie po HCT, co wynika ze stosowania chemioterapii mieloablacyjnej, immunosupresji wywołanej kondycjonowaniem, efektu immunosupresyjnego zapobiegającego GVHD lub stosowanego w jego leczeniu oraz uszkodzenia naturalnych

barier obronnych organizmu (zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego, zapalenie skóry) [41–43] . W fazie przed wszczepieniem głównym czynnikiem etiologicznym zakażeń są bakterie, zwłaszcza Gram-dodatnie, grzyby, głównie *Aspergillus* i *Candida* a wśród wirusów, przede wszystkim wirus cytomegalii (ang. *Cytomegalovirus*, CMV), wirus Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr Virus*, EBV), adenowirus (ang. *Adenovirus*, ADV) i wirus BK (ang. *BK Virus*, BKV) [33,44,45]. We wczesnej fazie po wszczepieniu najczęściej dochodzi do reaktywacji zakażeń CMV, EBV, ADV i BKV [33,46]. W późniejszej fazie po wszczepieniu występuje zwiększona skłonność do zakażeń wirusowych oraz bakteryjnych, zwłaszcza patogenami otoczkowymi [33,47]. Odsetek infekcji wirusowych jest większy po allo-HCT niż po auto-HCT, co jest związane m.in. z opóźnioną rekonstrukcją immunologiczną po przeszczepieniu [48,49].

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi jest powikłaniem immunologicznym pojawiającym się po allo-HCT i spowodowana jest interakcją immunokompetentnych komórek dawcy (zwłaszcza limfocytów T) z komórkami biorcy prezentującymi antygeny układu zgodności tkankowej [33,34,50,51]. Z uwagi na czas wystąpienia objawów GVHD, jaki upłynął od HCT wyróżniamy postać ostrą (występującą przeważnie do 100 dni po transplantacji) lub przewlekłą (występującą głównie powyżej 100 dni po przeszczepieniu) [34,51–54]. W ostatnim czasie podkreśla się możliwość nakładania się objawów ostrego GVHD (ang. *acute graft versus host disease*, aGVHD) na czas występowania przewlekłego GVHD (ang. *chronic graft versus host disease*, cGVHD) tzw. overlapping syndrome. Ostra postać GVHD manifestuje się głównie w obrębie skóry, przewodu pokarmowego oraz wątroby prowadząc do występowania objawów takich jak zmiany skórne, biegunki, brak przyrostów masy ciała czy hipertransaminazemia i hiperbilirubinemia [34,51,55]. Przewlekła postać u większości pacjentów rozwija się na podłożu postaci ostrej, ale może rozwinąć się w dowolnym okresie po transplantacji i nie być poprzedzona aGVHD. cGVHD klinicznie przypomina choroby autoimmunologiczne i najczęściej obejmuje skórę, śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, spojówki, płuca, mięśnie i stawy, narządy moczowo-płciowe, wątrobę, błony surowicze, układ krwiotwórczy i immunologiczny [34,40,54]. Występowanie GVHD oraz leczenie immunosupresyjne stosowane w jej terapii zwiększa ryzyko zakażeń w okresie poprzyszczepowym [41,54].

1.3. Śmiertelność

Przyczyny zgonów w trakcie terapii onkologicznej obejmują wznowę choroby oraz powikłania leczenia przeciwnowotworowego, zarówno infekcyjne jak i nieinfekcyjne [8]. Zakażenia są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności u pacjentów chorych na nowotwory lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [29,56,57]. U pacjentów z ALL (nowotwór wieku dziecięcego stanowiący największy odsetek rozpoznań) najczęstszą przyczyną zgonów są infekcje [8,58–60]. Wśród pacjentów po allo-HCT zgony z powodu zakażeń najczęściej związane są z infekcją grzybiczą, następnie z wirusową i bakteryjną, natomiast zgony po auto-HCT są rzadsze [48,57,61]. Do niepowodzeń terapeutycznych wśród pacjentów poddawanych procedurze przeszczepiania komórek krwiotwórczych dodatkowo przyczyniają się choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz niewydolność narządową związaną z toksycznością leków [8,62,63]. Warto podkreślić, że cGVHD jest najczęstszą przyczyną zgonów po transplantacji niezwiązaną z nawrotem choroby podstawowej [64,65].

2. CELE PRACY

Celem rozprawy jest analiza etiologii i epidemiologii występowania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych (grupa PHO) lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa HCT) wraz z określeniem skuteczności ich leczenia.

Cele szczegółowe:

1. Analiza epidemiologiczna zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych w grupie PHO i HCT.
2. Porównanie częstości występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych wśród pacjentów PHO i HCT.
3. Porównanie częstości występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych wśród pacjentów poddawanych auto-HCT i allo-HCT.
4. Ocena wyników leczenia i skuteczności stosowanej terapii przeciwniekcyjnej.

3. PACJENCI I METODY

3.1. Pacjenci

Badaniem objęto pacjentów hospitalizowanych w latach 2012-2023 w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii oraz w Oddziale Transplantacji Szpiku Kostnego dla Dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy. Analizie poddano:

- 608 pacjentów diagnozowanych i leczonych z powodu chorób nowotworowych w Klinice Pediatrii Hematologii i Onkologii, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu (grupa PHO),
- 375 pacjentów poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa HCT) z różnych wskazań, u których przeprowadzono transplantację autologiczną (podgrupa auto-HCT) lub allogeniczną (podgrupa allo-HCT).

Dla pacjentów z grupy PHO, którzy zostali poddani transplantacji obserwację zakończono w dniu poprzedzającym rozpoczęcie kondycjonowania do procedury przeszczepienia. Dla pacjentów z grupy PHO, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu, obserwację kończono w dniu zgonu pacjenta lub 5 lat po zakończeniu leczenia onkologicznego. Dla pacjentów z grupy HCT, obserwację kończono w dniu zgonu pacjenta lub w dniu poprzedzającym rozpoznanie wznowy/drugiego nowotworu lub 2 lata po transplantacji. Pacjentów z grupy HCT, u których rozpoznano wznowę choroby nowotworowej lub drugi nowotwór ponownie włączano do grupy PHO, jako nowy przypadek.

Wśród pacjentów onkologicznych (grupa PHO) leczono: 195 pacjentów z ALL, 37 z AML/MDS/JMML (ang. *juvenile myelomonocytic leukemia*, młodzieńcza białaczka mielomonocytowa), 46 z chłoniakami nieziarniczymi (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), 60 z chłoniakiem Hodgkina (ang. *Hodgkin's disease*, HD), 14 z histiocytozami, 2 z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) oraz 254 z guzami litymi (ang. *solid tumors*, ST), wśród których wyodrębniono guzy ośrodkowego układu nerwowego (guzy OUN), guzy układu współczulnego, guzy tkanek miękkich, guzy kości, guzy nerek i inne. Mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia zidentyfikowano u 458 pacjentów z grupy PHO, z czego 215 stanowiły dziewczynki, a 243 chłopcy. Mediana wieku w momencie rozpoznania nowotworu wynosiła 5,7 lat. Największy odsetek wśród pacjentów z potwierdzonymi infekcjami stanowili pacjenci z ALL (42,6%), najmniejszy z histiocytozami (0,40%).

W grupie HCT wykonano 280 przeszczepień allogenicznych i 95 autologicznych. Dzieci poddano przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z powodu ALL (n=119), AML/MDS/JMML (n=75), NHL (n=11), HD (n=12), niewydolności szpiku kostnego (ang. *bone marrow failure syndromes*, BMF; n=50), pierwotnego niedoboru odporności (ang. *primary immunodeficiencies*, PID; n=26), guza OUN (n=8), guza układu współczulnego (n=48), guza kości (n=18) lub innych chorób (n=8). Mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia zidentyfikowano u 306 pacjentów. Grupa HCT składała się ze 128 dziewczynek i 178 chłopców. Mediana wieku w momencie przeprowadzenia HCT wynosiła 9,23 lat. Wśród pacjentów po allo-HCT mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia stwierdzono u 263 pacjentów a po auto-HCT u 43. Największy odsetek pacjentów z potwierdzonymi infekcjami stanowili pacjenci z ALL (37,9%) i AML/MDS/JMML (23,2%), najmniejszy pacjenci z guzami OUN (1,0%). Charakterystykę grup z mikrobiologicznie potwierdzonymi zakażeniami przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Charakterystyka grupy PHO i HCT z mikrobiologicznie potwierdzonymi zakażeniami.

Parametr		Liczba pacjentów (%)	
		PHO	HCT
Płeć	Dziewczęta	215 (46,9)	128 (41,8)
	Chłopcy	243 (53,1)	178 (58,2)
Wiek w momencie rozpoznania nowotworu/przeszczepienia	Mediana (lata); zakres	5,7; 3 dni-18 lat	9,23; 3 msc-18 lat
Rozpoznanie	ALL	195 (42,6)	116 (37,9)
	Guzy OUN	48 (10,5)	3 (1,0)
	AML/MDS/JMML	37 (8,1)	71 (23,2)
	Guzy układu współczulnego	35 (7,6)	26 (8,5)
	NHL	32 (7,0)	11 (3,6)
	Inne	30 (6,6)	5 (1,6)
	Guzy kości	22 (4,8)	6 (2,0)
	HD	20 (4,4)	7 (2,3)
	Guzy tkanek miękkich	20 (4,4)	---
	Guzy nerek	17 (3,7)	---
	Histiocytozy	2 (0,40)	---
	BMF	---	36 (11,8)
	PID	---	25 (8,2)
	Allo-HCT	---	263 (85,9)
Rodzaj transplantacji	Auto-HCT	---	43 (14,1)

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego, AML/MDS/JMML – ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny/wczesnodziecięca białaczka mielomonocytoza, NHL – chłoniaki nieziarnicze, HD – chłoniak Hodgkina, BMF – niewydolność szpiku kostnego, PID – pierwotny niedobór odporności, Allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, Auto-HCT- przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych

3.2. Metody

Analizą objęto jedynie mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia (bakteryjne i wirusowe) oraz zakażenia grzybicze rozpoznawane na podstawie kryteriów mikrobiologiczno-klinicznych. Dane mikrobiologiczne do badania uzyskano w sposób retrospektywny na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w latach 2012-2023 w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii oraz Oddziale Transplantacji Szpiku Kostnego dla Dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy. Analizę rozpoczynano od otrzymania zbiorczego wykazu wszystkich dodatnich wyników badań mikrobiologicznych z Zakładu Mikrobiologii (dr n. med. Patrycja Zalas-Więcek, dr n. med. Katarzyna Jachna-Sawicka - Zakład Mikrobiologii, Szpital Uniwersytecki nr 1 w Bydgoszczy) i prowadzono ją

w sposób systematyczny od 2013 roku w odstępach 2-letnich. Analizowano występowanie zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych w grupie PHO i grupie HCT. W badanych grupach analizowano i porównano częstość występowania poszczególnych zakażeń, etiologię oraz wyniki leczenia zakażeń. Ponadto w grupie PHO w analizie uwzględniono rodzaj nowotworu a w grupie HCT rodzaj transplantacji.

3.2.1. Definicje

3.2.1.1. Definicje zakażeń bakteryjnych

W analizie uwzględniono jedynie mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia, które podzielono na [66]:

- *BSI (ang. bloodstream infection)* - zakażenie krwi – dodatni wynik posiewu krwi na obecność patogenu lub występowanie u pacjenta objawów takich jak gorączką, dreszcze, niedociśnienie oraz dwóch dodatnich wyników posiewów krwi na obecność zwykłego czynnika zakaźnego skóry (tj. *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, gronkowce koagulazoujemne);
- *GI-CDI (ang. gastrointestinal system infection - Clostridioides difficile)* - zakażenie przewodu pokarmowego o etiologii *Clostridioides difficile* - dodatni wynik badania mikrobiologicznego kału (wykrycie toksyny A lub B *Clostridioides difficile*) u pacjenta, u którego występują luźne stolce lub toksyczne rozszerzenie okrężnicy;
- *GI-GE (ang. gastrintestinal system infection – gastroenteritis)* - nieżyt żołądkowo-jelitowy, z wyłączeniem zakażeń CDI) – dodatni wynik badania mikrobiologicznego kału lub wymazu z odbytu u pacjenta z ostrymi objawami biegunki z ewentualnymi wymiotami lub gorączką lub chorego, z co najmniej dwoma niżej wymienionymi objawami: mdłości, wymioty, bóle brzucha, gorączka, bóle głowy;
- *LRI (ang. lower respiratory tract infection other than pneumonia)* - zakażenie dolnych dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc) – dodatni wynik badania mikrobiologicznego wydzieliny z dróg oddechowych lub materiału pobranego z głębokich partii tchawicy lub podczas bronchoskopii u pacjenta z objawami takimi jak gorączka, kaszel, pojawienie się lub wzmożenie wydzielania plwociny, rzężenia, świszczący oddech z jednoczesnym brakiem radiologicznych objawów zapalenia płuc;

- PN (*ang. pneumonia*) – zapalenie płuc - dodatni wynik badania mikrobiologicznego BAL lub plwociny u pacjenta z radiologicznymi cechami zapalenia płuc oraz objawami takimi jak: gorączka, kaszel, duszność, pojawienie się plwociny lub zmiana jej charakteru, leukopenia lub leukocytoza, desaturacja oraz nieprawidłowymi zmianami osłuchowymi w badaniu przedmiotowym;
- SSST (*ang. skin and soft tissue infection*) - zakażenie skóry i tkanek miękkich – dodatni wynik badania mikrobiologicznego aspiratu, wydzieliny z zakażonego miejsca lub krwi u pacjenta, u którego występują krosty, pęcherze, czyraki, ropny wyciek lub u chorego, z co najmniej dwoma objawami miejscowymi takimi jak: ból lub tkliwość, obrzęk, zaczerwienienie, wzmożone ucieplenie tkanek;
- UTI (*ang. urinary tract infection*) - zakażenie układu moczowego - dodatni wynik posiewu moczu w mianie znamionym z nie więcej niż dwoma gatunkami drobnoustrojów u pacjenta z objawami takimi jak: gorączka, parcie na mocz, częste oddawanie moczu, dyzuria lub tkliwość podbrzusza;
- CNS-MEN (*ang. central nervous system infection – meningitis*) - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) – dodatni wynik badania mikrobiologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego lub obecność objawów takich jak: gorączka, ból głowy, sztywność karku, objawy oponowe, objawy ze strony nerwów czaszkowych, drażliwość u pacjenta z dodatnim posiewem krwi lub zmianami biochemicznymi w pobranym płynie mózgowo-rdzeniowym (zwiększona liczba białych krwinek, podwyższony poziom białka lub obniżony poziom glukozy);
- EENT-SINU (*ang. eye, ear, nose, throat or mouth infection – sinusitis*) – zapalenie oczu, uszu, nosa, gardła, jamy ustnej, zatok – zmiany widoczne w badaniu obrazowym zatok u pacjenta z objawami takimi jak: gorączka, ból lub tkliwość danej zatoki, bóle głowy, wydzielina ropna, niedrożność nosa lub z dodatnim wynikiem badania mikrobiologicznego materiału ropnego uzyskanego z zajętej zatoki;
- GI-IAB (*ang. gastrointestinal system infection - intra-abdominal*) – zapalenie wewnątrzbrzuszne - dodatni wynik badania mikrobiologicznego pobranego z przestrzeni wewnątrzbrzusznej u pacjenta z ropniem lub u pacjenta z objawami takimi jak: gorączka, mdłości, wymioty, ból brzucha, żółtaczka lub dodatni wynik badania mikrobiologicznego krwi u pacjenta ze zmianami radiologicznymi w obrębie jamy brzusznej.

Z uwagi na bardzo dużą ilość poszczególnych gatunków bakteryjnych, potwierdzone mikrobiologicznie patogeny pogrupowano w rodziny: *Acinetobacter spp.*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia spp.*, *Haemophilus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella spp.*, *Morganella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Raoultella spp.*, *Stenotrophomonas spp.*, *Achromobacter spp.*, *Leclercia spp.*, *Aeromonas spp.*, *Burkholderia spp.*, *Pantoea spp.*, *Serratia spp.*, *Bacillus spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Clostridioides spp.*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Gordonia spp.*, *Lactacisbacillus spp.*, *Microbacterium spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Rothia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* oraz *Weisella spp.*

Kolonizacja bez objawów klinicznych nie była uznawana za infekcję i nie była uwzględniona w analizie.

Bakterie wielolekooporne (*ang. multidrug resistant*, MDR) zdefiniowano, jako oporność, na co najmniej dwa antybiotyki stosowane w terapii empirycznej lub oporność, na co najmniej trzy grupy antybiotyków [67].

3.2.1.2. Definicje zakażeń grzybiczych

Na przestrzeni lat zmieniły się kryteria rozpoznawania zakażeń grzybiczych. Dla inwazyjnych zakażeń grzybiczych (*ang. invasive fungal disease*, IFD) rozpoznawanych w latach 2012-2019 stosowano kryteria EORTC/MSG (*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*) z 2008 roku, które zaktualizowano w oparciu o kryteria z 2019 roku i stosowano je do rozpoznań stawianych w latach 2020-2023 [57,68–70]. Na tej podstawie IFD podzielono na zakażenia potwierdzone, prawdopodobne i możliwe [57,68–70].

Definicje IFD dla zakażeń rozpoznawanych w latach 2012-2019 [70]:

Zakażenie potwierdzone – dodatni wynik badania histopatologicznego lub hodowli z materiału biopsyjnego lub z płynu biologicznego, sterylnego w warunkach prawidłowych (z wyjątkiem popłuczyn oskrzelowo-płucnych (*ang. bronchoalveolar lavage* , BAL)) [57,70].

Prawdopodobne i możliwe inwazyjne zakażenia grzybicze opierały się na trzech elementach — czynnikach zależnych od pacjenta, kryteriach klinicznych oraz dowodach

mykologicznych obejmujących hodowlę i analizę mikroskopową, ale także testy pośrednie, takie jak wykrywanie antygenu (galaktomannanu) w surowicy krwi [70]. Za czynniki zależne od pacjenta były uznawane: niedawna neutropenia (<500 komórek/ μ l przez >10 dni) czasowo związana z wystąpieniem IFD, allo-HCT, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów (w dawce $\geq 0,3$ mg/kg masy ciała/dobę w przeliczeniu na prednizon przez minimum 3 tygodnie [70]), leczenie innymi określonymi lekami immunosupresyjnymi oraz niedobory odporności. Kryteria kliniczne obejmowały: objawy kliniczne wynikające z zajęcia tkanek i narządów, specyficzne zmiany radiologiczne oraz zmiany widoczne w badaniu endoskopowym [70].

Zakażenie prawdopodobne – obecne kryterium mykologiczne (antygeny grzybicze: galaktomannan, mannan) oraz kryterium radiologiczne u pacjenta z czynnikami ryzyka [57,70].

Zakażenie możliwe - obecne kryterium mykologiczne (antygeny grzybicze: galaktomannan, mannan) lub kryterium radiologiczne u pacjenta z czynnikami ryzyka [57,70].

Definicje IFD dla zakażeń rozpoznawanych w latach 2020-2023:

Zakażenie potwierdzone – dodatni wynik badania histopatologicznego lub hodowli z materiału biopsyjnego lub z płynu biologicznego, sterylnego w warunkach prawidłowych (z wyjątkiem BAL) lub wykrywanie DNA grzybów w pobranym materiale metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) [69].

Prawdopodobne i możliwe inwazyjne zakażenia grzybicze tak jak w latach poprzednich opierały się na trzech elementach — czynnikach zależnych od pacjenta, kryteriach klinicznych oraz dowodach mykologicznych. Czynniki zależne od pacjenta to: niedawna neutropenia (<500 komórek/ μ l przez >10 dni) czasowo związana z wystąpieniem IFD, allo-HCT, długotrwałe stosowanie kortykosteroidów (w dawce $\geq 0,3$ mg/kg masy ciała/dobę w przeliczeniu na prednizon przez minimum 3 tygodnie), leczenie innymi określonymi lekami immunosupresyjnymi, niedobory odporności, występowanie nowotworów hematologicznych, transplantacja narządu litego, ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz schyłkowa postać niewydolności nerek lub wątroby [69]. Kryteria kliniczne nie uległy zmianie i obejmują: objawy kliniczne wynikające z zajęcia tkanek

i narządów, specyficzne zmiany radiologiczne oraz zmiany widoczne w badaniu endoskopowym [69]. Wśród dowodów mykologicznych poza hodowlą, analizą mikroskopową i testami pośrednimi uwzględniono również wykrywanie DNA grzybów w pobranym materiale metodą PCR [69].

Zakażenie prawdopodobne – obecne kryteria kliniczne i dowody mykologiczne u pacjentów z czynnikami ryzyka [69].

Zakażenie możliwe - rozpoznawano u pacjentów z czynnikami ryzyka i obecnymi kryteriami klinicznymi, ale bez dowodów mykologicznych [69].

W diagnostyce radiologicznej posługiwano się badaniami obrazowymi takimi jak tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography*, HRCT) klatki piersiowej, tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, TK) zatok obocznych nosa i ośrodkowego układu nerwowego oraz TK i badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasonography*, USG) jamy brzusznej.

3.2.1.3. Definicje zakażeń wirusowych

Infekcje wirusowe diagnozowano u pacjentów z objawami klinicznymi zakażenia oraz u pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których rutynowo monitorowano poziom wirerii CMV i EBV w celu wdrożenia leczenia wyprzedzającego choroby wywołanej przez wyżej wymienione wirusy. Zakażenia wirusowe rozpoznano, gdy metodą PCR potwierdzono obecność materiału genetycznego wirusa w materiale pochodzącym z:

- krwi, następujących wirusów: CMV, EBV, ADV, BKV, ludzkiego herpeswirusa typu 6 (ang. *Human herpesvirus 6*, HHV-6), parwowirusa B19;
- moczu: ADV, BKV, wirusa JC (ang. *JC Virus*, JCV), CMV;
- wymazu z nosogardła: koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2 (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, SARS-CoV-2), wirusa grypy A, wirusa grypy B, syncytialnego wirusa oddechowego (ang. *Respiratory Syncytial Virus*, RSV), rynowirusa (ang. *Rhinovirus*, RhV)
- płuczyn oskrzelowo-płucnych: koronawirusa, ludzkiego Boca wirusa (ang. *Human bocavirus*, HBoV)

Ponadto w diagnostyce zakażeń wirusem SARS-CoV-2, grypy A i grypy B oraz RSV stosowano również testy antygenowe. Zakażenie przewodu pokarmowego rozpoznawano, gdy w badanej próbce kału wykrywano antygeny norowirusa (ang. *Norovirus*, NoV), rotawirusa lub adenowirusa. Zakażenia wirusami ospy wietrznej i półpaśca (ang. *Varicella Zoster Virus*, *Human herpesvirus 3*, VZV) oraz opryszczki zwykłej (ang. *Herpes Simplex Virus*, HSV) rozpoznawane były na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych (odpowiednio ospy/półpaśca lub opryszczki) i/lub stwierdzenia materiału genetycznego tych wirusów w materiale biologicznym.

3.2.2. Profilaktyka przeciwinfekcyjna

U pacjentów stosowano profilaktykę przeciwinfekcyjną, zgodnie z powszechnie przyjętymi strategiami [71] i protokołami leczenia. Podsumowanie stosowanej profilaktyki farmakologicznej zbiorczo przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Podsumowanie leków stosowanych w profilaktyce u pacjentów.

Rodzaj profilaktyki	Przeciwwirusowa	Przeciwbakteryjna	Przeciwpierwotniakowa	Przeciwgrzybicza
Pacjenci				
allo-HCT	Acyklowir, letermowir	Amoksycylina/cefurok sym	Trimetoprim+sulfame toksazol (3x/tydzień)	Flukonazol/posakonazol/worykonazol
auto-HCT	Acyklowir	Amoksycylina/cefurok sym	Trimetoprim+sulfame toksazol 3x/tydzień	Flukonazol
PHO – choroby hematologiczne	-	Amoksycylina *	Trimetoprim+sulfame toksazol (2x/tydzień)	Flukonazol/posakonazol/worykonazol/mykafungina
PHO – nowotwory lite	-	-	Trimetoprim+sulfame toksazol (2x/tydzień)	-

* jedynie pacjenci z AML, allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, auto-HCT – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych

3.2.2.1. Profilaktyka przeciwbakteryjna

Profilaktyka przeciwbakteryjna z użyciem penicylin lub cefalosporyn stosowana była u pacjentów z AML w okresie neutropenii oraz po HCT (do doby +80 po auto-HCT oraz do czasu zakończenia leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po allo-HCT).

3.2.2.2. Profilaktyka przeciwgrzybicza

W latach 2012-2014 u pacjentów poddawanych allo-HCT w fazie neutropenii lub terapii immunosupresyjnej stosowano rutynowo profilaktykę przeciwgrzybiczą z użyciem flukonazolu. Od 2014 r. zamiast flukonazolu stosowano posakonazol lub worykonazol w przypadku choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) lub w profilaktyce wtórnej [31,48,72,73]. Taką samą profilaktykę stosowano także u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML) lub ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) wysokiego ryzyka podczas konwencjonalnej chemioterapii, jednak u pacjentów z ALL z uwagi na potencjalne ryzyko działań niepożądanych i interakcji międzylekowych w trakcie chemioterapii stosowano mykafunginę [31,41,72,74,75].

3.2.2.3. Profilaktyka przeciw *Pneumocystis jiroveci*

Profilaktyką kotrymoksazolem zapobiegającą zakażeniom *Pneumocystis jiroveci* objęci byli pacjenci [41,76]:

- z nowotworami układu krwiotwórczego/chłonnego w trakcie leczenia onkologicznego;
- z guzami litymi do ukończenia 6 roku życia w okresie intensywnej chemioterapii;
- po HCT od momentu wszczepienia do: doby +120 po auto-HCT oraz do 3 miesięcy od zakończenia leczenia immunosupresyjnego w przypadku pacjentów po allo-HCT.

Profilaktykę czasowo przerywano w trakcie stosowania wysokodawkowego metotreksatu u pacjentów z ALL i wysoko dawkowanej cytarabiny u pacjentów z AML.

3.2.2.4. Profilaktyka przeciwwirusowa

U wszystkich pacjentów poddanych transplantacji acyklowir był stosowany przez rok od przeszczepienia a u pacjentów leczonych z powodu GVHD 3 miesiące od zakończenia terapii immunosupresyjnej [41,77]. Wśród pacjentów onkologicznych, acyklowir stosowano

u chorych z nawrotową opryszczką zwyczajną oraz u osób, które miały kontakt z osobami chorymi na ospę wietrzną w ramach profilaktyki poekspozycyjnej.

Po roku 2020 u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka reaktywacji zakażenia CMV stosowano letermowir przez okres 3-6 miesięcy po allo-HCT.

3.2.2.5. Profilaktyka niespecyficzna

Wszyscy pacjenci w okresie umiarkowanej i ciężkiej neutropenii poddawani byli izolacji ochronnej – przebywali w salach jednoosobowych z wydzielonym węzłem sanitarnym, podczas kontaktu personelu medycznego z pacjentem stosowano jednorazowe fartuchy, rękawiczki i maski ochronne. Pacjentów z zakażeniem przewodu pokarmowego o wywołanym *Clostridioides difficile*, wielolekoopornymi patogenami lub wirusami poddawano izolacji kontaktowej. Pacjentów z aktywnym zakażeniem wirusowym dróg oddechowych (np. grypa, RSV, COVID-19) izolowano z zastosowaniem izolacji powietrzno-kropelkowej lub powietrzno-pyłowej. Wszystkie rodzaje izolacji stosowano zgodnie z zasadami epidemiologicznymi obowiązującymi w Szpitalu Uniwersyteckim nr 1 w Bydgoszczy. W okresie neutropenii u pacjentów wysokiego ryzyka lub w trakcie leczenia sepsy stosowano rekombinowany ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF). U pacjentów z hipogammaglobulinemią (stężeniem immunoglobulin <4 g/dl) stosowano, co 4-6 tygodni substytucję preparatami ludzkich immunoglobulin (ang. *intravenous immunoglobulines*, IVIG) aż do czasu powrotu funkcji limfocytów B i produkcji własnych przeciwciał. Wśród pacjentów, u których występowało zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego po chemioterapii/radioterapii oprócz leczenia przeciwbólowego stosowano całkowite żywienie pozajelitowe (ang. *total parenteral nutrition*, TPN) i/ oraz dojelitowe do momentu możliwości karmienia w sposób fizjologiczny.

3.3. Ocena efektów leczenia

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – czas od rozpoznania choroby hematologicznej, przeszczepienia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do zakończenia obserwacji.

Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) - czas od momentu rozpoznania choroby nowotworowej lub przeszczepienia do wystąpienia zdarzenia. Za

zdarzenie (event) przyjęto: wznowę choroby nowotworowej, zgon lub rozwój drugiego nowotworu.

Czas do zakażenia – czas od momentu rozpoznania choroby nowotworowej lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych do wystąpienia zakażenia.

Zgon związany z zakażeniem - każdy zgon, który nastąpił w związku z przebytem zakażeniem, w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia choroby nowotworowej lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a który nie nastąpił w wyniku progresji choroby, powikłań nieinfekcyjnych lub innych przyczyn niezwiązanych z infekcją.

Śmiertelność 30-dniowa - każdy zgon, który nastąpił w ciągu 30 dni od rozpoznania zakażenia.

Wyleczenie z zakażenia – przeżycie terapii związanej z zakażeniem i ustąpienie objawów klinicznych i/lub negatywizacja badań mikrobiologicznych.

4. ANALIZA STATYSTYCZNA

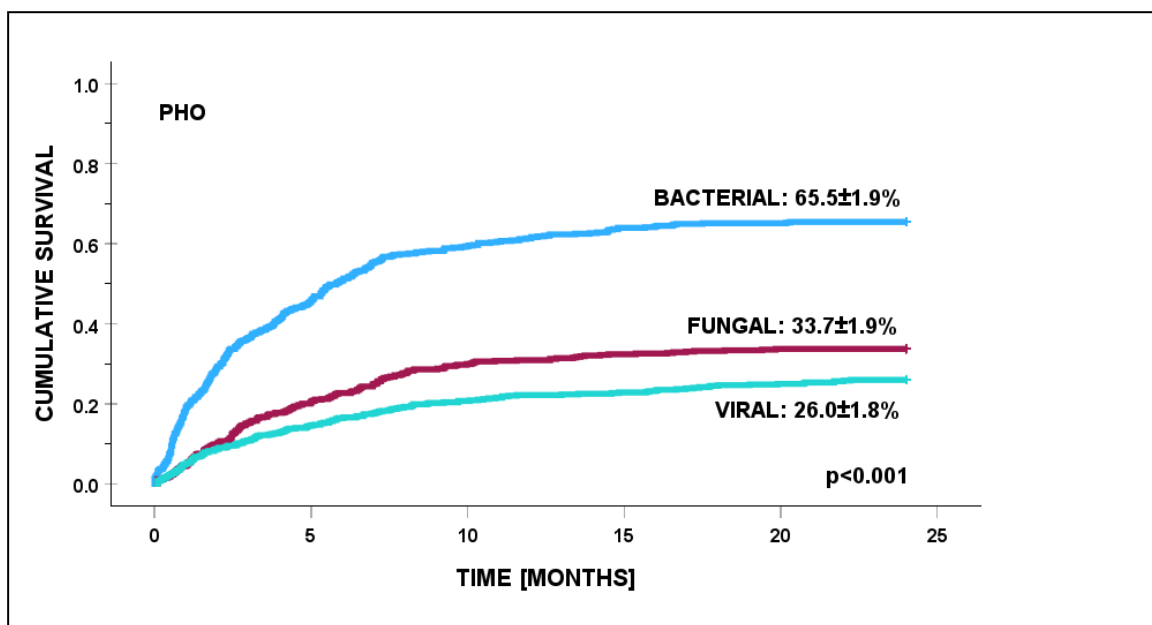
W charakterystyce badanych populacji stosowano medianę i zakres wartości lub średnią i odchylenie standardowe. Cechy niekategoryczne porównano testem U Manna-Whitney'a, a cechy kategoryczne testem χ^2 (chi kwadrat Pearsona) stosując, w razie potrzeby, poprawki na niską liczebność (Yatesa lub Fischera). Obliczono ilorazy szans (OR) wraz z 95% przedziałami ufności, przyjmując wartość „1” dla grupy odniesienia. Wartość >1 oznacza wzrost ryzyka; wartość <1 oznacza zmniejszenie ryzyka. Częstości kumulacyjne wyznaczono metodą krzywych Kaplana-Meiera, a istotność różnic między krzywymi wyznaczono testem log-rank.

Analizę czynników ryzyka wystąpienia infekcji i czynników ryzyka zgonu z powodu infekcji przeprowadzono stosując analizę wielowariantową w modelu Coxa. Dla poszczególnych czynników obliczono ryzyko względne (hazard risk, HR), jego 95% granice ufności oraz oszacowano wartości p.

Ocenę przeżycia infekcji (ang. *infection free survival*, IFS) wyznaczano metodą krzywych Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank. W badaniu przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. W analizach wykorzystano pakiet SPSS28.

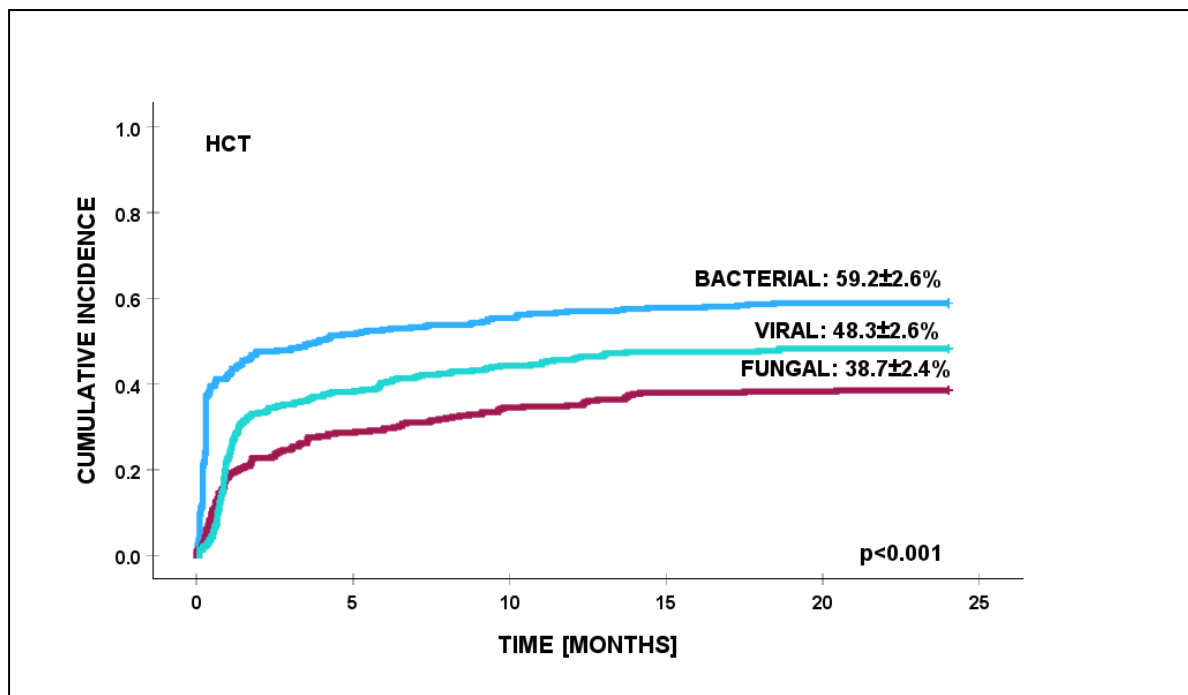
5. WYNIKI

U pacjentów z grupy PHO znamienne najczęściej występowały zakażenia bakteryjne. Kumulacyjna częstość infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych wyniosła odpowiednio 65,5% (95%CI=61,7-69,2), 33,7% (95%CI=30,0-37,5) i 26,0% (95%CI=22,5-29,5). Dane przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w grupie PHO.

U pacjentów z grupy HCT znamienne najczęściej występowały zakażenia bakteryjne. Kumulacyjna częstość wyniosła 59,2% (95%CI=54,2-64,2) dla zakażeń bakteryjnych, 38,7% (95%CI=33,7-43,6) dla grzybiczych oraz 48,3% (95%CI=43,2-53,3) dla wirusowych (rycina 3).



Rycina 3. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w grupie HCT.

5.1. Mediana czasu do pierwszego powikłania infekcyjnego

Mediana czasu do pierwszego powikłania infekcyjnego była istotnie krótsza u pacjentów po HCT niż u pacjentów PHO diagnozowanych z powodu choroby nowotworowej dla zakażeń: bakteryjnych (0,7 vs 4,4 miesiące, $p<0,001$), grzybiczych (1,1 vs 3,6 miesiące, $p<0,001$) i wirusowych (2,0 vs 4,9 miesiące, $p<0,001$). Dane przedstawiono w tabeli 5. Nie stwierdzono różnic pomiędzy czasem wystąpienia pierwszego powikłania infekcyjnego pomiędzy pacjentami po allo-HCT vs auto-HCT ($p=ns$).

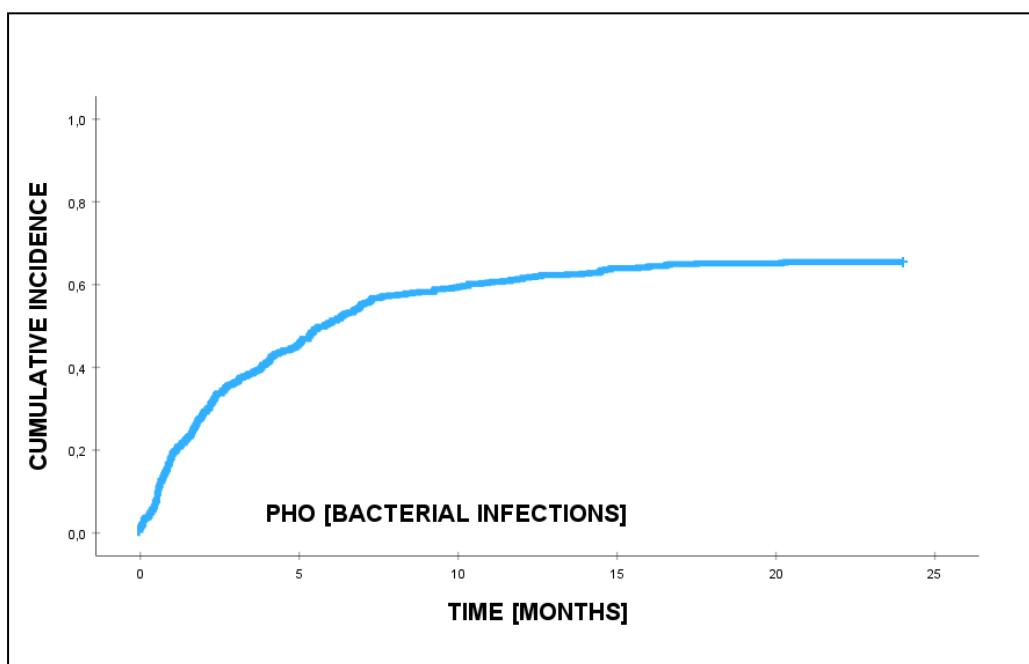
Tabela 5. Mediana czasu od rozpoznania choroby nowotworowej lub przeszczepienia do wystąpienia powikłania infekcyjnego.

Rodzaj zakażenia	PHO (miesiące)	HCT (miesiące)	p
Bakteryjne	4,4	0,7	$p<0,001$
Grzybicze	3,6	1,1	$p<0,001$
Wirusowe	4,9	2,0	$p<0,001$

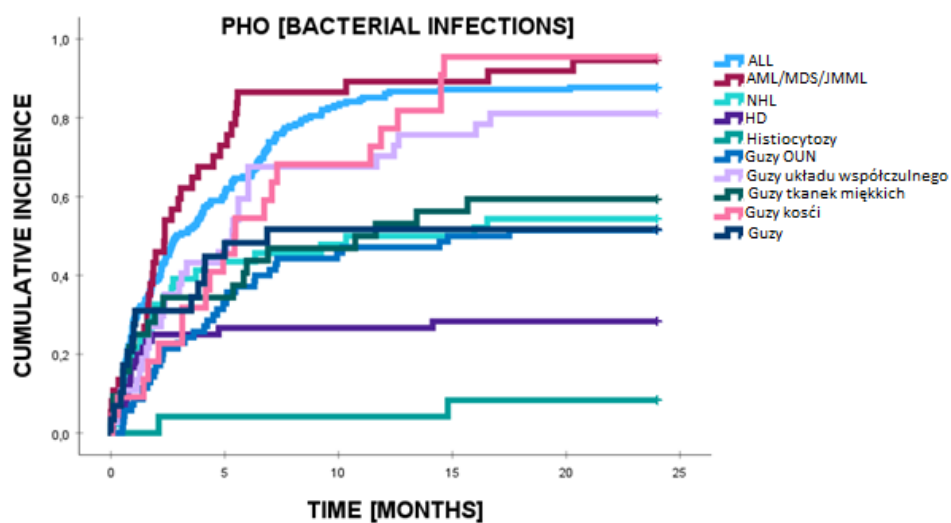
5.2. Zakażenia bakteryjne

5.2.1. Zakażenia bakteryjne w grupie PHO

Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych wyniosła 65,5% (95%CI=61,7-69,2), jednak była zróżnicowana w zależności od rozpoznania choroby nowotworowej i wynosiła: 87,7% (95%CI=83,1-92,3) w ALL, 94,6% (95%CI=87,3-101,9) w AML, 54,3% (95%CI=40,0-68,7) w NHL, 28,3% (95%CI=16,9-39,7) w HD i 58,3% (95%CI=52,2-64,3) w guzach litych. Największą częstość zakażeń bakteryjnych odnotowano w grupie pacjentów z guzami kości i wynosiła 95,5%, drugą co do częstości była grupa pacjentów z AML/MDS/JMML i wynosiła 94,6%. Najniższą częstość odnotowano w grupie pacjentów z histiocytozami (14,3%). Dane przedstawiono na rycinach 4 i 5.



Rycina 4. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych w grupie PHO.

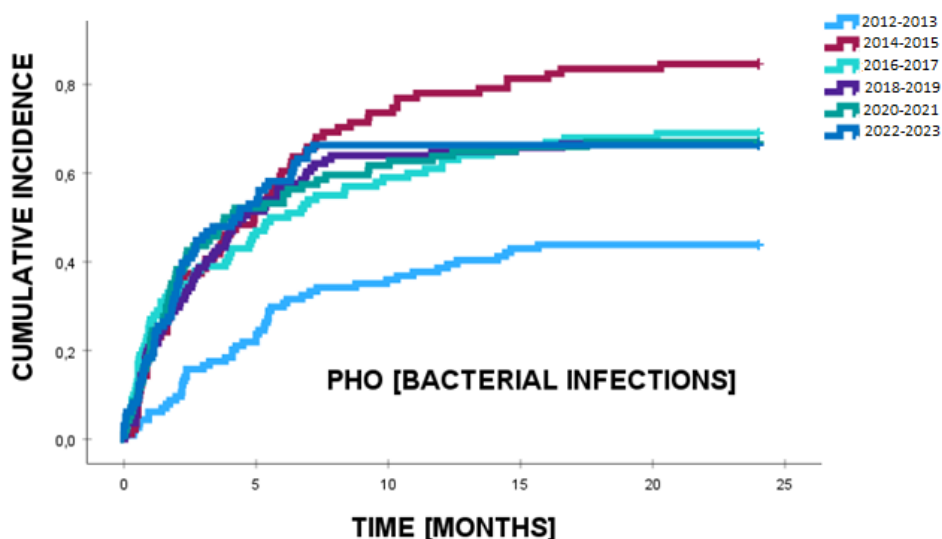


Choroba podstawowa	Liczba pacjentów z zakażeniem bakteryjnym	Dystrybucja pacjentów z powikłaniami infekcyjnymi (%)	Liczba pacjentów	Częstość zakażeń bakteryjnych wśród pacjentów (%)
ALL	171	43,0	195	87,7
AML/MDS/JMML	35	8,8	37	94,6
NHL	25	6,3	46	54,3
HD	17	4,3	60	28,3
Histiocytozy	2	0,5	14	14,3
Guzy lite	148	37,2	254	58,3
Guzy OUN	36	9,0	70	51,4
Guzy układu współczulnego	30	7,5	37	81,1
Guzy tkanek miękkich	19	4,8	32	59,4
Guzy kości	21	5,3	22	95,5
Guzy nerek	15	3,8	29	51,7
Inne	27	6,8	66	40,9
Razem	398	100,0	608	65,5

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML/MDS/JMML – ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny/młodzięcza białaczka mielomonocytoza, NHL – Chłoniaki nieziarnicze, HD – chłoniak Hodgkina, Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego

Rycina 5. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w zależności od choroby podstawowej w grupie PHO (różnice istotne statystycznie; $p < 0,001$).

Znamiennie największa częstość zakażeń bakteryjnych była obserwowana w latach 2014-2015 i wynosiła 84,6%, a najmniejsza w latach 2012-2013 i wynosiła 43,0%. W latach 2016-2017, 2018-2019, 2020-2021 i 2022-2023 była na podobnym poziomie i wynosił 65,5-69,0% (rycina 6).



Okres	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z zakażeniem bakteryjnym	Częstość zakażeń bakteryjnych wśród pacjentów w okresach czasu (%)
2012-2013	114	50	43,9
2014-2015	91	77	84,6
2016-2017	100	69	69,0
2018-2019	111	74	66,7
2020-2021	94	63	67,0
2022-2023	98	65	66,3
Razem	608	398	65,5

Rycina 6. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w grupie PHO w poszczególnych okresach czasu (różnice istotne statystycznie; $p < 0,001$).

Uwzględniając lokalizację procesu infekcyjnego, zakażenia najczęściej występowały pod postacią UTI - 37,0% (95%CI=34,2-39,7), w drugiej kolejności BSI (28,5%; 95%CI=26,0-31,1) a w trzeciej jako GI (21%; 95%CI=18,6-23,3). Ogólnie 13,2% (95%CI=11,3-15,1) wszystkich zakażeń stanowiły zakażenia przewodu pokarmowego o etiologii *Clostridioides difficile*. Dane przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Manifestacja kliniczna zakażeń bakteryjnych w grupie PHO.

Manifestacja kliniczna	Liczba zakażeń (n=1198)	Odsetek zakażeń (%)	95%CI
GI	251	21,0	18,6-23,3
GI-GE	93	7,8	6,2-9,3
GI-CDI	158	13,2	11,3-15,1
BSI	342	28,5	26,0-31,1
UTI	443	37,0	34,2-39,7
SSST	149	12,4	10,6-14,3
LRI	3	0,3	0,0-0,5
EENT-SINU	1	0,1	0,0-0,2
PN	2	0,2	0,0-0,4
GI-IAB	4	0,3	0,0-0,7
CNS-MEN	3	0,3	0,0-0,5

GI – zakażenie przewodu pokarmowego, GI-GE - nieżyt żołądkowo-jelitowy, z wyłączeniem zakażeń *Clostridioides difficile*, GI-CDI - zakażenie przewodu pokarmowego o etiologii *Clostridioides difficile*, BSI – zakażenie krwi, UTI – zakażenie układu moczowego, SSST – zakażenie skóry i tkanek miękkich, LRI - zakażenie dolnych dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc, EENT-SINU - zapalenie oczu, uszu, nosa, gardła, jamy ustnej, zatok, PN – zapalenie płuc, GI-IAB – zakażenie wewnątrzbrzuszne, CNS-MEN – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, 95%CI – 95% przedział ufności

Zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi stanowiły 51,8% (95%CI=48,9-54,6) wszystkich zakażeń, a bakteriami Gram-dodatnimi 48,2% (95%CI=45,4-51,1). Z uwagi na dużą liczbę wyizolowanych gatunków bakterii, mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia pogrupowano w rodzaje. Najczęściej odnotowano zakażenia o etiologii *Escherichia spp.*, *Staphylococcus spp.* i *Clostridioides spp.* co stanowiło odpowiednio 19,5% (95%CI=17,3-21,8), 16,9% (95%CI=14,8-19,1) i 13,2% (95%CI=11,3-15,1) wszystkich zakażeń (tabela 7).

Tabela 7. Rodzaje wyizolowanych bakterii w grupie PHO.

Grupa	Rodzaj	Liczba zakażeń (n=1198)	Odsetek zakażeń danym rodzajem (%)	95%CI
G(-)	<i>Acinetobacter spp.</i>	13	1,1	0,5-1,7
	<i>Campylobacter spp.</i>	5	0,4	0,1-0,8
	<i>Citrobacter spp.</i>	21	1,8	1,0-2,5
	<i>Enterobacter spp.</i>	56	4,7	3,5-5,9
	<i>Escherichia spp.</i>	234	19,5	17,3-21,8
	<i>Haemophilus spp.</i>	1	0,1	0,0-0,2
	<i>Klebsiella spp.</i>	99	8,3	6,7-9,8
	<i>Moraxella spp.</i>	1	0,1	0,0-0,2
	<i>Morganella spp.</i>	6	0,5	0,1-0,9
	<i>Proteus spp.</i>	34	2,8	1,9-3,8
	<i>Pseudomonas spp.</i>	104	8,7	7,1-10,3
	<i>Raoultella spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Stenotrophomonas spp.</i>	26	2,2	1,3-3,0
	<i>Achromobacter spp.</i>	3	0,3	0,0-0,5
	<i>Leclercia spp.</i>	1	0,1	0,0-0,2
	<i>Aeromonas spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Burkholderia spp.</i>	1	0,1	0,0-0,2
	<i>Pantoea spp.</i>	6	0,5	0,1-0,9
	<i>Serratia spp.</i>	5	0,4	0,1-0,8
	<i>Bacillus spp.</i>	7	0,6	0,2-1,0
G(+)	<i>Brevibacterium spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Clostridioides spp.</i>	158	13,2	11,3-15,1
	<i>Clostridium spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Corynebacterium spp.</i>	5	0,4	0,1-0,8
	<i>Enterococcus spp.</i>	150	12,5	10,6-14,4
	<i>Gordonia spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Lactacaseibacillus spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Microbacterium spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Rhodococcus spp.</i>	2	0,2	0,0-0,4
	<i>Rothia spp.</i>	3	0,3	0,0-0,5
	<i>Staphylococcus spp.</i>	203	16,9	14,8-19,1
	<i>Streptococcus spp.</i>	39	3,3	2,3-4,3
	<i>Weisella spp.</i>	1	0,1	0,0-0,2

G(-) – bakterie Gram ujemne, G(+) – bakterie Gram dodatnie, 95%CI – 95% przedział ufności

Najczęściej izolowanymi bakteriami Gram-ujemnymi były: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Klebsiella pneumoniae* jako UTI i stanowiły odpowiednio 37,7% (95%CI=33,9-41,6), 16,1% (95%CI=13,2-19,0) i 10,5% (95%CI=8,1-12,9) wszystkich zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi (tabela 8).

Tabela 8. Najczęstsze Gram-ujemne izolaty bakteryjne w grupie PHO.

Patogen	Liczba zakażeń bakteriami G(-) (n=620)	Odsetek zakażeń (%)	95%CI
<i>Escherichia coli</i>	234	37,7	33,9-41,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	16,1	13,2-19,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	65	10,5	8,1-12,9

G(-) – bakterie Gram-ujemne, 95%CI – 95% przedział ufności

Najczęściej izolowanymi bakteriami Gram-dodatnimi były: *Clostridioides difficile* będące czynnikiem etiologicznym zakażeń przewodu pokarmowego i odpowiadały za 27,3% (95%CI=23,7-31,0) wszystkich zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi. Kolejne co do częstości izolowano *Staphylococcus epidermidis* (14,5%; 95%CI=11,7-17,4) jako czynnik etiologiczny BSI oraz *Enterococcus faecalis* (12,5%; 95%CI=9,8-15,1) jako czynnik etiologiczny UTI (tabela 9).

Tabela 9. Najczęstsze Gram-dodatnie izolaty bakteryjne w grupie PHO.

Patogen	Liczba zakażeń bakteriami G(+) (n=578)	Odsetek zakażeń (%)	95%CI
<i>Clostridioides difficile</i>	158	27,3	23,7-31,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	84	14,5	11,7-17,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	72	12,5	9,8-15,1

95%CI – 95% przedział ufności

Bakterie MDR stwierdzono w przypadku 31,9% (95%CI=29,2-34,5) wszystkich wyizolowanych szczepów bakteryjnych (19,2% Gram-ujemne i 12,7% Gram-dodatnie). Spośród najczęściej izolowanych rodzajów bakterii Gram-ujemnych: *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.* oraz *Klebsiella spp.* bakterie wielolekooporne stanowiły odpowiednio 47,4% (95%CI=41,0-53,8), 25,0% (95%CI=16,7-33,3) oraz 42,4% (95%CI=32,7-52,2) a wśród bakterii Gram-dodatnich: *Staphylococcus spp.*, *Clostridioides spp.* oraz *Enterococcus spp.* odpowiednio 45,8% (95%CI=39,0-52,7), 0,6% (95%CI=0,0-1,9) oraz 32% (95%CI=24,5-39,5) (tabela 10).

Tabela 10. Odsetek bakterii MDR w grupie PHO z uwzględnieniem rodzajów bakterii.

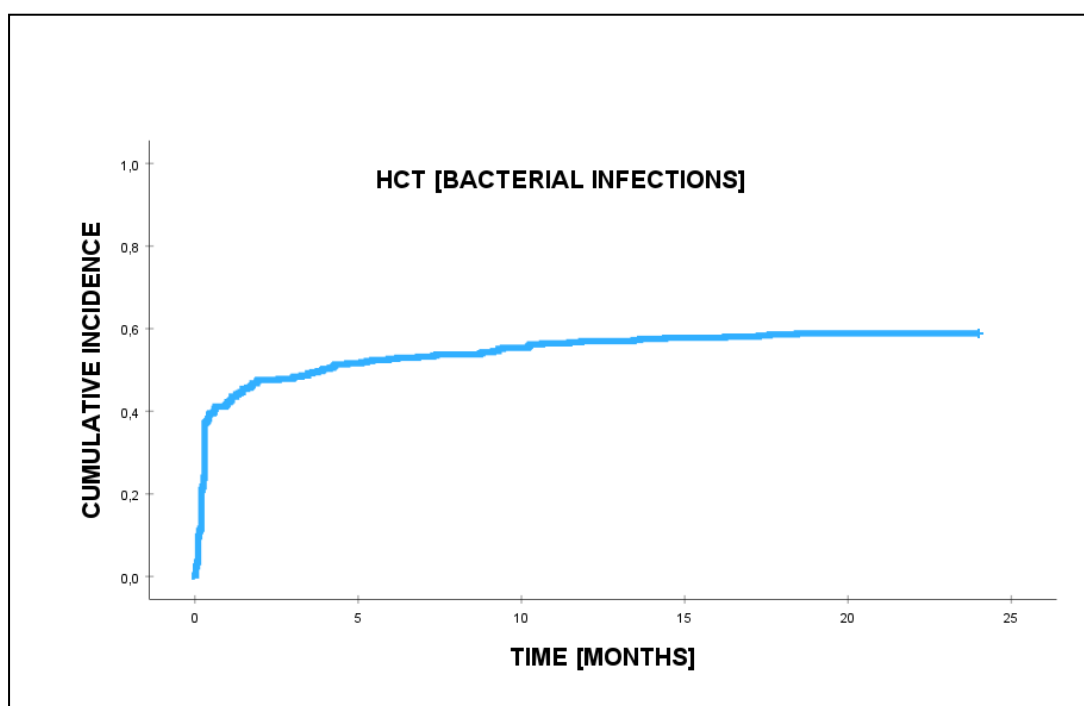
Grupa	Rodzaj	Liczba zakażeń bakteriami MDR (+)	Liczba zakażeń bakteriami MDR(-)	Pozostałe*	Liczba zakażeń	Odsetek zakażeń bakteriami MDR (+) (%)	95%CI
G(-)	<i>Acinetobacter spp.</i>	3	10	0	13	23,1	0,2-46,0
	<i>Campylobacter spp.</i>	0	0	5	5	0	---
	<i>Citrobacter spp.</i>	5	16	0	21	23,8	5,6-42,0
	<i>Enterobacter spp.</i>	18	38	0	56	32,1	19,9-44,4
	<i>Escherichia spp.</i>	111	123	0	234	47,4	41,0-53,8
	<i>Haemophilus spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Klebsiella spp.</i>	42	57	0	99	42,4	32,7-52,2
	<i>Moraxella spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Morganella spp.</i>	3	3	0	6	50	10,0-90,0
	<i>Proteus spp.</i>	15	19	0	34	44,1	27,4-60,8
	<i>Pseudomonas spp.</i>	26	78	0	104	25,0	16,7-33,3
	<i>Raoultella spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Stenotrophomonas spp.</i>	2	24	0	26	7,7	0,0-17,9
	<i>Achromobacter spp.</i>	2	1	0	3	66,7	13,3-120,0
	<i>Leclercia spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Aeromonas spp.</i>	0	1	1	2	0	---
	<i>Burkholderia spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Pantoea spp.</i>	2	4	0	6	33,3	0,0-71,1
	<i>Serratia spp.</i>	1	4	0	5	20,0	0,0-55,1
	Łącznie	230	384	6	620	19,2	17,0-21,4
G(+)	<i>Bacillus spp.</i>	1	6	0	7	14,3	0,0-40,2
	<i>Brevibacterium spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Clostridioides spp.</i>	1	52	105	158	0,6	0,0-1,9
	<i>Clostridium spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Corynebacterium spp.</i>	1	4	0	5	20,0	0,0-55,1
	<i>Enterococcus spp.</i>	48	101	1	150	32,0	24,5-39,5
	<i>Gordonia spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Lactacaseibacillus spp.</i>	2	0	0	2	100	100
	<i>Microbacterium spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Rhodococcus spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Rothia spp.</i>	1	2	0	3	33,3	0,0-86,7
	<i>Staphylococcus spp.</i>	93	108	2	203	45,8	39,0-52,7
	<i>Streptococcus spp.</i>	5	34	0	39	12,8	2,3-23,3
	<i>Weissella spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	Łącznie	152	318	108	578	12,7	10,8-14,6
Razem		382	384	114	1198	31,9	29,2-34,5

* w toku diagnostyki nie oznaczono antybiogramu, G(-) – bakterie Gram ujemne, G(+) – bakterie Gram dodatnie, MDR (+) – bakterie wielolekooporne, MDR (-) – bakterie nie wykazujące wielolekooporności

Spośród najczęściej występujących bakterii Gram-ujemnych szczepy MDR występowały w przypadku 47,4% (95%CI=41,0-53,8) izolatów *Escherichia coli*, 25% (95%CI=16,5-33,5) izolatów *Pseudomonas aeruginosa* oraz 56,9% (95%CI=44,9-69,0) izolatów *Klebsiella pneumoniae*, natomiast spośród bakterii Gram-dodatnich w przypadku 0,6% (95%CI=0,0-1,9) izolatów *Clostridioides difficile*, 44,0% (95%CI=33,4-54,7) izolatów *Staphylococcus epidermidis* oraz 8,3% (95%CI=1,9-14,7) szczepów *Enterococcus faecalis*.

5.2.2. Zakażenia bakteryjne w grupie HCT

Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych wyniosła 59,2% (95%CI=54,2-64,2) jednak była zróżnicowana w zależności od rozpoznania choroby podstawowej i wynosiła: 61,3% (95%CI=52,6-70,1) w ALL, 70,7% (95%CI=60,4-81,0) w AML/MDS/JMML, 81,8% (95%CI=59,0-104,6) w NHL, 41,7% (95% CI=13,8-69,6) w HD, 73,1% (95%CI=56,0-90,1) w PID oraz 52,0% (95% CI=38,2-65,8) w BMF. Największą częstość zakażeń bakteryjnych odnotowano w grupie pacjentów z NHL (81,8%) oraz PID (73,1%). Najmniejsza częstość występowała w grupie pacjentów z guzami kości i wynosiła 27,8%. Dane przedstawiono na rycinie 7 i w tabeli 11.



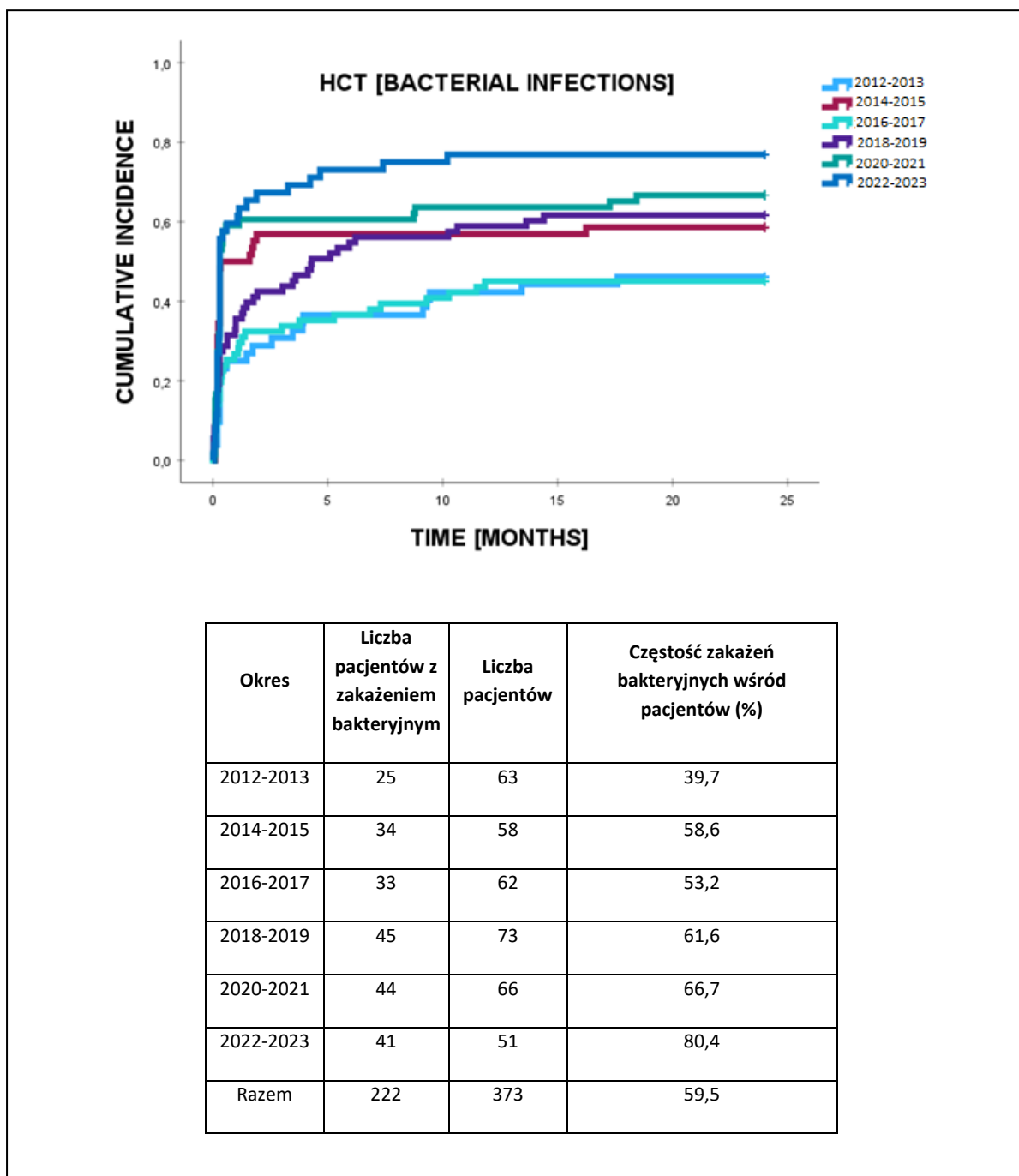
Rycina 7. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych w grupie HCT.

Tabela 11. Częstość zakażeń bakteryjnych w grupie HCT w zależności od choroby podstawowej.

Choroba podstawowa	Liczba pacjentów z zakażeniem bakteryjnym	Liczba pacjentów	Częstość zakażeń bakteryjnych wśród pacjentów (%)
ALL	73	119	61,3
AML/MDS/JMML	53	75	70,7
NHL	9	11	81,8
HD	5	12	41,7
Guzy OUN	3	8	37,5
Guzy układu współczulnego	24	48	50,0
Guzy kości	5	18	27,8
PID	19	26	73,1
BMF	26	50	52,0
Inne	5	8	62,5
Razem	222	375	59,2

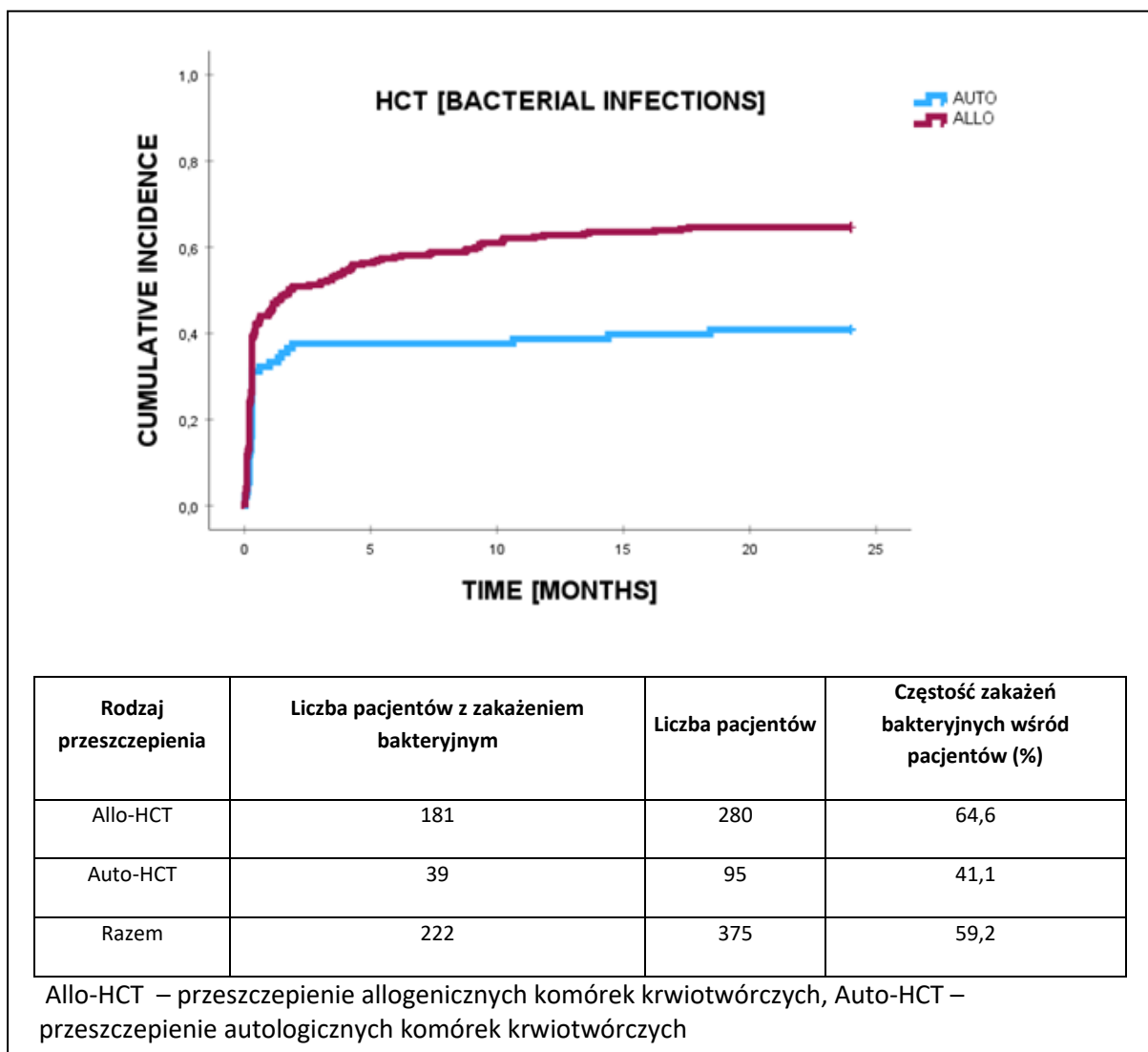
ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML/MDS/JMML – ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny/młodzięcza białaczka mielomonocytoza, NHL – chłoniaki nieziarnicze, HD – chłoniak Hodgkina, Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego, PID – pierwotny niedobór odporności, BMF – niewydolność szpiku kostnego

Znamiennie największa częstość zakażeń bakteryjnych była obserwowana w latach 2022-2023 oraz w latach 2020-2021 i wynosiła odpowiednio 80,4% i 66,7%. Najmniejsza częstość obserwowana była w latach 2012-2013 i wynosiła 39,7%. W latach 2014-2015, 2016-2017 i 2018-2019 była na podobnym poziomie i wynosiła 53,2-61,2% (rycina 8).



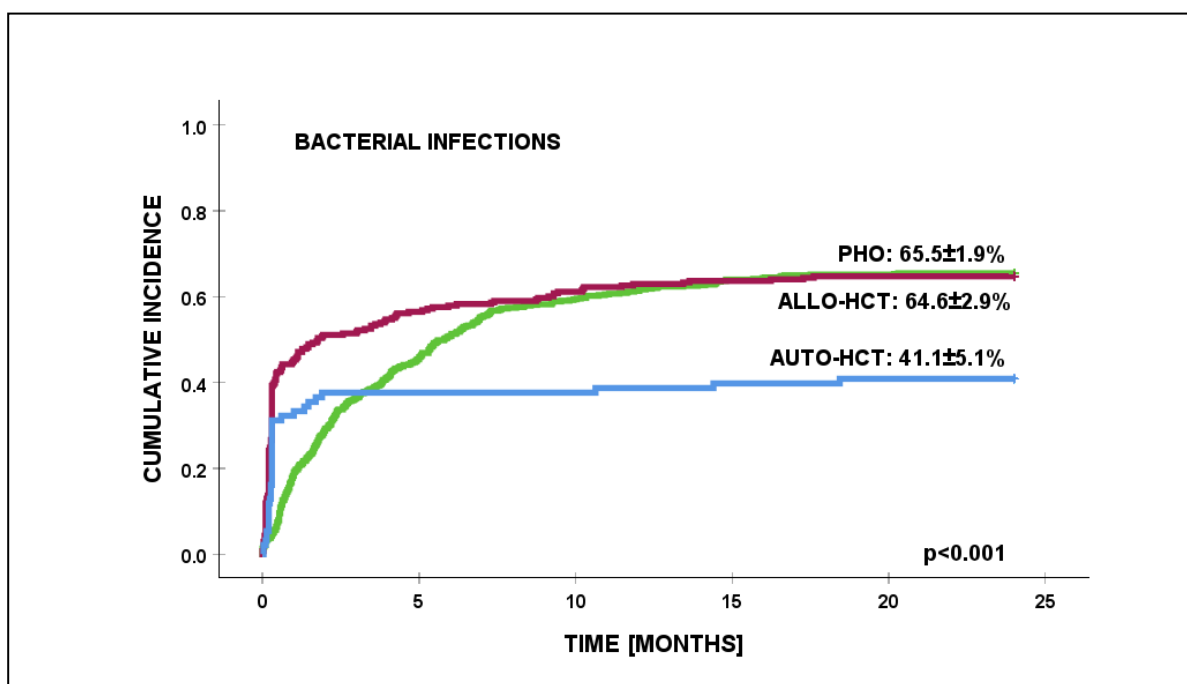
Rycina 8. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w poszczególnych przedziałach czasu w grupie HCT (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych była istotnie wyższa wśród pacjentów poddawanych allo-HCT w porównaniu z pacjentami poddawanymi auto-HCT i wynosiła odpowiednio 64,6% (95%CI=59,0-70,2) i 41,1% (95%CI=31,2-50,9). Dane przedstawiono na rycinie 9.



Rycina 9. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w zależności od rodzaju przeszczepienia w grupie HCT (różnica znamionna statystycznie; $p < 0,001$).

Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych była porównywalna w grupie PHO (65,5%) oraz poddawanych allo-HCT (64,6%), natomiast wśród pacjentów poddawanych auto-HCT była istotnie niższa (41,1%) co przedstawiono na rycinie 10.



Rycina 10. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w grupie PHO, allo-HCT i auto-HCT (różnica znamionna statystycznie; $p < 0,001$).

Uwzględniając lokalizację procesu infekcyjnego najczęściej zakażeń rozpoznano jako UTI co stanowiło 36,4% (95%CI=32,1-40,7), w drugiej kolejności jako BSI (26,8%; 95%CI=22,9-30,8), w trzeciej jako GI (22,7%; 95%CI=18,9-26,4). Zakażenia przewodu pokarmowego o etiologii *Clostridioides difficile* stanowiły 12,1% (95%CI=9,1-15,0) wszystkich zakażeń. Dane przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Manifestacja kliniczna zakażeń bakteryjnych w grupie HCT.

Manifestacja kliniczna	Liczba zakażeń (n=481)	Odsetek zakażeń (%)	95%CI
GI	110	22,9	19,1-26,6
GI-GE	59	12,3	9,3-15,2
GI-CDI	51	10,6	7,9-13,4
BSI	129	26,8	22,9-30,8
UTI	176	36,6	32,3-40,9
SSST	52	10,8	8,0-13,6
LRI	2	0,4	0,0-1,0
EENT-SINU	7	1,5	0,4-2,5
PN	5	1,0	0,1-1,9

GI – zakażenie przewodu pokarmowego, GI-GE - nieżyt żołądkowo-jelitowy, z wyłączeniem zakażeń *Clostridioides difficile*, GI-CDI - zakażenie przewodu pokarmowego o etiologii *Clostridioides difficile*, BSI – zakażenie krwi, UTI – zakażenie układu moczowego, SSST – zakażenie skóry i tkanek miękkich, LRI - zakażenie dolnych dróg oddechowych inne niż zapalenie płuc, EENT-SINU - zapalenie oczu, uszu, nosa, gardła, jamy ustnej, zatok, PN – zapalenie płuc, 95%CI – 95% przedział ufności

Zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi stanowiły 55,9% (95%CI=51,5-60,4) wszystkich zakażeń, a bakteriami Gram-dodatnimi 44,1% (95%CI=39,6-48,5). Z uwagi na dużą liczbę wyizolowanych gatunków bakterii, mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia pogrupowano w rodzaje. Najczęściej odnotowano zakażenia o etiologii *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia spp.* oraz *Enterococcus spp.* co stanowiło odpowiednio 17,5% (95%CI=14,1-20,9), 14,6% (95%CI=11,4-17,7) i po 12,5% (95%CI=9,5-15,5) dla obu ostatnich rodzajów wszystkich zakażeń (tabela 13).

Tabela 13. Rodzaje wyizolowanych bakterii w grupie HCT.

Grupa	Rodzaj	Liczba zakażeń (n=481)	Odsetek zakażeń danym rodzajem (%)	95%CI
G(-)	<i>Achromobacter spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Acinetobacter spp.</i>	2	0,4	0,0-1,0
	<i>Alcaligenes spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Campylobacter spp.</i>	3	0,6	0,0-1,3
	<i>Capnocytophaga spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Citrobacter spp.</i>	13	2,7	1,3-4,2
	<i>Enterobacter spp.</i>	34	7,1	4,8-9,4
	<i>Escherichia spp.</i>	60	12,5	9,5-15,5
	<i>Haemophilus spp.</i>	2	0,4	0,0-1,0
	<i>Hafnia spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Klebsiella spp.</i>	70	14,6	11,4-17,7
	<i>Leclercia spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Moraxella spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Morganella spp.</i>	5	1,0	0,1-1,9
	<i>Proteus spp.</i>	8	1,7	0,5-2,8
	<i>Pseudomonas spp.</i>	47	9,8	7,1-12,4
	<i>Raoultella spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Salmonella spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Sphingomonas spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Stenotrophomonas spp.</i>	16	3,3	1,7-4,9
G(+)	<i>Bacillus spp.</i>	2	0,4	0,0-1,0
	<i>Clostridioides spp.</i>	51	10,6	7,9-13,4
	<i>Corynebacterium spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Enterococcus spp.</i>	60	12,5	9,5-15,4
	<i>Lactacaseibacillus spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Cutibacterium spp.</i>	1	0,2	0,0-0,6
	<i>Rothia spp.</i>	2	0,4	0,0-1,0
	<i>Staphylococcus spp.</i>	84	17,5	14,1-20,9
	<i>Streptococcus spp.</i>	10	2,1	0,8-3,4

G(+) – bakterie Gram dodatnie, G(-) – bakterie Gram ujemne, 95%CI – 95% przedział ufności

Najczęściej izolowanymi bakteriami Gram-ujemnymi były: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Pseudomonas aeruginosa* jako czynnik etiologiczny UTI i stanowiły odpowiednio 21,9% (95%CI=17,0-26,9), 17,8% (95%CI=13,3-22,4) i 16,7% (95%CI=12,3-21,2) wszystkich zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi (tabela 14).

Tabela 14. Najczęstsze zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi w grupie HCT.

Patogen	Liczba zakażeń bakteriami G(-) (n=269)	Odsetek zakażeń (%)	95%CI
<i>Escherichia coli</i>	60	22,3	17,3-27,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	16,7	12,3-21,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48	17,8	13,3-22,4

G(-) – bakterie Gram-ujemne, 95%CI – 95% przedział ufności

Najczęściej izolowanymi bakteriami Gram-dodatnimi były: *Clostridioides difficile* (jako czynnik etiologiczny zakażeń przewodu pokarmowego) i odpowiadały za 24,1% (95%CI=18,3-29,8) wszystkich zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi, drugi co do częstości izolowano *Enterococcus faecium* (22,6%; 95%CI=17,0-28,3) jako najczęstszy czynnik etiologiczny UTI oraz *Staphylococcus epidermidis* (14,6%; 95%CI=9,9-19,4) będący najczęstszym czynnikiem etiologicznym BSI (tabela 15).

Tabela 15. Najczęstsze zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi w grupie HCT.

Patogen	Liczba zakażeń bakteriami G(+) (n=212)	Odsetek zakażeń (%)	95%CI
<i>Clostridioides difficile</i>	51	24,1	18,3-29,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31	14,6	9,9-19,4
<i>Enterococcus faecium</i>	48	22,6	17,0-28,3

G(+) – bakterie Gram-dodatnie, 95%CI – 95% przedział ufności

Bakterie MDR stwierdzono w przypadku 42,4% (95%CI=38,0-46,8) wszystkich zakażeń (27,4% Gram-ujemne i 15,0% Gram-dodatnie). Spośród najczęściej izolowanych rodzajów bakterii Gram-ujemnych: *Klebsiella spp.*, *Escherichia spp.* oraz *Pseudomonas spp.* bakterie wielolekooporne stanowiły odpowiednio 62,9% (95%CI=51,5-74,2), 61,7% (95%CI=49,4-74,0)

oraz 29,8% (95%CI=16,7-42,9) a spośród bakterii Gram-dodatnich: *Staphylococcus spp.* i *Enterococcus spp.* szczepy wielolekooporne stanowiły odpowiednio 50% (95%CI=39,3-60,7) i 40% (95%CI=27,6-52,4). Wśród trzeciego co częstości występowania rodzaju bakterii Gram-dodatnich *Clostridioides spp.* nie stwierdzono występowania szczepów wielolekoopornych. Dane przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Odsetek bakterii MDR w grupie HCT z uwzględnieniem rodzajów bakterii.

	Rodzaj	Liczba zakażeń bakteriami MDR (+)	Liczba zakażeń bakteriami MDR (-)	Pozostałe*	Liczba zakażeń	Odsetek zakażeń bakteriami MDR(+) (%)	95%CI
G(-)	<i>Achromobacter spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Acinetobacter spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Alcaligenes spp.</i>	1	0	0	1	100,0	100
	<i>Campylobacter spp.</i>	0	0	3	3	0	---
	<i>Capnocytophaga spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Citrobacter spp.</i>	10	3	0	13	76,9	54,0-99,8
	<i>Enterobacter spp.</i>	14	20	0	34	41,2	24,6-57,7
	<i>Escherichia spp.</i>	37	22	1	60	61,7	49,4-74,0
	<i>Haemophilus spp.</i>	1	1	0	2	50,0	0,0-119,3
	<i>Hafnia spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Klebsiella spp.</i>	44	26	0	70	62,9	51,5-74,2
	<i>Leclercia spp.</i>	1	0	0	1	100,0	100
	<i>Moraxella spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Morganella spp.</i>	3	2	0	5	60,0	17,1-102,9
	<i>Proteus spp.</i>	5	3	0	8	62,5	29,0-96,0
	<i>Pseudomonas spp.</i>	14	32	1	47	29,8	16,7-42,9
	<i>Raoultella spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Salmonella spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Sphingomonas spp.</i>	1	0	0	1	100,0	100
	<i>Stenotrophomonas spp.</i>	1	15	0	16	6,3	0,0-18,1
	łącznie	132	132	5	269	27,4	23,5-31,4
G(+)	<i>Bacillus spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Clostridioides spp.</i>	0	8	43	51	0	---
	<i>Corynebacterium spp.</i>	1	0	0	1	100,0	100
	<i>Enterococcus spp.</i>	24	36	0	60	40,0	27,6-52,4
	<i>Lactacaseibacillus spp.</i>	1	0	0	1	100,0	100
	<i>Cutibacterium spp.</i>	0	1	0	1	0	---
	<i>Rothia spp.</i>	0	2	0	2	0	---
	<i>Staphylococcus spp.</i>	42	41	1	84	50,0	39,3-60,7
	<i>Streptococcus spp.</i>	4	6	0	10	40,0	9,6-70,4
	łącznie	72	96	44	212	15,0	11,8-18,2
	Razem	204	228	49	481	42,4	38,0-46,8

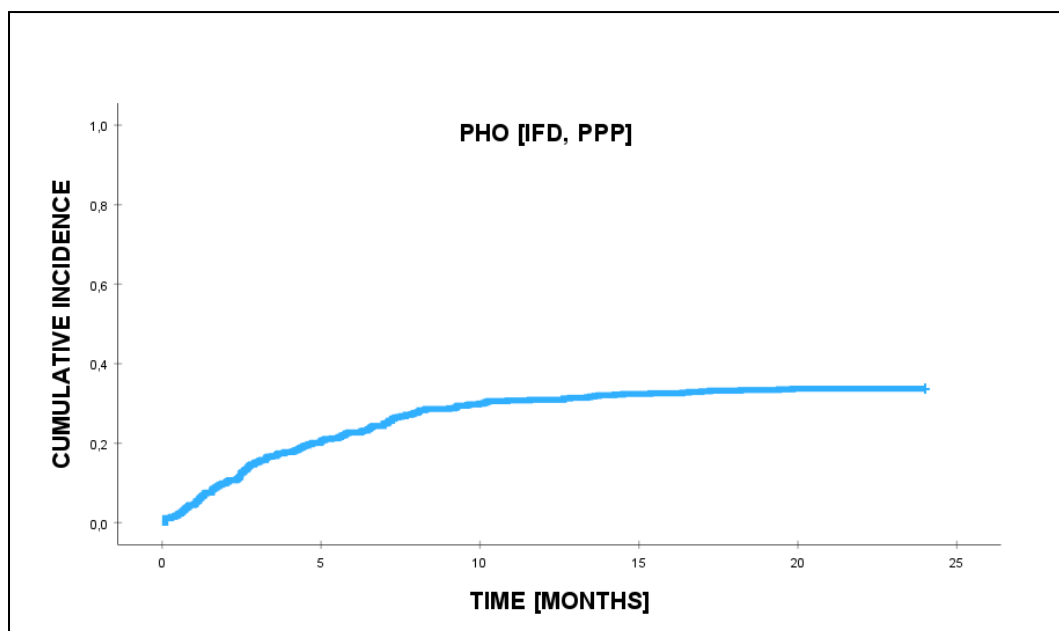
* w toku diagnostyki nie oznaczono antybiogramu, G(-) – bakterie Gram ujemne, G(+) – bakterie Gram dodatnie, MDR(+) – bakterie wielolekooporne, MDR(-) – bakterie nie wykazujące wielolekooporności

Wśród najczęściej izolowanych bakterii Gram-ujemnych bakterie MDR stanowiły 61,7% (95%CI=49,4-74,0) izolatów *Escherichia coli*, 62,5% (95%CI=48,8-76,2) izolatów *Klebsiella pneumoniae* i 26,7% (95%CI=13,7-39,6) izolatów *Pseudomonas aeruginosa*. Analizując najczęstsze bakterie Gram-dodatnie nie obserwowano szczepów wielolekooprnych wśród izolatów *Clstridioides difficile*, zaś wśród izolatów *Eterococcus faecium* oraz *Staphylococcus epidermidis* bakterie MDR(+) stanowiły odpowiednio 50,0% (95%CI=35,9-64,1) oraz 45,2% (95%CI=27,6-62,7) zakażeń danym patogenem.

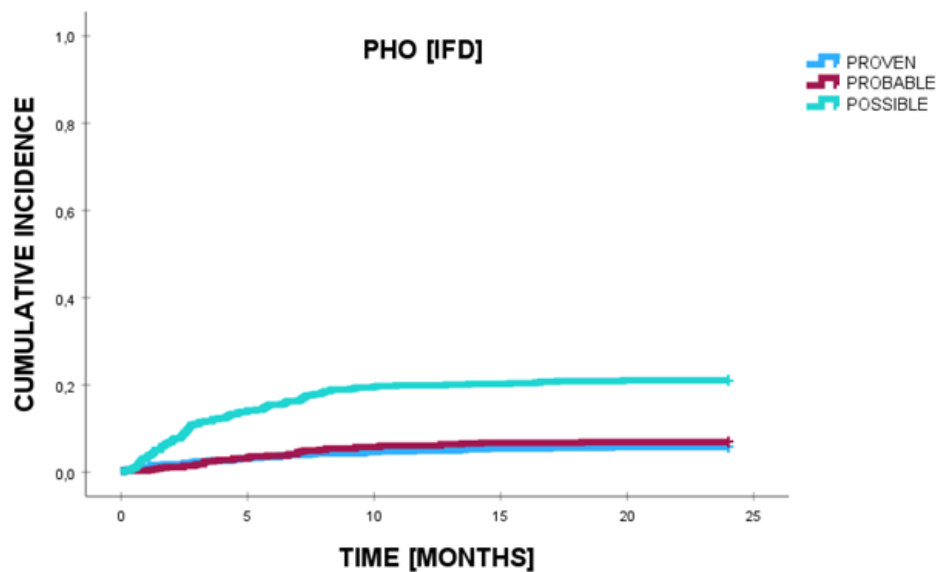
5.3. Zakażenia grzybicze

5.3.1. Zakażenia grzybicze w grupie PHO

Częstość kumulacyjna IFD u pacjentów z grupy PHO wyniosła 33,7% (95%CI=30,0-37,5), w tym rozpoznanie pewne IFD postawiono u 5,8% (95%CI=3,9-7,6), prawdopodobne u 6,9% (95%CI=4,9-8,9), możliwe u 21,1% (95%CI=17,8-24,3) przypadków. Dane przedstawiono na rycinach 11 i 12.



Rycina 11. Częstość kumulacyjna wszystkich zakażeń grzybiczych w grupie PHO.

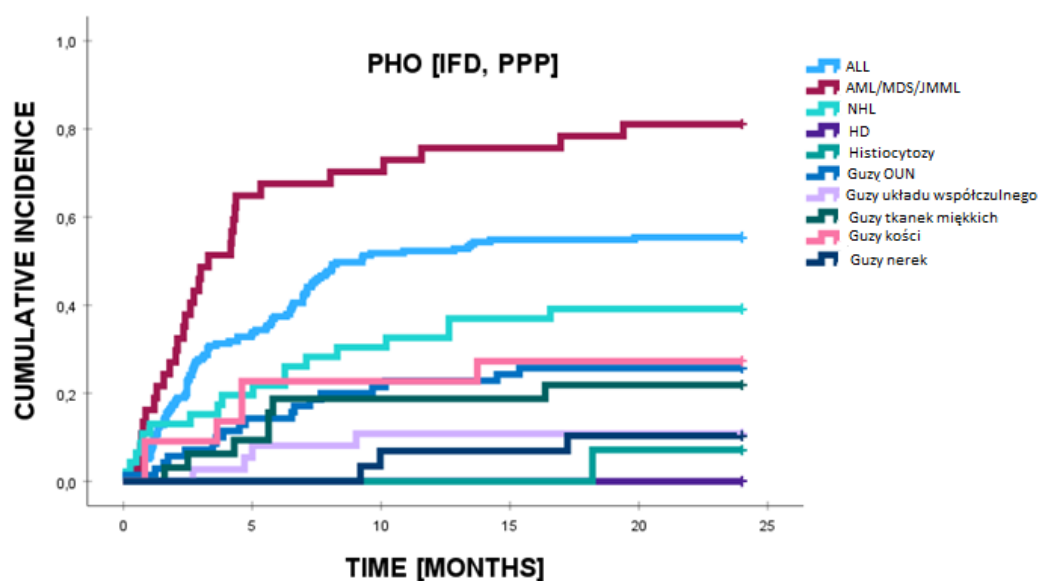


Poziom rozpoznania grzybiczy	Liczba pacjentów (n=608)	Odsetek pacjentów z IFD (%)
Pewne	35	5,8
Prawdopodobne	42	6,9
Możliwe	128	21,1
Razem	205	33,7

IFD – inwazyjna choroba grzybicza

Rycina 12. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od poziomu rozpoznania w grupie PHO (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Największą częstość zakażeń grzybiczych (ang. *proven*, *probable*, *possible*, PPP) odnotowano w grupie pacjentów z AML/MDS/JMML i wynosiła ona 81,1% (95%CI=68,5-93,7), drugą co do częstości była grupa pacjentów z ALL i wynosiła 55,4% (95%CI=48,4-62,4). Wśród pacjentów z chorobą Hodgkina nie zaobserwowano zakażeń grzybiczych (rycina 13).

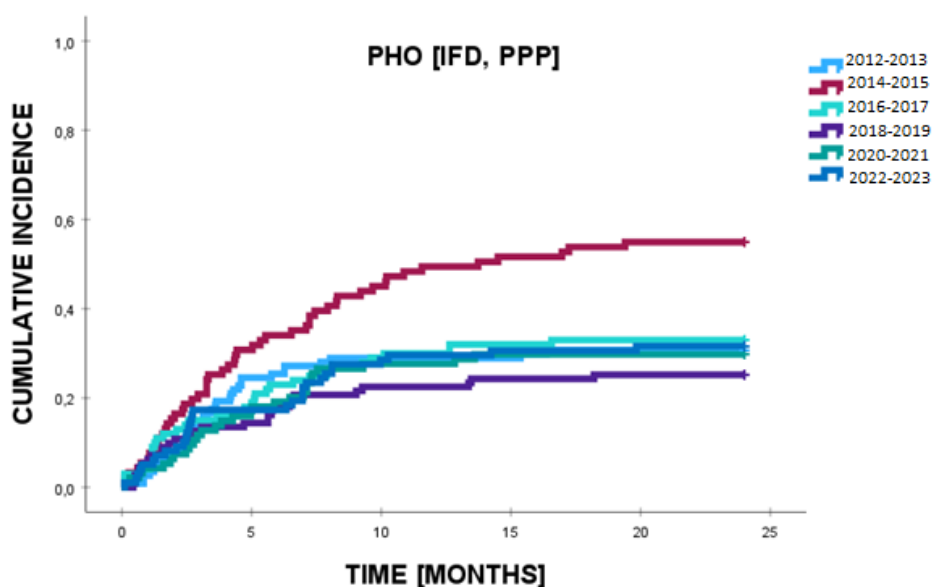


Choroba podstawowa	Liczba pacjentów z zakażeniem grzybiczym	Liczba pacjentów	Częstość IFD (PPP) wśród pacjentów (%)
ALL	108	195	55,4
AML/MDS/JMML	30	37	81,1
NHL	18	46	39,1
HD	0	60	0,0
Histiocytozy	1	14	7,1
Guzy lite	48	254	18,9
Guzy OUN	18	70	25,7
Guzy układu współczulnego	4	37	10,8
Guzy tkanek miękkich	7	32	21,9
Guzy kości	6	22	27,3
Guzy nerek	3	29	10,3
Inne	10	66	15,2
Razem	205	608	33,7

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML/MDS/JMML – ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny/młodzięcza białaczka mielomonocytoza, NHL – chłoniaki nieziarnicze, HD – chłoniak Hodgkina, Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego, IFD – inwazyjna choroba grzybicza, PPP – grzybica pewna, prawdopodobna, możliwa

Rycina 13. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od choroby podstawowej w grupie PHO (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

W okresach dwuletnich najwięcej zakażeń grzybiczych (PPP) odnotowano w latach 2014-2015 (54,9%), najmniej w latach 2018-2019 (25,2%). W latach 2012-2013, 2016-2017, 2020-2021 oraz 2022-2023 częstość była porównywalna i wynosiła 29,8%-33,0% (rycina 14).

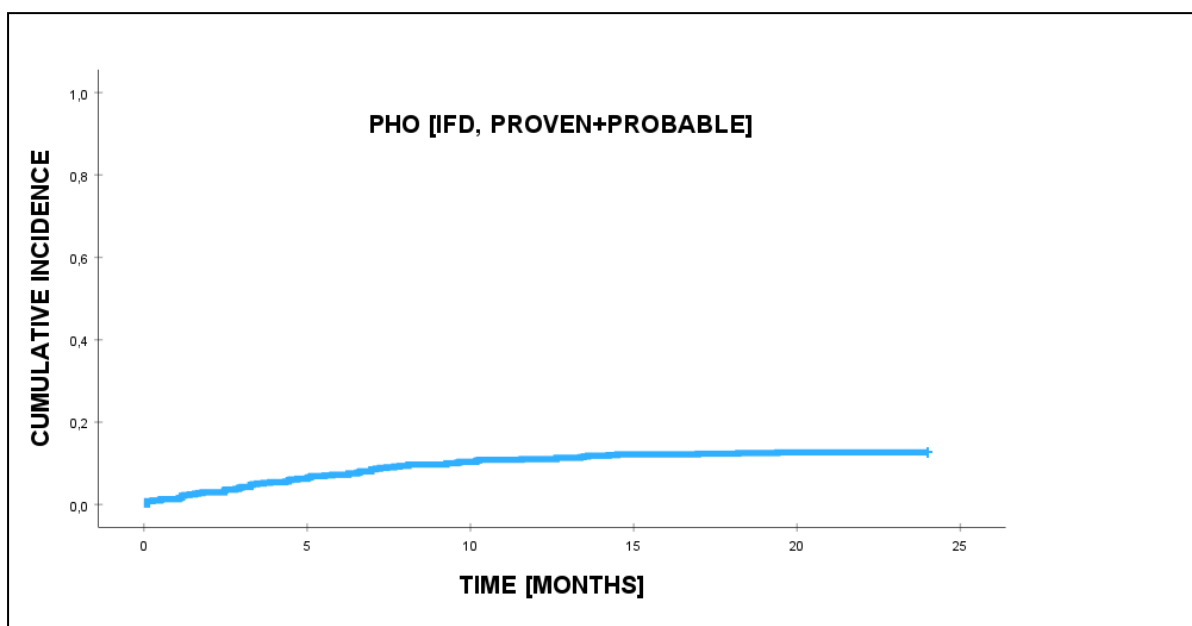


Okres	Liczba pacjentów z zakażeniem grzybiczym	Liczba pacjentów	Częstość IFD (PPP) wśród pacjentów (%)
2012-2013	35	114	30,7
2014-2015	50	91	54,9
2016-2017	33	100	33,0
2018-2019	28	111	25,2
2020-2021	28	94	29,8
2022-2023	31	98	31,6
Razem	205	608	33,7

IFD – inwazyjna choroba grzybicza, PPP – grzybica pewna, prawdopodobna, możliwa

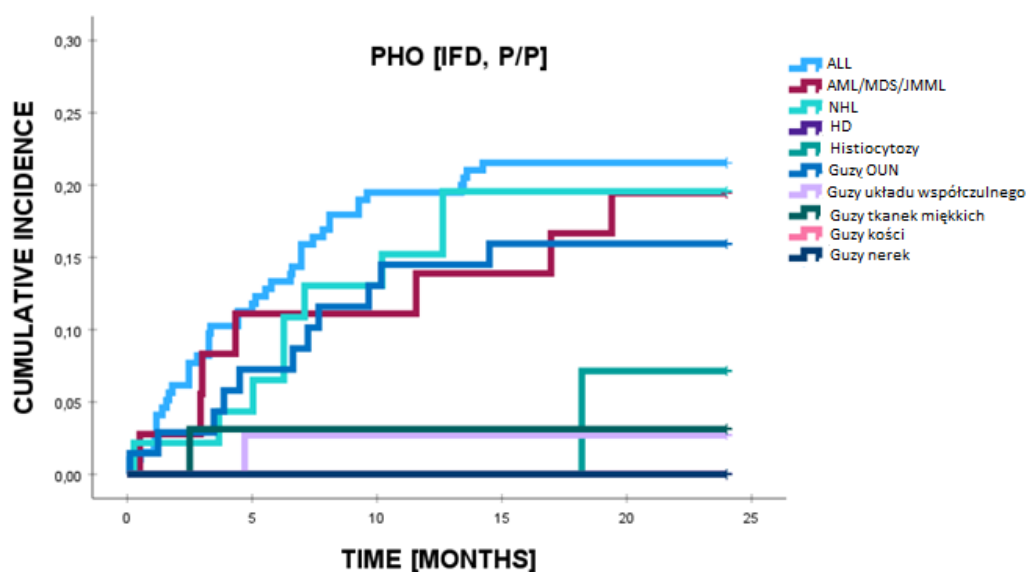
Rycina 14. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie PHO w okresach dwuletnich (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych na poziomie pewnym i prawdopodobnym (ang. *proven, probable*, PP) wynosiła 12,7% (rycina 15).



Rycina 15. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie PHO.

Zakażenia grzybicze pewne i prawdopodobne najczęściej występowały wśród pacjentów z ALL oraz NHL i wynosiły odpowiednio 21,5% (95%CI=15,8-27,3) oraz 19,6% (95%CI=8,1-31,0). Wśród pacjentów z guzami kości, guzami nerek oraz chorobą Hodgkina nie odnotowano przypadków grzybicy pewnej lub prawdopodobnej (rycina 16).

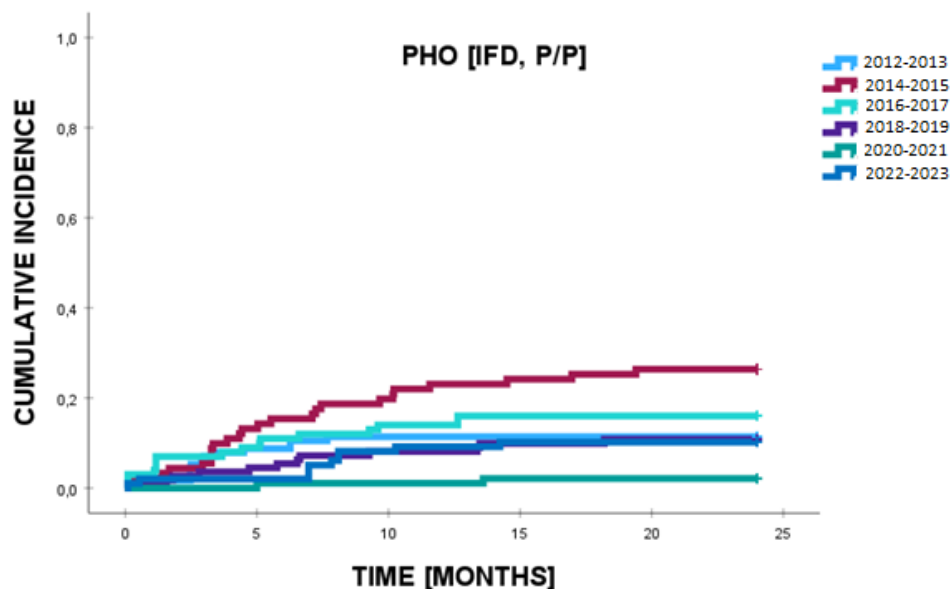


Choroba podstawowa	Liczba pacjentów z zakażeniem grzybiczym	Liczba pacjentów	Częstość IFD (PP) wśród pacjentów (%)
ALL	42	195	21,5
AML/MDS/JMML	7	37	18,9
NHL	9	46	19,6
HD	0	60	0,0
Histiocytozy	1	14	7,1
Guzy lite	18	254	7,1
Guzy OUN	11	70	15,7
Guzy układu współczulnego	1	37	2,7
Guzy tkanek miękkich	1	32	3,1
Guzy kości	0	22	0,0
Guzy nerek	0	29	0,0
Inne	5	66	7,6
Razem	77	608	12,7

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML/MDS/JMML – ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny/młodzięcza białaczka mielomonocytowa, NHL – chłoniaki nieziarnicze, HD – chłoniak Hodgkina, Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego, IFD – inwazyjna choroba grzybicza, PP – grzybica pewna, prawdopodobna

Rycina 16. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie PHO w zależności od choroby podstawowej (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Analizując okresy dwuletnie największą częstość zakażeń pewnych i prawdopodobnych zaobserwowano w latach 2014-2015 i wynosiła 26,4%, najmniejszą w latach 2020-2021 i wynosiła 2,1% (rycina 17).



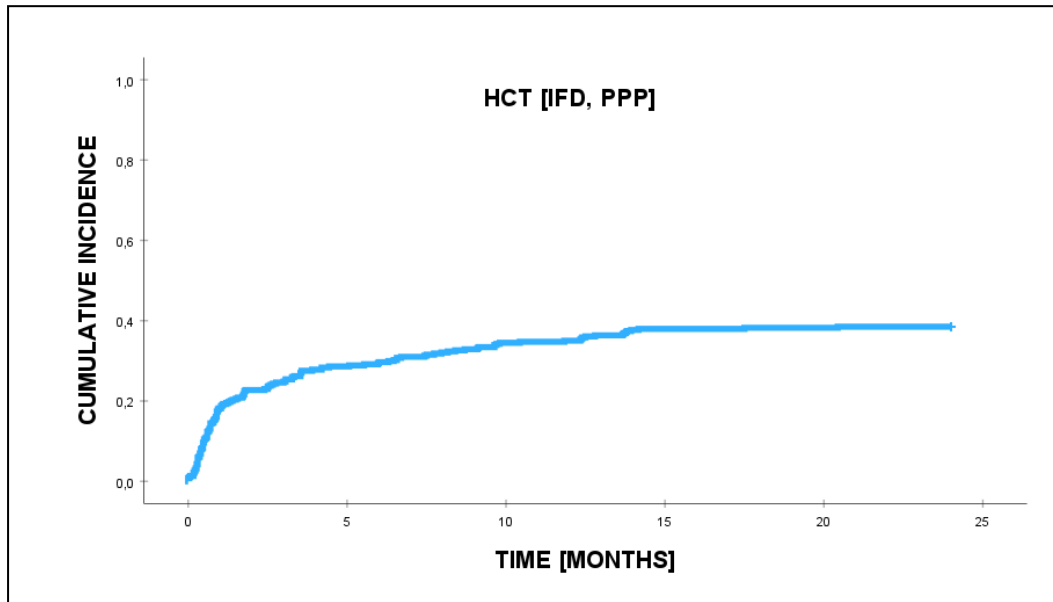
Okres	Liczba pacjentów z zakażeniem grzybiczym	Liczba pacjentów	Częstość IFD (PP) wśród pacjentów (%)
2012-2013	13	114	11,4
2014-2015	24	91	26,4
2016-2017	16	100	16,0
2018-2019	12	111	10,8
2020-2021	2	94	2,1
2022-2023	10	98	10,2
Razem	77	608	12,7

IFD – inwazyjna choroba grzybicza, PP – grzybica pewna, prawdopodobna

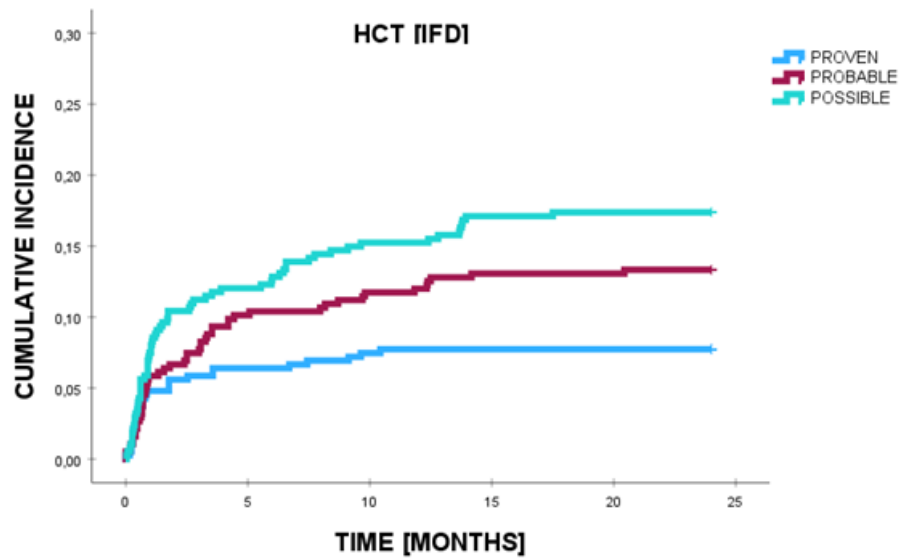
Rycina 17. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie PHO w okresach dwuletnich (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

5.3.2. Zakażenia grzybicze w grupie HCT

Częstość kumulacyjna IFD u pacjentów HCT wyniosła 38,7% (95%CI=33,7-43,6), w tym pewne IFD u 7,7% (95%CI=5,0-10,4), prawdopodobne u 13,3% (95%CI=9,9-16,8), oraz możliwe u 17,6% (95%CI=13,7-21,5) pacjentów. Dane przedstawiono na rycinach 18 i 19.



Rycina 18. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie HCT.

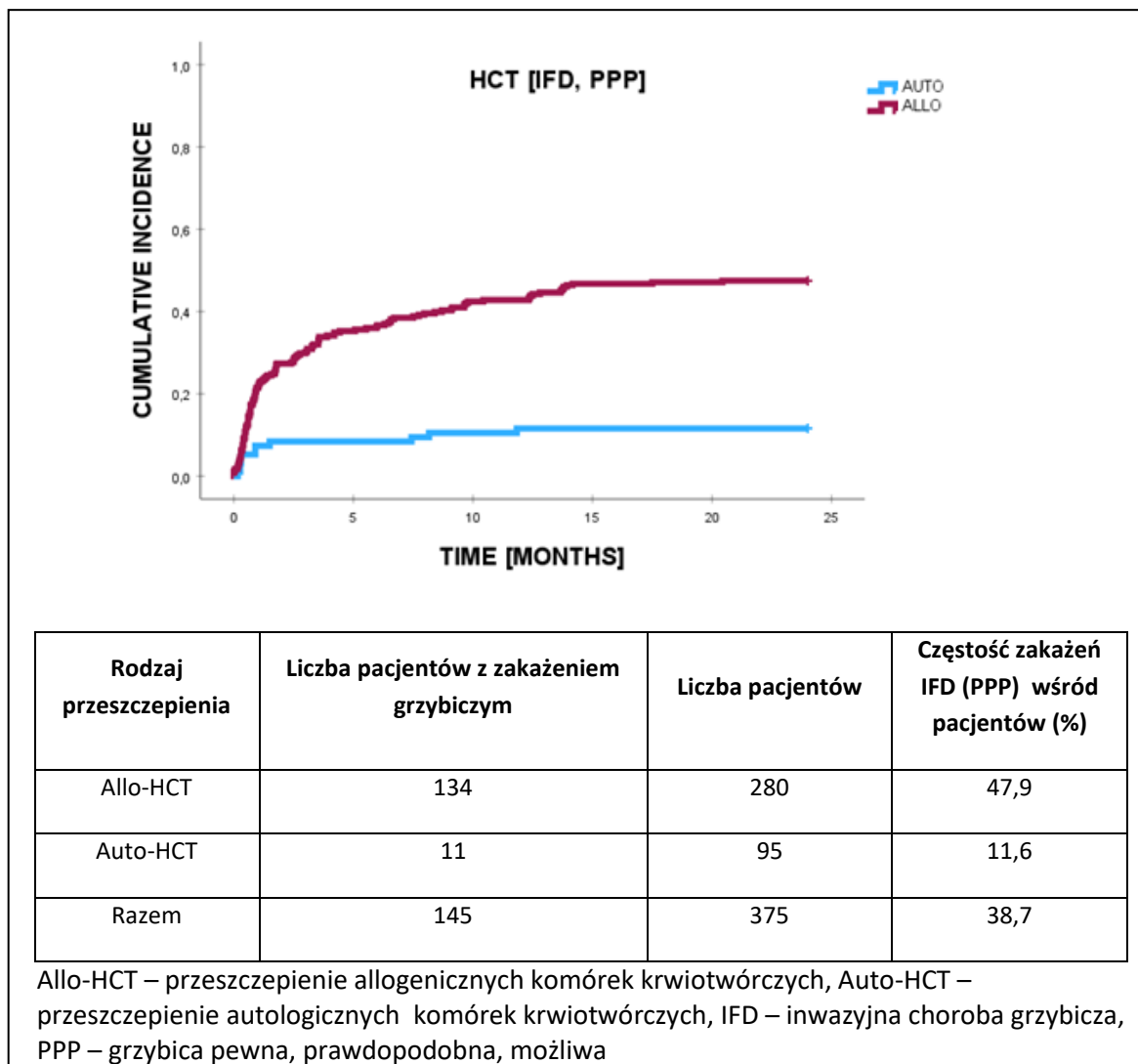


Poziom rozpoznania grzybiczy	Liczba pacjentów (n=375)	Odsetek pacjentów z IFD (%)
Pewne	29	7,7
Prawdopodobne	50	13,3
Możliwe	66	17,6
Razem	145	38,7

IFD – inwazyjna choroba grzybicza

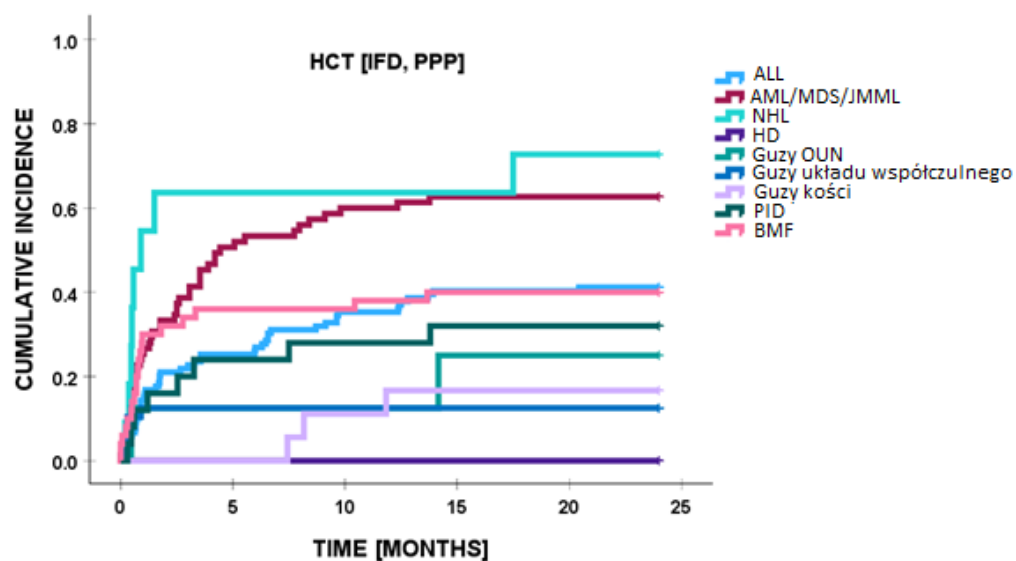
Rycina 19. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od poziomu rozpoznania w grupie HCT.

Częstość zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z allo-HCT była wyższa niż wśród pacjentów poddawanych auto-HCT i wynosiła odpowiednio 47,9% (95%CI=42,0-53,7) i 11,6% (95%CI=5,1-18,0) (rycina 20).



Rycina 20. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od rodzaju przeszczepienia w grupie HCT (różnica znamionna statystycznie; $p < 0,001$).

Największą częstość zakażeń grzybiczych (PPP) odnotowano w grupie pacjentów z NHL i wynosiła 72,7% (95%CI=46,4-99,0), drugą co do częstości była grupa pacjentów z AML/MDS/JMML i wynosiła 62,7% (95%CI=51,7-73,6). Wśród pacjentów z chorobą Hodgkina nie zaobserwowano zakażeń grzybiczych (rycina 21).

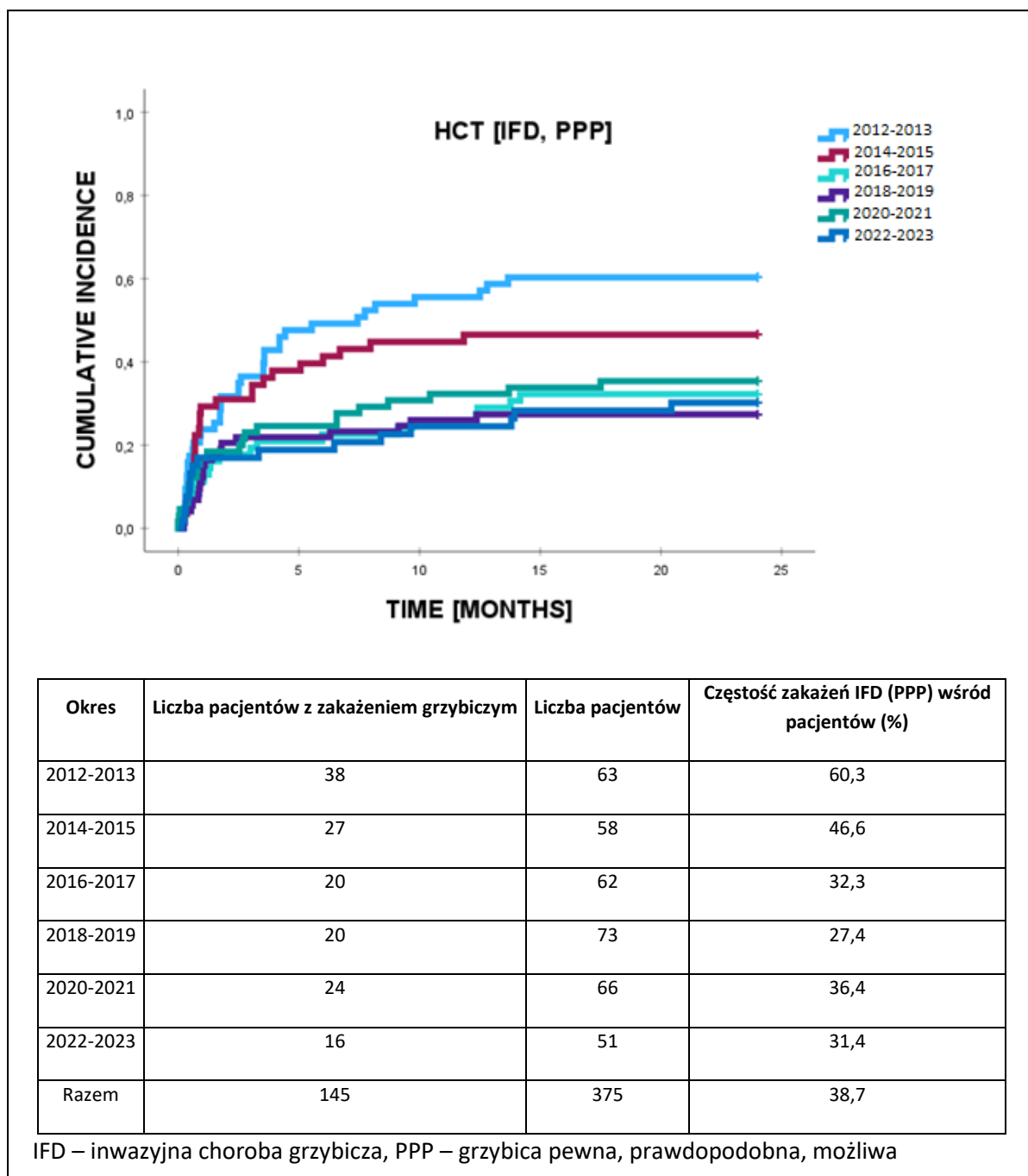


Choroba podstawowa	Liczba pacjentów z zakażeniem grzybiczym	Liczba pacjentów	Częstość zakażeń IFD (PPP) wśród pacjentów (%)
ALL	49	119	41,2
AML/MDS/JMML	47	75	62,7
NHL	8	11	72,7
HD	0	12	0,0
Guzy OUN	2	8	25,0
Guzy układu współczulnego	6	48	12,5
Guzy kości	3	18	16,7
PID	9	26	34,6
BMF	20	50	40,0
Inne	1	8	12,5
Razem	145	375	38,7

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML/MDS/JMML – ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny/młodzięcza białaczka mielomonocytowa, NHL – chłoniaki nieziarnicze, HD – chłoniak Hodgkina, Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego, PID – pierwotny niedobór odporności, BMF – niewydolność szpiku kostnego, IFD – inwazyjna choroba grzybicza, PPP – grzybica pewna, prawdopodobna, możliwa

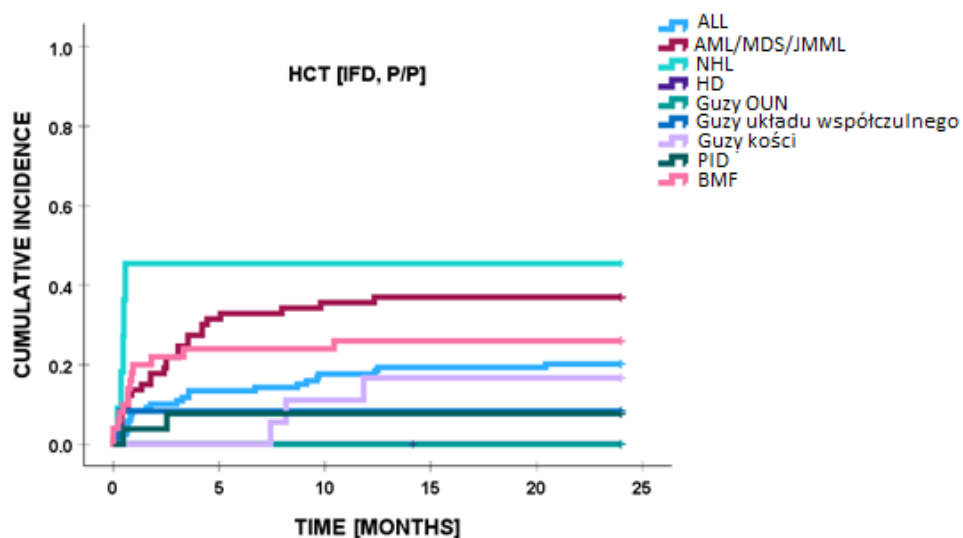
Rycina 21. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie HCT w zależności od choroby podstawowej (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Analiza częstości zakażeń grzybiczych w okresach 2-letnich w grupie HCT wykazał, że największą częstość zakażeń grzybiczych zaobserwowano w latach 2012-2013 (60,3%) oraz 2014-2015 (46,6%), najniższą w latach 2018-2019 (27,4%) (rycina 22).



Rycina 22. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie HCT w poszczególnych okresach czasu (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych były największe wśród pacjentów z NHL oraz AML/MDS/JMML i wynosiły odpowiednio 45,5% (95%CI=16,0-74,9) i 36,0% (95%CI=25,1-46,9). Wśród pacjentów z HD oraz z guzami OUN nie odnotowano zakażeń grzybiczych na poziomie pewnym lub prawdopodobnym (rycina 23).

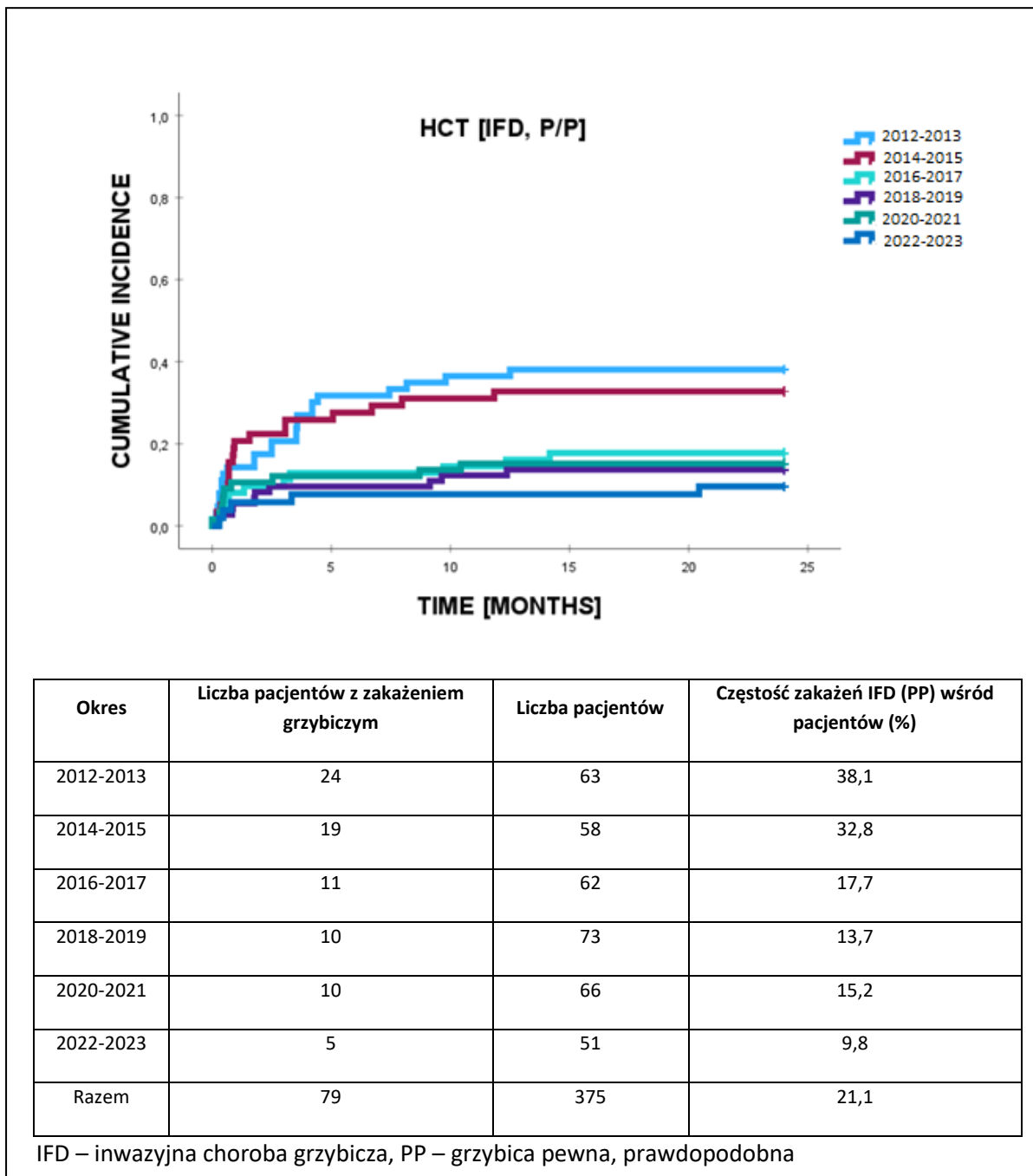


Choroba podstawowa	Liczba pacjentów z zakażeniem grzybiczym	Liczba pacjentów	Częstość zakażeń IFD (PP) wśród pacjentów (%)
ALL	24	119	20,2
AML/MDS/JMML	27	75	36,0
NHL	5	11	45,5
HD	0	12	0,0
Guzy OUN	0	8	0,0
Guzy układu współczulnego	4	48	8,3
Guzy kości	3	18	16,7
PID	2	26	7,7
BMF	13	50	26,0
Inne	1	8	12,5
Razem	79	375	21,1

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML/MDS/JMML – ostra białaczka szpikowa/zespół mielodysplastyczny/młodzięcza białaczka mielomonocytoza, NHL – chłoniaki nieziarnicze, HD – chłoniak Hodgkina, Guzy OUN – guzy ośrodkowego układu nerwowego, PID – pierwotny niedobór odporności, BMF – niewydolność szpiku kostnego, IFD – inwazyjna choroba grzybicza, PP – grzybica pewna, prawdopodobna

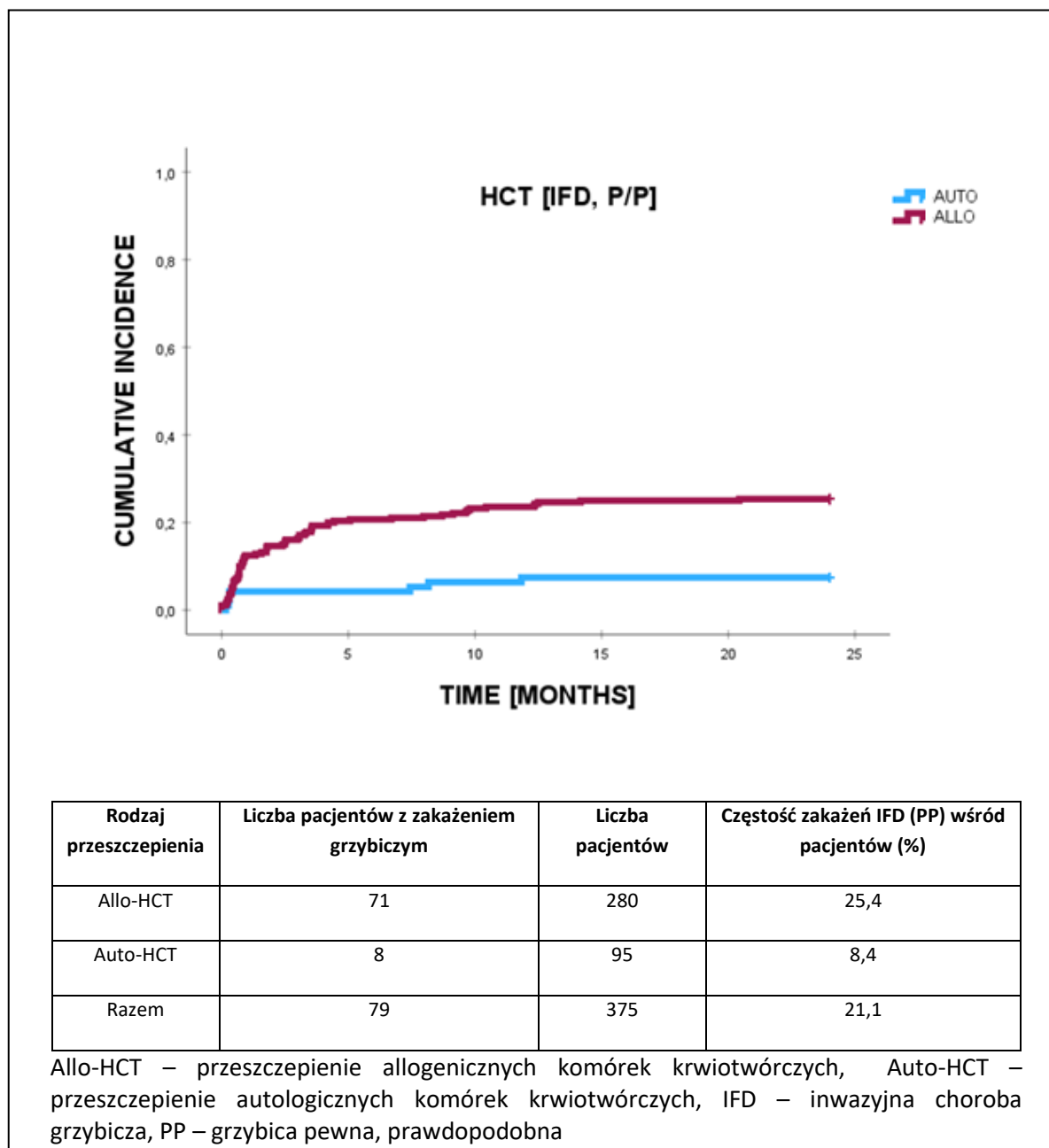
Rycina 23. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie HCT w zależności od choroby podstawowej (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Największą częstość zakażeń grzybiczych rozpoznanych na poziomie pewnym i prawdopodobnym odnotowano w latach 2012-2013 (38,1%) oraz 2014-2015 (32,8%), najniższą zaś w latach 2022-2023 (9,8%) (rycina 24).



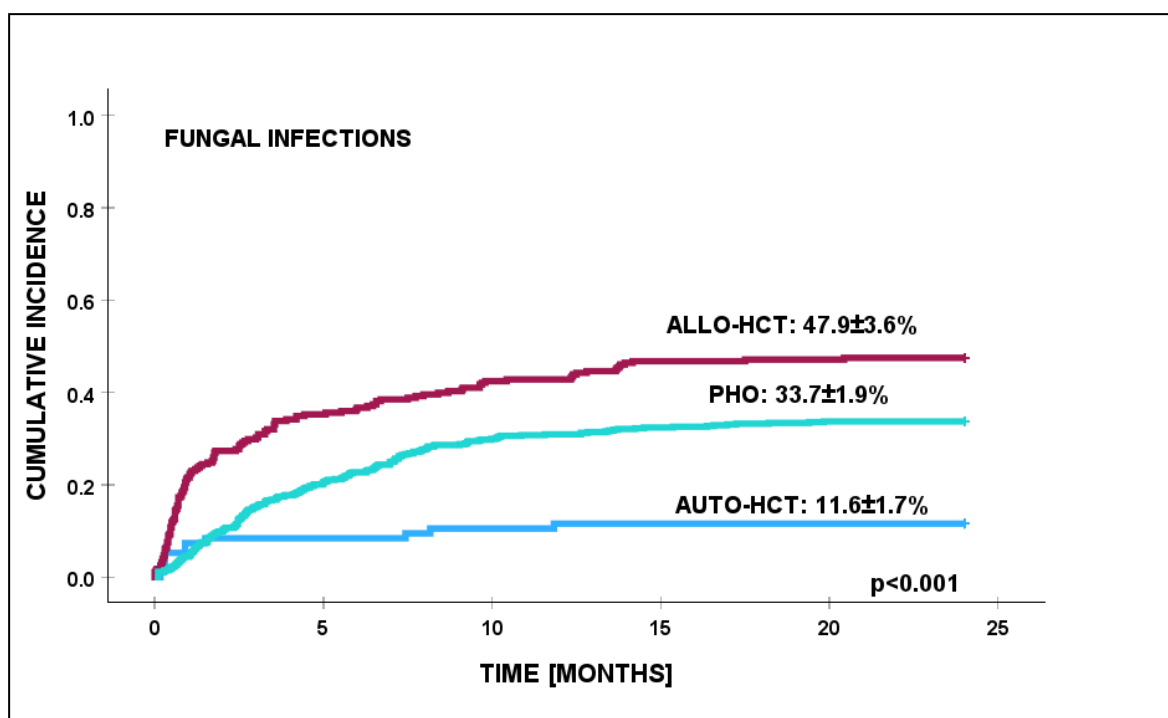
Rycina 24. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w poszczególnych okresach czasu w grupie HCT (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Częstość zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych była znacząco większa wśród pacjentów poddawanych allo-HCT niż auto-HCT i wynosiła odpowiednio 25,4% (95%CI=20,3-30,5) i 8,4% (95%CI=2,8-14,0) (rycina 25).



Rycina 25. Częstość zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie HCT w zależności od rodzaju przeszczepienia (różnica znacząca statystycznie; $p < 0,001$).

Porównując częstości kumulacyjne zakażeń grzybiczych w grupie pacjentów PHO i HCT z rozdziałem na auto- i allotransplantacje stwierdzono, największą częstość kumulacyjną w grupie dzieci poddawanych allo-HCT (47,9%). W grupie pacjentów poddawanych auto-HCT częstości kumulacyjna zakażeń grzybiczych była znacząco niższa (11,6%) co przedstawiono na rycinie 26.



Rycina 26. Częstości kumulacyjne zakażeń grzybiczych w grupie PHO, allo-HCT i auto-HCT (różnice statystycznie; $p < 0,001$).

5.3.3. Zakażenia grzybicze pewne w grupie PHO i HCT

Potwierdzone IFD rozpoznano u 5,8% pacjentów z grupy PHO i 7,7% pacjentów z grupy HCT. W obu grupach zidentyfikowano po 10 gatunków grzybów. Zarówno wśród pacjentów z grupy PHO jak i HCT najczęstszym czynnikiem etiologicznym były *Candida* spp. jako BSI i stanowiła odpowiednio 71,43% (95%CI=56,5-86,4) i 48,28% (95%CI=30,1-66,5) wszystkich pewnych zakażeń grzybiczych (tabela 17).

Tabela 17. Etiologia pewnych zakażeń grzybiczych.

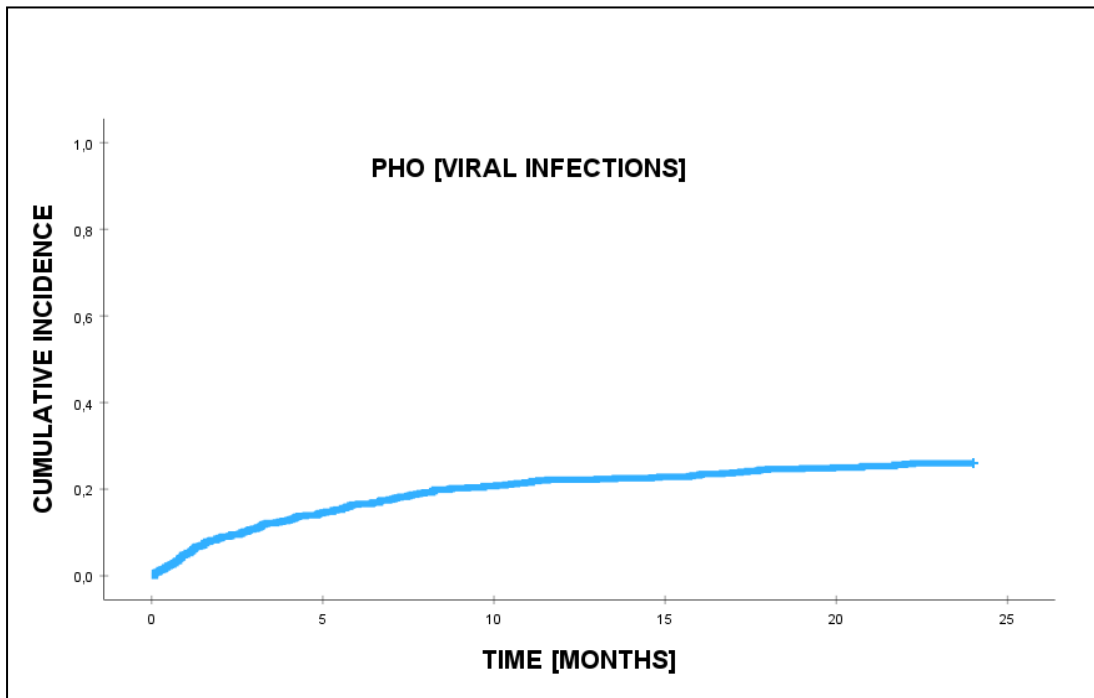
Rodzaj zidentyfikowanego patogenu	PHO (%) (35 zakażeń)	HCT (%) (29 zakażeń)
<i>Candida</i>	25 (71,43)	14 (48,28)
<i>Candida</i> spp. *	5 (14,29)	1 (3,45)
<i>Candida albicans</i>	4 (11,43)	2 (6,90)
<i>Candida krusei</i>	4 (11,43)	2 (6,90)
<i>Candida dubliniensis</i>	4 (11,43)	--
<i>Candida glabrata</i>	3 (8,57)	1 (3,45)
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (5,71)	7 (24,14)
<i>Candida guillierimondi</i>	2 (5,71)	1 (3,45)
<i>Candida lusitanae</i>	1 (2,86)	--
<i>Aspergillus</i>	7 (20,00)	9 (31,03)
<i>Aspergillus</i> spp.*	5 (14,29)	5 (17,24)
<i>Aspergillus flavus</i>	2 (5,71)	2 (6,90)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	--	2 (6,90)
Inne	3 (8,57)	6 (20,69)
<i>Fusarium</i> spp.*	2 (5,71)	2 (6,90)
<i>Mucor</i> spp.*	1 (2,86)	--
<i>Geotrichum clavatum</i>	--	2 (6,90)
<i>Rhizopus mucoralis</i>	--	2 (6,90)

* w toku diagnostyki nie określono gatunku

5.4. Zakażenia wirusowe

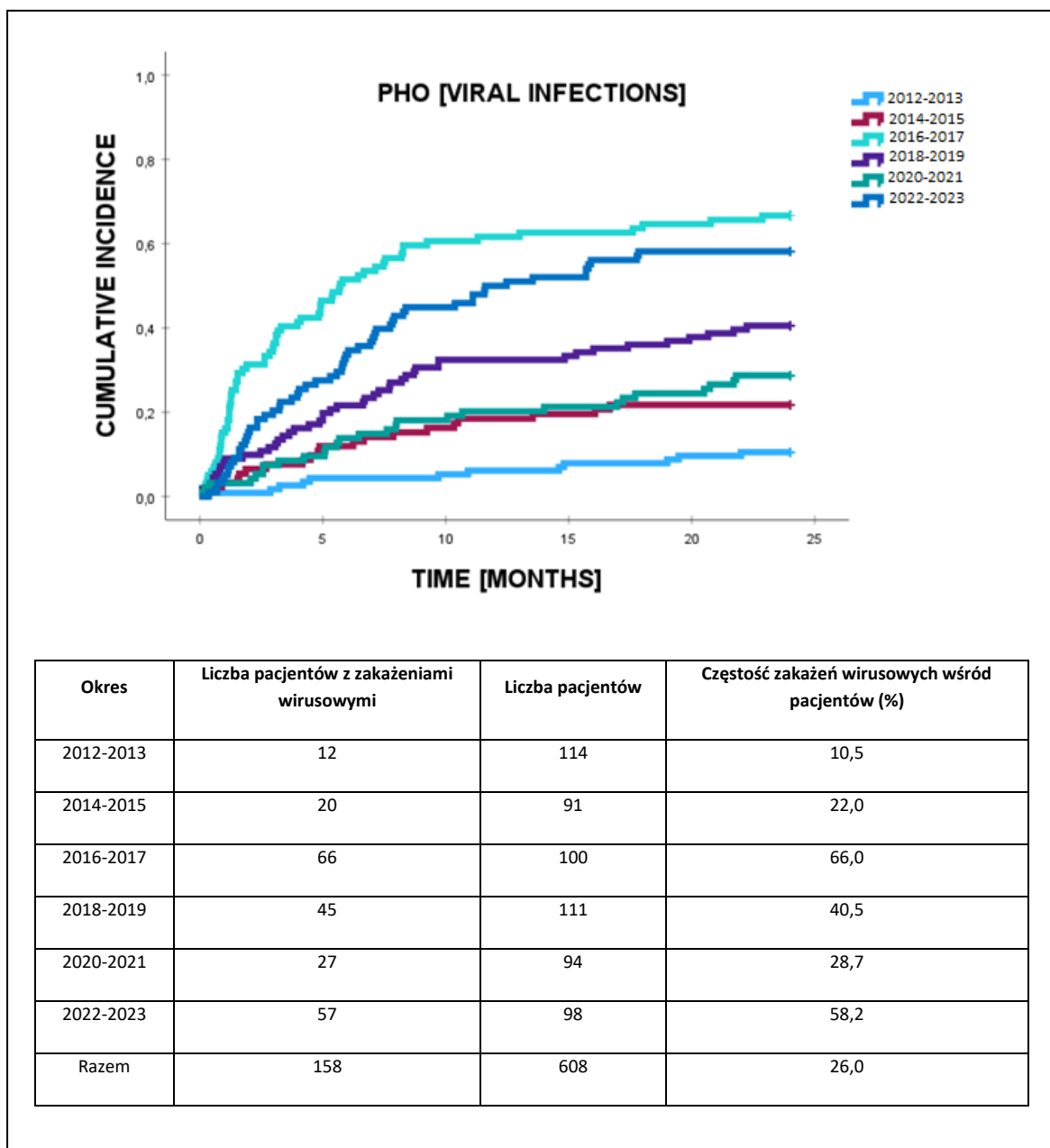
5.4.1. Zakażenia wirusowe w grupie PHO

Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie PHO wynosiła 26,0% (95%CI=22,5-29,5) (rycina 27).



Rycina 27. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie PHO.

W okresach dwuletnich istotnie największą częstość zakażeń wirusowych odnotowano w latach 2016-2017 (66%) oraz w latach 2022-2023 (58,2%), najniższą w latach 2012-2013 (10,5%) (rycina 28).



Rycina 28. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie PHO w okresach dwuletnich (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

Wśród pacjentów PHO najczęściej występowały zakażenia wirusami ADV (9,2%; 95%CI=6,9-11,5), Rota (8,1%; 95%CI=5,9-10,2) i SARS-CoV-2 (6,9%; 95%CI=4,9-8,9). Zakażenia o etiologii VZV, BoV i Koronawirusami innymi niż Sars-CoV-2 występowały rzadko; dla każdego z tych zakażeń częstość kumulacyjna wynosiła 0,2% (tabela 18).

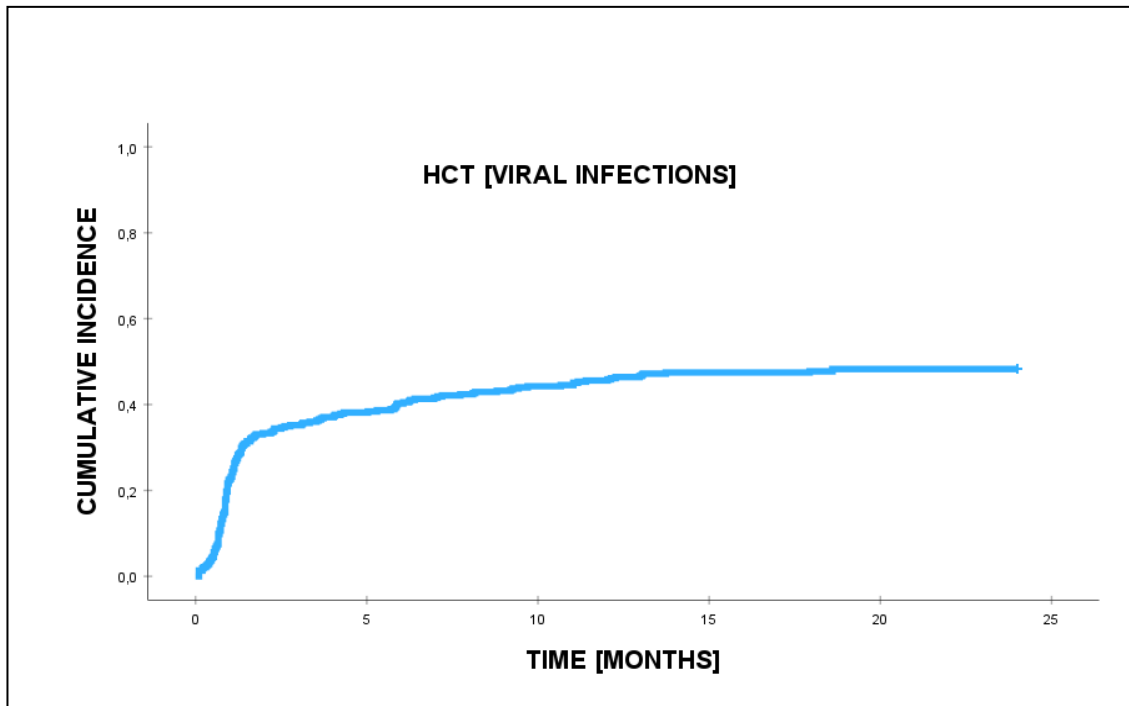
Tabela 18. Częstość zakażeń wirusowych w grupie PHO w zależności od etiologii.

Patogen	Liczba zakażeń	Częstość zakażeń wirusowych wśród pacjentów (n=608) (%)
ADV	56	9,2
CMV	6	1,0
SARS-CoV-2	42	6,9
EBV	10	1,6
Grypa A	20	3,3
RSV	9	1,5
Norowirus	21	3,5
Rotawirus	49	8,1
VZV	1	0,2
Grypa B	8	1,3
HBoV	1	0,2
HHV6	2	0,3
HSV	1	0,2
Koronawirus	1	0,2
Razem	158	26,0

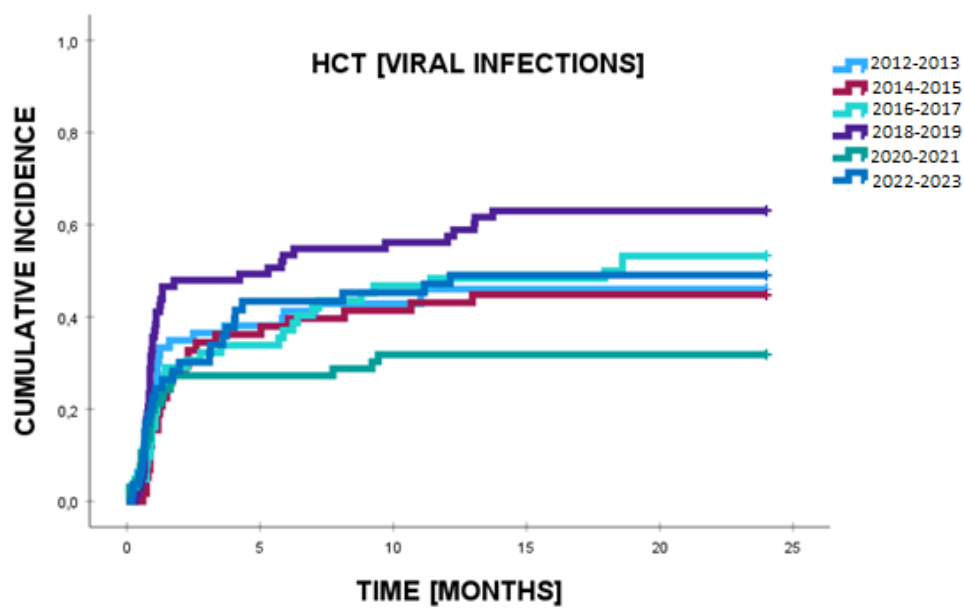
(*) Liczba łączna nie równa się sumie zakażeń poszczególnymi wirusami, gdyż niektórzy pacjenci mieli więcej zakażeń niż jednym wirusem; ADV – Adenowirus, CMV – Cytomegalowirus, SARS-CoV-2 - koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2, EBV – wirus Epstein-Barr, RSV - syncytialny wirus oddechowy, VZV - wirus ospy wietrznej i półpaśca, HBoV – ludzki wirus Boca, HHV6 - ludzki herpeswirus typu 6, HSV - wirus opryszczki zwykłej

5.4.2. Zakażenia wirusowe w grupie HCT

Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie HCT wyniosła 48,3% (95%CI=43,2-53,3). Największą częstość zakażeń wirusowych odnotowano w latach 2018-2019 (63%) oraz w latach 2016-2017 (53,2%), najniższą w latach 2020-2021 (31,8%) (ryciny 29 i 30).



Rycina 29. Częstość zakażeń wirusowych w grupie HCT.



Okres	Liczba pacjentów z zakażeniem wirusowym	Liczba pacjentów	Częstość zakażeń wirusowych wśród pacjentów (%)
2012-2013	29	63	46,0
2014-2015	26	58	44,8
2016-2017	33	62	53,2
2018-2019	46	73	63,0
2020-2021	21	66	31,8
2022-2023	26	51	51,0
Razem	181	375	48,3

Rycina 30. Częstości kumulacyjne zakażeń wirusowych w grupie HCT w okresach dwuletnich (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

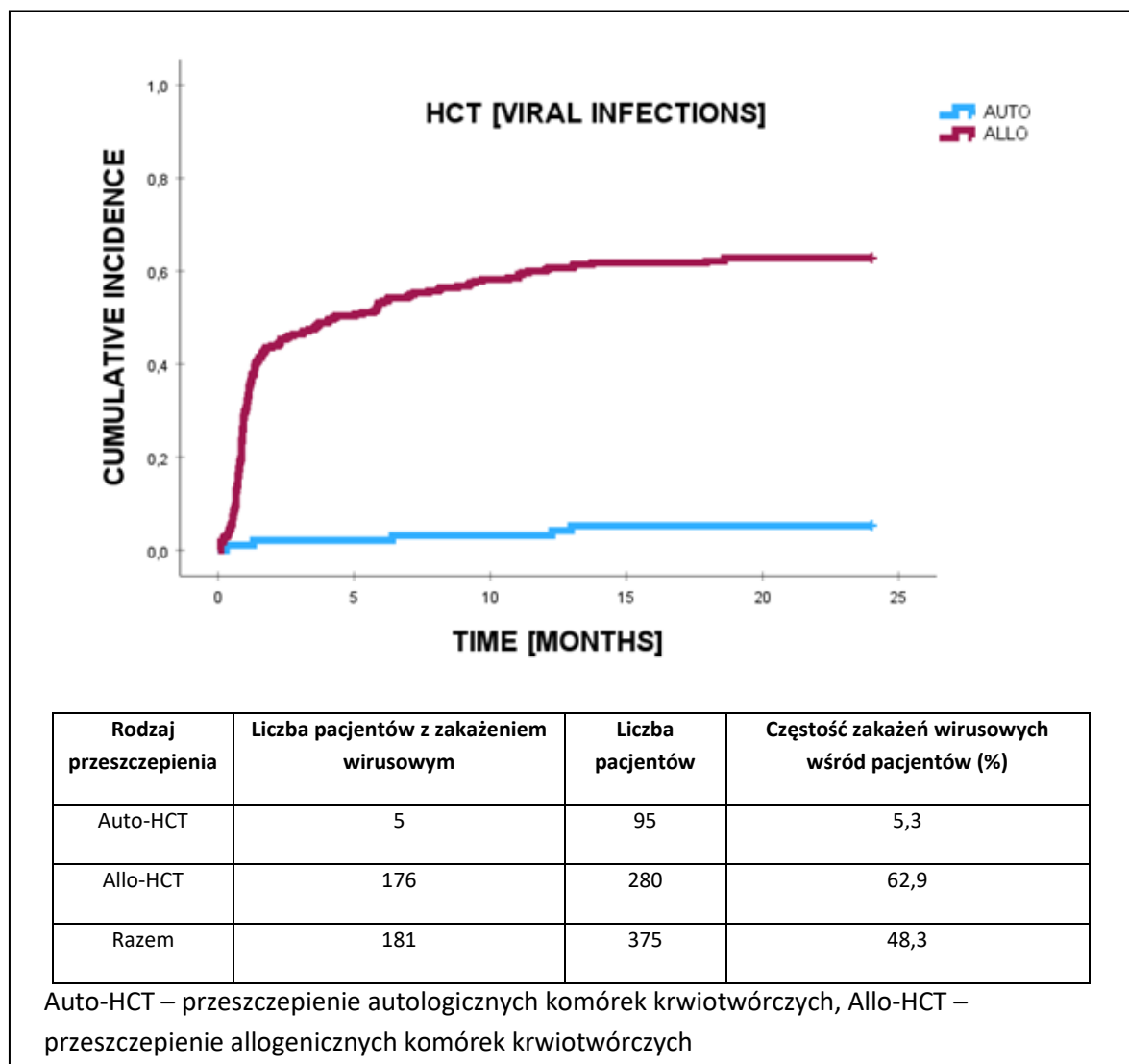
Wśród pacjentów HCT najczęściej występowały zakażenia wirusami CMV (28,0%; 95%CI=23,5-32,5) i EBV (23,2%; 95%CI=18,9-27,5). Najrzadziej występowały zakażenia o etiologii VZV i RSV i wynosiły dla obu 0,5% (tabela 19).

Tabela 19. Częstość zakażeń wirusowych w grupie HCT w zależności od etiologii.

Patogen	Liczba zakażeń	Częstość zakażeń wirusowych wśród pacjentów (n=375) (%)
ADV	26	6,9
BKV	37	9,9
CMV	105	28,0
SARS-CoV-2	5	1,3
EBV	87	23,2
Grypa A	4	1,1
RSV	2	0,5
JCV	5	1,3
Norovirus	8	2,1
Rotawirus	20	5,3
VZV	2	0,5
RhV	4	1,1
Razem*	181	48,3

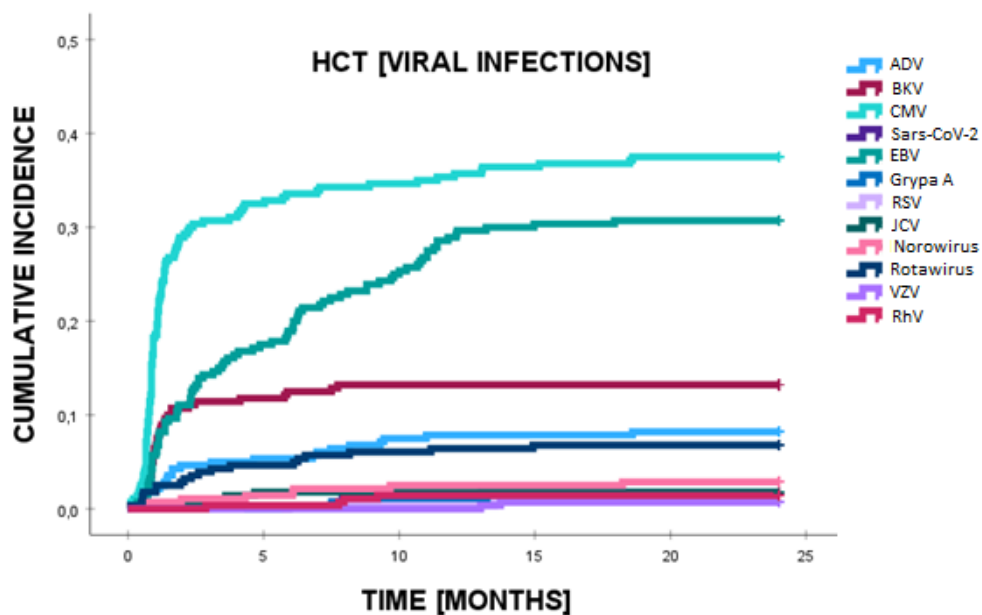
(*) Liczba łączna nie równa się sumie zakażeń poszczególnymi wirusami, gdyż niektórzy pacjenci mieli więcej zakażeń niż jednym wirusem; ADV – Adenowirus, BKV – wirus BK, CMV – Cytomegalowirus, SARS-CoV-2 - koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2, EBV – wirus Epstein-Barr, RSV - syncytialny wirus oddechowy, JCV – wirus JC, VZV - wirus ospy wietrznej i półpaśca, HRV - rynowirus

Częstość występowania zakażeń wirusowych była istotnie większa wśród pacjentów poddawanych allo-HCT w porównaniu z auto-HCT i wynosiła odpowiednio 62,9% (95%CI=57,2-68,5) i 5,3% (95%CI=0,8-9,8) (rycina 31).



Rycina 31. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie HCT w zależności od rodzaju przeszczepienia (różnica znamionna statystycznie; $p < 0,001$).

Wśród pacjentów poddawanych allo-HCT najczęstszym czynnikiem etiologicznym był CMV (37,5%; 95%CI=31,8-43,2) oraz EBV (30,7%; 95%CI=25,3-36,1). Najrzadziej natomiast występowały zakażenia o etiologii VZV i RSV i wynosiły dla obu czynników etiologicznych 0,7% (rycina 32).



Patogen	Liczba pacjentów (n=280)	Częstość zakażeń wirusowych wśród pacjentów (%)
ADV	23	8,2
BKV	37	13,2
CMV	105	37,5
SARS-CoV-2	5	1,8
EBV	86	30,7
Grypa A	4	1,4
RSV	2	0,7
JCV	5	1,8
Norowirus	8	2,9
Rotawirus	19	6,8
VZV	2	0,7
RhV	4	1,4
Razem*	176	62,9

* Liczba łączna nie równa się sumie zakażeń poszczególnymi wirusami, gdyż niektórzy pacjenci mieli więcej zakażeń niż jednym wirusem; ADV – Adenowirus, BKV – wirus BK CMV – Cytomegalowirus, SARS-CoV-2 - koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2, EBV – wirus Epstein-Barr, RSV - syncytialny wirus oddechowy, JCV – wirus JC, VZV - wirus ospy wietrznej i półpaśca, HRV – ludzki rynowirus

Rycina 32. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie HCT(allo-HCT) w zależności od etiologii (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

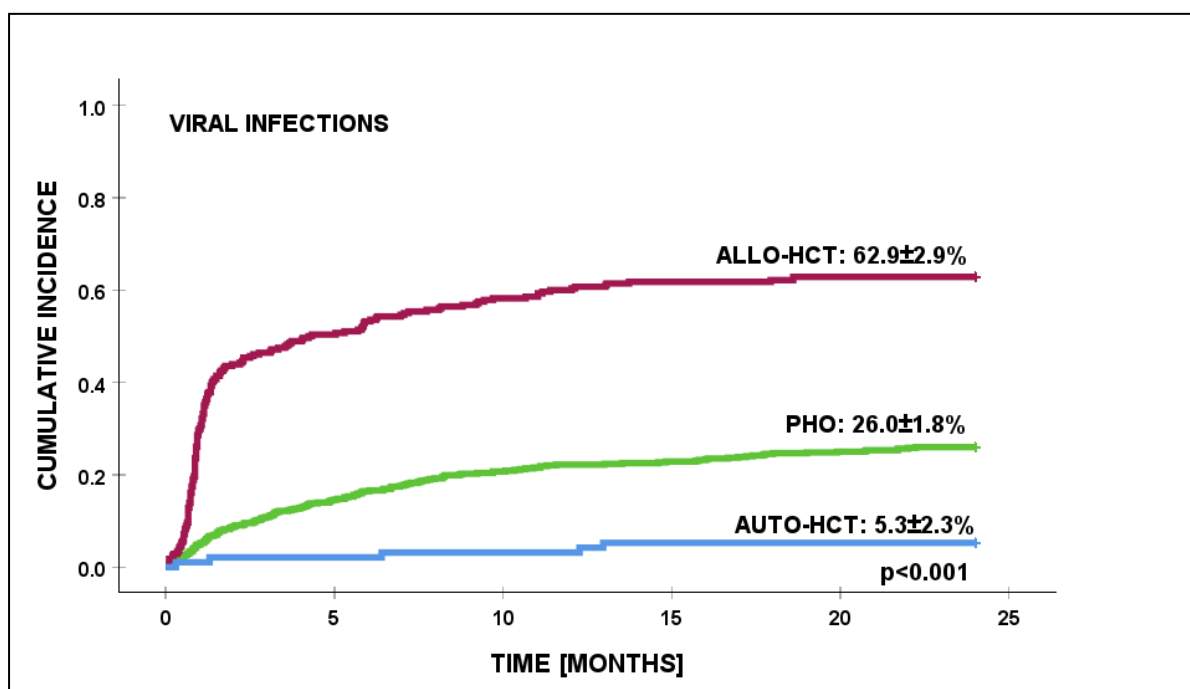
Wśród pacjentów poddawanych auto-HCT odnotowano zakażenia o etiologii ADV (3,2%), EBV (1,1%) i rotawirus (1,1%) co przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie HCT(auto-HCT) w zależności od etiologii.

Patogen	Liczba pacjentów (n=95)	Częstość zakażeń wirusowych wśród pacjentów (%)
ADV	3	3,2
EBV	1	1,1
Rotawirus	1	1,1
Razem	5	5,3

ADV – Adenowirus, EBV – wirus Epstein-Barr

Analiza częstości kumulacyjnych zakażeń wirusowych w obu grupach wykazała znamienne wyższy odsetek zakażeń wirusowych w podgrupie pacjentów po allo-HCT, który wyniósł 62,9%, niższy w grupie PHO (26,0%) a najniższy w grupie auto-HCT (5,3%). Wartości częstości kumulacyjnych podano na rycinie 33.



Rycina 33. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie PHO, allo-HCT i auto-HCT (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).

5.5. Ryzyko rozwoju powikłań infekcyjnych

Całościowo ryzyko wszystkich powikłań infekcyjnych w grupie PHO i HCT było porównywalne (OR=0,8; p=ns). Dla zakażeń bakteryjnych ryzyko było 1,3-krotnie wyższe w grupie PHO (p=0,0489). Odnosnie wszystkich zakażeń grzybiczych (PPP) nie różniło się między grupami PHO i HCT (p=ns), ale uwzględniając jedynie zakażenia grzybicze pewne i prawdopodobne (PP) ryzyko było 1,8 wyższe w grupie HCT. Ryzyko zakażeń wirusowych było 2,7-krotnie wyższe w grupie pacjentów HCT (p<0,001) (tabela 21).

Tabela 21. Ryzyko względne powikłań infekcyjnych w grupie PHO i HCT.

Rodzaj zakażenia	PHO (n=608)	HCT (n=375)	OR (95%CI)	p
Bakteryjne	398	222	1,3 (1,0-1,7)	0,0489
Grzybicze (PPP)	205	145	1,2 (0,9-1,6)	0,131
Grzybicze (PP)	77	79	1,8 (1,3-2,6)	<0,001
Wirusowe	158	181	2,7 (2,0-3,5)	<0,001
Razem	487	308	0,8 (0,6-1,2)	0,453

* analiza obejmuje liczbę pacjentów z zakażeniami a nie łączną liczbę zakażeń; PPP – grzybica pewna, prawdopodobna, możliwa, PP – grzybica pewna i prawdopodobna, OR- iloraz szans, 95%CI – 95% przedział ufności

Dla zakażeń bakteryjnych w grupie PHO w porównaniu do HCT ryzyko rozwoju zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi było 1,7-krotnie wyższe (38,65% [235/608] vs 27,2% [102/375]; p=0,0002) natomiast dla zakażeń bakteriami G-ujemnymi nie różniło się między grupami (p=ns). Dane przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Ryzyko względne zakażenia bakteriami G-dodatnimi i Gram-ujemnymi w grupach PHO i HCT.

Rodzaj patogenu bakteryjnego	Liczba pacjentów PHO (n=608)	Liczba pacjentów HCT (n=375)	OR (95%CI)	p
Razem	398	222	1,3 (1,0-1,7)	0,0489
G(+)	235	102	1,7 (1,2-2,4)	0,0002
G(-)	163	120	0,8 (0,6-1,0)	0,082

G(+) - bakterie Gram-dodatnie, G(-) – bakterie Gram-ujemne, OR- iloraz szans, 95%CI – 95% przedział ufności

Analiza wszystkich zakażeń bakteryjnych w grupie PHO i HCT nie wykazała różnic w ryzyku występowania zakażeń bakteriami G-dodatnimi i G-ujemnymi ($p=ns$) (tabela 23). W obu grupach nie wykazano różnic również w ryzyku zakażenia bakteriami CDI ($p=0,165$).

Tabela 23. Ryzyko względne zakażenia bakteriami G-dodatnimi i Gram-ujemnymi w grupach PHO i HCT uwzględniając liczbę wszystkich zakażeń.

Rodzaj patogenu	Liczba zakażeń w grupie PHO (n=1198)	Liczba zakażeń w grupie HCT (n=481)	OR (95%CI)	p
G(+)	578	212	1,2 (0,96-1,5)	0,130
G(-)	620	269	0,8 (0,7-1,0)	

G(+) - bakterie Gram-dodatnie, G(-) – bakterie Gram-ujemne, OR – iloraz szans, 95%CI – 95% przedział ufności

Ryzyko rozwoju powikłań bakteryjnych było znacząco wyższe ($OR=2,6$; $95\%CI=1,6-4,2$; $p<0,001$) dla pacjentów po allo-HCT niż po auto-HCT (tabela 24).

Tabela 24. Ryzyko względne zakażeń bakteryjnych w grupie HCT (allo-HCT i auto-HCT).

Rodzaj transplantacji	Liczba pacjentów z zakażeniem bakteryjnym	Liczba wszystkich pacjentów	OR (95%CI)	p
Allo-HCT	181	280	2,6 (1,6-4,2)	<0,001
Auto-HCT	39	95	0,4 (0,2-0,6)	

Allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, Auto-HCT - przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, OR – iloraz szans, 95%CI – 95% przedział ufności

Ryzyko zakażenia bakteriami MDR(+) było 2-krotnie (95%CI=1,5-2,7; $p<0,001$) wyższe w grupie HCT (tabela 25).

Tabela 25. Ryzyko względne zakażenia bakteriami wielolekoopornymi w grupach PHO i HCT.

Rodzaj patogenu	Liczba pacjentów w grupie PHO (n=608)	Liczba pacjentów w grupie HCT (n=375)	OR (95%CI)	p
MDR+	90	101	0,5 (0,3-0,6)	<0,001
MDR-	235	89	2,0 (1,5-2,7)	
Pozostałe*	73	32		
Razem	398	222		

* pozostałe – w toku diagnostyki nie oznaczono antybiogramu, MDR(+) – bakterie wielolekooporne, MDR (-) – bakterie nie wykazujące wielolekooporności, OR – iloraz szans, 95%CI – 95% przedział ufności

Analizując liczbę wszystkich zakażeń bakteryjnych w grupie PHO w porównaniu do grupy HCT, ryzyko zakażenia bakteriami MDR-dodatnimi było 0,6-krotnie niższe (31,89% [382/1198] vs 42,41% [204/481]) natomiast bakteriami MDR-ujemnymi 1,6-krotnie wyższe (58,60% [702/1198] vs 47,40% [228/481]) (tabela 26).

Tabela 26. Ryzyko względne zakażenia bakteriami MDR-dodatnimi i MDR-ujemnymi w grupach PHO i HCT uwzględniając liczbę wszystkich zakażeń.

Wielolekooporność bakterii	PHO (n=1198)	HCT (n=481)	OR (95%CI)	p
MDR(+)	382	204	0,6 (0,5-0,8)	<0,001
MDR(-)	702	228	1,6 (1,3-1,9)	
Pozostałe*	114	49		

* pozostałe – w toku diagnostyki nie oznaczono antybiogramu, MDR(+) – bakterie wielolekooporne, MDR (-) – bakterie nie wykazujące wielolekooporności

Pacjenci HCT mieli porównywalne ryzyko rozwoju jakiegokolwiek IFD w stosunku do pacjentów PHO ($p=ns$), jednak mieli 1,8-krotnie (95%CI=1,3-2,6; $p<0,001$) wyższe ryzyko IFD potwierdzonej lub prawdopodobnej (tabela 21). Ryzyko IFD było 7,0-krotnie (95%CI=3,6-13,7; $p<0,001$) wyższe po allo- niż po auto-HCT (tabela 27).

Tabela 27. Ryzyko względne zakażeń grzybiczych w grupie HCT (allo-HCT i auto-HCT).

Rodzaj transplantacji	Liczba pacjentów z infekcją grzybiczą	Liczba wszystkich pacjentów	OR (95%CI)	p
Allo-HCT	134	280	7,0 (3,6-13,7)	<0,001
Auto-HCT	11	95	0,14 (0,07-0,3)	

Allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, Auto-HCT- przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych

Pacjenci HCT mieli 2,7-krotnie (95%CI=2,0-3,5, $p<0,001$) wyższe ryzyko rozwoju infekcji wirusowej w porównaniu z pacjentami PHO (tabela 21). Ryzyko infekcji wirusowej było 30-krotnie (95%CI=12-77; $p<0,0001$) wyższe u pacjentów po allo- niż po auto-HCT (tabela 28).

Tabela 28. Ryzyko względne zakażeń wirusowych w grupie HCT (allo-HCT i auto-HCT).

Rodzaj transplantacji	Liczba pacjentów z infekcją wirusową	Liczba wszystkich pacjentów	OR (95%CI)	p
Auto-HCT	5	95	0,03 (0,01-0,08)	<0,001
Allo-HCT	176	280	30 (11-77)	

Auto-HCT – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, Allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, OR – iloraz szans, 95%CI – 95% przedział ufności

Analizując wszystkie zakażenia, z uwzględnieniem również zakażeń nawrotowych i mnogich odnotowano znamienne wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia jakimkolwiek patogenem w grupie HCT (HR 1,25; 95%CI=1,15-1,36) w całym okresie obserwacji

w porównania do grupy PHO. Ryzyko to było największe w okresie 0-30 dni i 31-100 dni od transplantacji i było odpowiednio 2,65-krotnie (95%CI=2,22-3,16; $p<0,0001$) i 1,25-krotnie wyższe (95% CI=1,06-1,48; $p=0,0092$). Natomiast w okresie 101-180 dni po transplantacji ryzyko jakiegokolwiek zakażenia było niższe w grupie HCT HR=0,80 (95%CI=0,64-0,99 $p=0,034$). W analizowanych dalszych okresach czasowych, tj. 181-355 i >365 dni od transplantacji lub rozpoznania nowotworu ryzyko jakiegokolwiek zakażenia było takie same.

Ryzyko zakażeń bakteryjnych w całym analizowanym okresie było 1,16-krotnie wyższe w grupie HCT w porównaniu do grupy PHO. Natomiast w poszczególnych przedziałach czasowych jedynie w okresie 0-30 dni od przeszczepienia było 2,92-krotnie wyższe niż w grupie PHO (95%CI=2,3-3,7; $p<0,0001$). W późniejszych analizowanych przedziałach czasowych ryzyko wystąpienia zakażenia było takie same w obu grupach. Zarówno w całym analizowanym okresie jak i powyżej 30 doby od przeszczepienia lub rozpoznania nowotworu ryzyko rozwoju zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi w obu grupach było takie samo. Jedynie w okresie od 0 do 30 dni od przeszczepienia ryzyko rozwoju infekcji o etiologii Gram-ujemnej było 3,7-krotnie wyższe (95%CI=2,55-5,43; $p<0,0001$) w grupie HCT. Analizując zakażenia o etiologii Gram-dodatniej ryzyko rozwoju powikłań o tej etiologii było wyższe w grupie HCT w całym analizowanym okresie czasu oraz w przedziale 0-30 dni od transplantacji i wynosiło odpowiednio HR=1,23 (95%CI=1,03-1,47; $p=0,0247$) i HR=2,65 (95%CI=1,94-3,62; $p<0,0001$). W pozostałych okresach czasu ryzyko wystąpienia zakażenia było porównywalne.

Dla wszystkich zakażeń grzybiczych ryzyko rozwoju infekcji grzybiczej PPP było 3,7-krotnie wyższe (95%CI2,27-5,86; $p<0,0001$) w grupie HCT w okresie 0-30 dni od przeszczepienia, natomiast w pozostałych okresach czasu było takie samo. Biorąc pod uwagę zakażenia grzybicze pewne i prawdopodobne ryzyko zakażenia było istotnie wyższe (HR=1,71; 95%CI=1,24-2,37; $p=0,0012$) w całym analizowanym okresie oraz znacząco wyższe (HR=4,74; 95%CI=2,18-10,4; $p=0,0001$) w przedziale 0-30 dni od przeszczepienia w grupie HCT w porównaniu do PHO.

Ryzyko rozwoju powikłań wirusowych było 1,49-krotnie (95%CI=1,26-1,77; $p<0,0001$) wyższe w całym analizowanym okresie, 1,95-krotnie (95%CI=1,33-2,85; $p=0,0006$) wyższe w okresie 0-30 dni od przeszczepienia, 1,53-krotnie (95%CI=1,11-2,10; $p=0,0094$) wyższe

w okresie 31-100 dni a najwyższe (HR 2,46; 95%CI=1,51-4,0; p=0,0003) w okresie >365 dni od transplantacji. W okresie 181-365 dni od przeszczepienia lub rozpoznania nowotworu ryzyko rozwoju infekcji wirusowych było podobne. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 29.

Tabela 29. Ryzyko infekcji w grupie HCT w porównaniu do grupy PHO w zależności od okresu czasu.

Rodzaj infekcji		W całym okresie	0-30 dni	31-100 dni	101-180 dni	181-365 dni	>365 dni
wszystkie	HR	1,25	2,65	1,25	0,80	0,89	1,12
	95% CI	1,15-1,36	2,22-3,16	1,06-1,48	0,64-0,99	0,74-1,06	0,87-1,44
	<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	0,0092	0,0434	0,1925	0,3683
bakteryjne	HR	1,16	2,92	0,99	0,87	0,88	0,76
	95% CI	1,02-1,30	2,30-3,70	0,75-1,29	0,64-1,17	0,69-1,12	0,53-1,10
	<i>p</i>	0,0121	<0,0001	0,9201	0,3539	0,3032	0,1459
G(-)	HR	1,12	3,72	1,18	0,86	0,78	1,40
	95% CI	0,95-1,31	2,55-5,43	0,83-1,68	0,58-1,27	0,57-1,07	0,87-2,24
	<i>p</i>	0,1856	<0,0001	0,3453	0,4535	0,1233	0,1619
G(+)	HR	1,23	2,65	0,81	0,87	1,03	1,16
	95% CI	1,03-1,47	1,94-3,62	0,53-1,23	0,54-1,41	0,69-1,54	0,65-2,06
	<i>p</i>	0,0247	<0,0001	0,3189	0,5800	0,8786	0,6189
grzybicze	HR	1,22	3,66	0,92	0,79	0,64	1,30
	95% CI	0,97-1,52	2,27-5,86	0,60-1,41	0,42-1,48	0,38-1,07	0,67-2,53
	<i>p</i>	0,0849	<0,0001	0,6966	0,4593	0,0899	0,4324
grzybicze pewne/prawdopodobne	HR	1,71	4,74	1,15	1,17	0,72	0,73
	95% CI	1,24-2,37	2,18-10,4	0,58-2,25	0,49-2,79	0,35-1,48	0,26-2,07
	<i>p</i>	0,0012	0,0001	0,6928	0,7222	0,3721	0,5594
wirusowe	HR	1,49	1,95	1,53	0,80	1,29	2,46
	95% CI	1,26-1,77	1,33-2,85	1,11-2,10	0,52-1,24	0,90-1,85	1,51-4,00
	<i>p</i>	<0,0001	0,0006	0,0094	0,3176	0,1680	0,0003

* w tabeli uwzględniono wszystkie zakażenia, w tym nawrotowe i mnogie, G(-) – bakterie Gram-ujemne, G(+) – bakterie Gram-dodatnie, HR – współczynnik ryzyka, 95%CI – 95% przedział ufności

5.5.1. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka wystąpienia infekcji

W analizie wielowariantowej czynników ryzyka wystąpienia infekcji uwzględniono następujące czynniki: rodzaj terapii (przeszczepowa HCT vs chemioterapia nie-przeszczepowa PHO), etiologię infekcji (bakteryjna vs grzybicza vs wirusowa), przedziały czasowe (dwuletnie okresy), rozpoznanie choroby zasadniczej (w tym: rozpoznanie ostrej białaczki vs inne rozpoznania) oraz wiek pacjenta (jako zmienna ciągła; oraz wiek <10 vs ≥10 lat).

Uwzględniając wszystkich pacjentów łącznie, jedynym czynnikiem mającym istotnie statystyczny wpływ na częstość występowania infekcji była terapia z użyciem przeszczepienia komórek krwiotwórczych (HCT vs PHO: HR=1,2; 95%CI=1,1-1,3; p=0,0006).

Dokonano też odpowiedniej analizy w podgrupach pacjentów w zależności od rodzaju terapii (PHO, HCT) i etiologii infekcji (bakteryjna, grzybicza, wirusowa). Wśród pacjentów HCT czynnikiem ryzyka każdego rodzaju zakażenia było przeszczepienie komórek allogenicznych. Wśród pacjentów PHO, rozpoznanie ostrej białaczki było czynnikiem ryzyka zakażeń grzybiczych, natomiast dla zakażeń bakteryjnych i wirusowych nie zidentyfikowano niezależnych czynników ryzyka (tabela 30).

Tabela 30. Analiza czynników ryzyka zakażeń dla poszczególnych rodzajów infekcji i stosowanej terapii

Rodzaj infekcji i grupa pacjentów	Charakterystyka czynników ryzyka	HR (95%CI)	p
Bakteryjne, PHO	Brak czynników prognostycznych		
Bakteryjne, HCT	Allo-HCT	2,6 (1,6-4,2)	<0,0001
	Auto-HCT	1	
Grzybicze, PHO	Rozpoznanie ostrej białaczki	6,7 (4,7-9,8)	<0,0001
	Inne rozpoznania	1	
Grzybicze, HCT	Allo-HCT	7,0 (3,6-13,7)	<0,0001
	Auto-HCT	1	
Wirusowe, PHO	Brak czynników prognostycznych		
Wirusowe, HCT	Allo-HCT	30 (12-77)	<0,0001
	Auto-HCT	1	

Allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, auto-HCT – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, HR – współczynnik ryzyka, 95%CI – 95% przedział ufności

5.6. Przeżycie wolne od infekcji

Pacjenci z grupy PHO mieli istotnie wyższy odsetek przeżycia po przebyciu infekcji bakteryjnych niż pacjenci z grupy HCT (98,3% vs 93,6%; $p < 0,001$). W grupie PHO przeżycie było wyższe po przebytych infekcjach o etiologii bakteriami Gram-dodatnimi niż o etiologii bakteriami Gram-ujemnymi (99,1% vs 97,6%; $p = 0,035$). Natomiast w grupie HCT nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu pacjentów po przebyciu infekcji bakteriami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi (odpowiednio 94,3% i 92,9%, $p = ns$). Analiza przeżycia zakażeń bakteryjnych w grupie HCT wykazała, że wszyscy pacjenci z podgrupy auto-HCT przeżyli

infekcje bakteryjne, co w istotny sposób różniło się w stosunku do podgrupy allo-HCT (odpowiednio 100% vs 93,2%, $p=0,034$).

Przeżycie po przebyciu zakażenia grzybiczego bez względu na poziom rozpoznania grzybicy (czyli PPP) było istotnie wyższe u chorych z grupy PHO niż HCT (odpowiednio 97,0% vs 84,8%; $p<0,001$). Szczegółowa analiza wykazała, że grupa PHO i HCT nie różni się między sobą przeżyciem grzybic potwierdzonych ($p=ns$) i prawdopodobnych ($p=ns$), natomiast znamienne lepsze przeżycie było obserwowane w grupie PHO niż HCT po przebyciu możliwej grzybicy (odpowiednio 100% vs 87,9%, $p<0,001$). Analiza przeżycia po przebyciu zakażeń grzybiczych wykazała 100% przeżycie po zakażeniu grzybiczym w podgrupie auto-HCT i 83,5% w grupie allo-HCT, jednak różnice między podgrupami nie były znamienne statystycznie ($p=ns$).

Analiza przeżycia po przebyciu infekcji wirusowych wykazała istotnie wyższe przeżycie w grupie PHO niż w grupie HCT (odpowiednio 100% vs 98,0%, $p=0,034$). Wskaźniki przeżycia w grupie HCT wyniosły dla poszczególnych infekcji: EBV - 96,0%(97/101; 95%CI=92,2-99,8), ADV - 96,4%(27/28; 95%CI=89,6-103,3), CMV - 98,5%(199/202; 95%CI=96,8-100,2) oraz 100% w przypadku infekcji BKV, VZV, Sars-CoV-2, JCV, rynowirusa, norowirusa, rotawirusa i wirusa grypy.

Szczegółowe dane dotyczące przeżycia po leczeniu poszczególnych rodzajów zakażeń w grupach PHO i HCT przedstawiono odpowiednio na rycinie 34-38 oraz w tabelach 31 i 32.

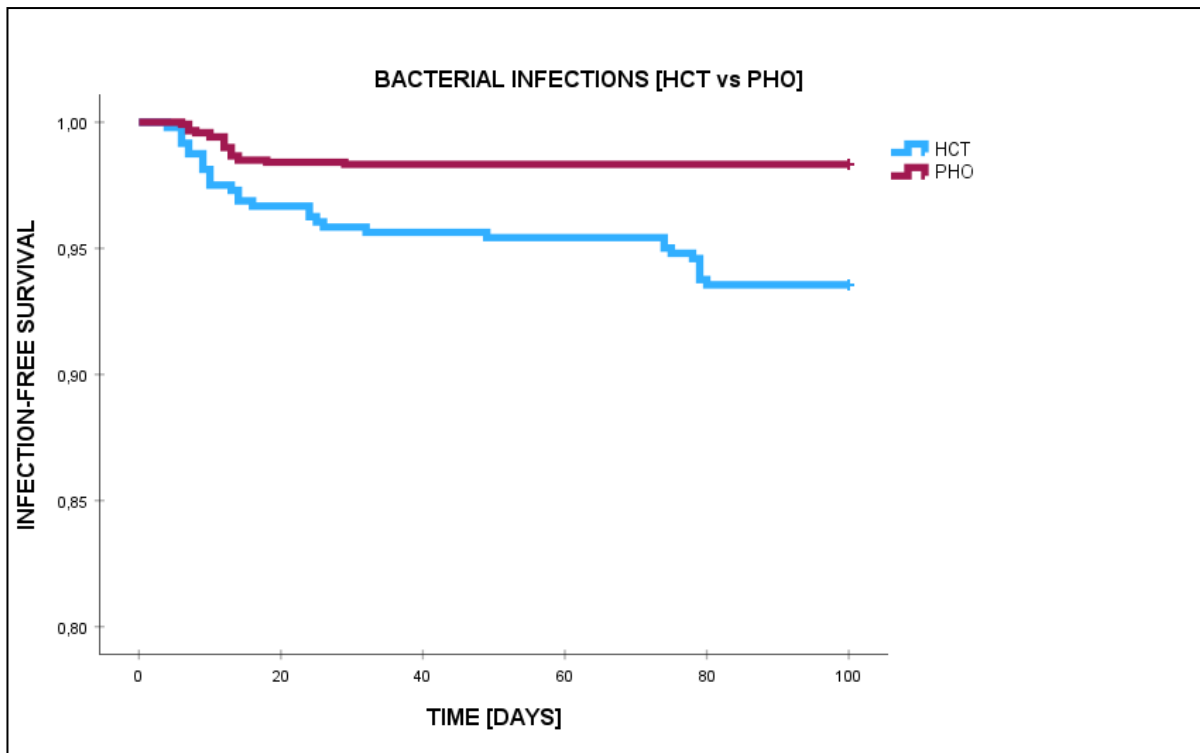
Tabela 31. Przeżycie (IFS) po powikłaniach infekcyjnych.

Zakażenia	PHO	HCT	p
Bakteryjne	0,983±0,004	0,936±0,011	<0,001
G(+)	0,991±0,004	0,943±0,016	
G(-)	0,976±0,006	0,929±0,016	
	p=0,035	p=0,535	
		AUTO 1,00 ALLO 0,932±0,012 p=0,034	
Grzybicze	0,970±0,012	0,848±0,030	<0,001
Potwierdzone	0,909±0,050	0,828±0,070	0,349
Prawdopodobne	0,929±0,040	0,820±0,054	0,132
Możliwe	1,00	0,879±0,040	<0,001
	p=0,004	p=0,689	
		AUTO 1,00 ALLO 0,835±0,032 p=0,159	
Wirusowe	1,00	0,980±0,007	0,034

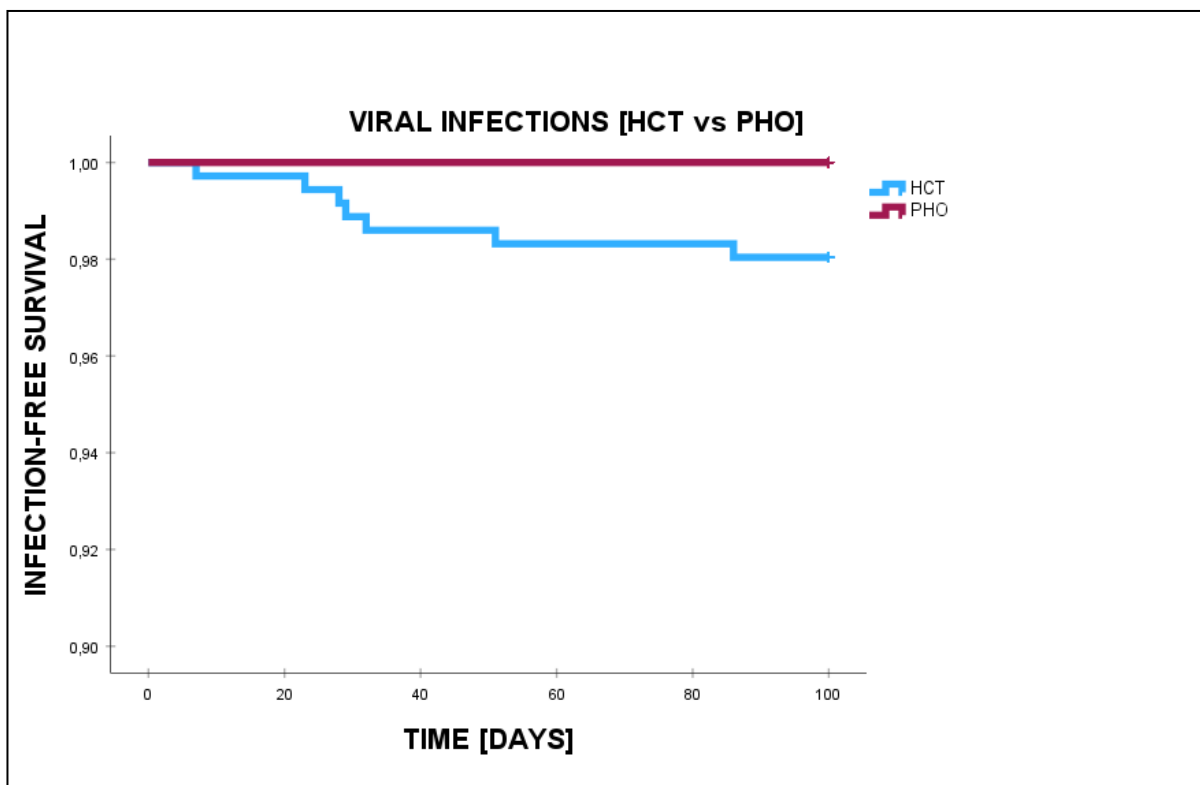
G(+) – bakterie Gram-dodatnie, G(-) – bakterie Gram-ujemne

Tabela 32. Liczba zgonów z powodu powikłań infekcyjnych.

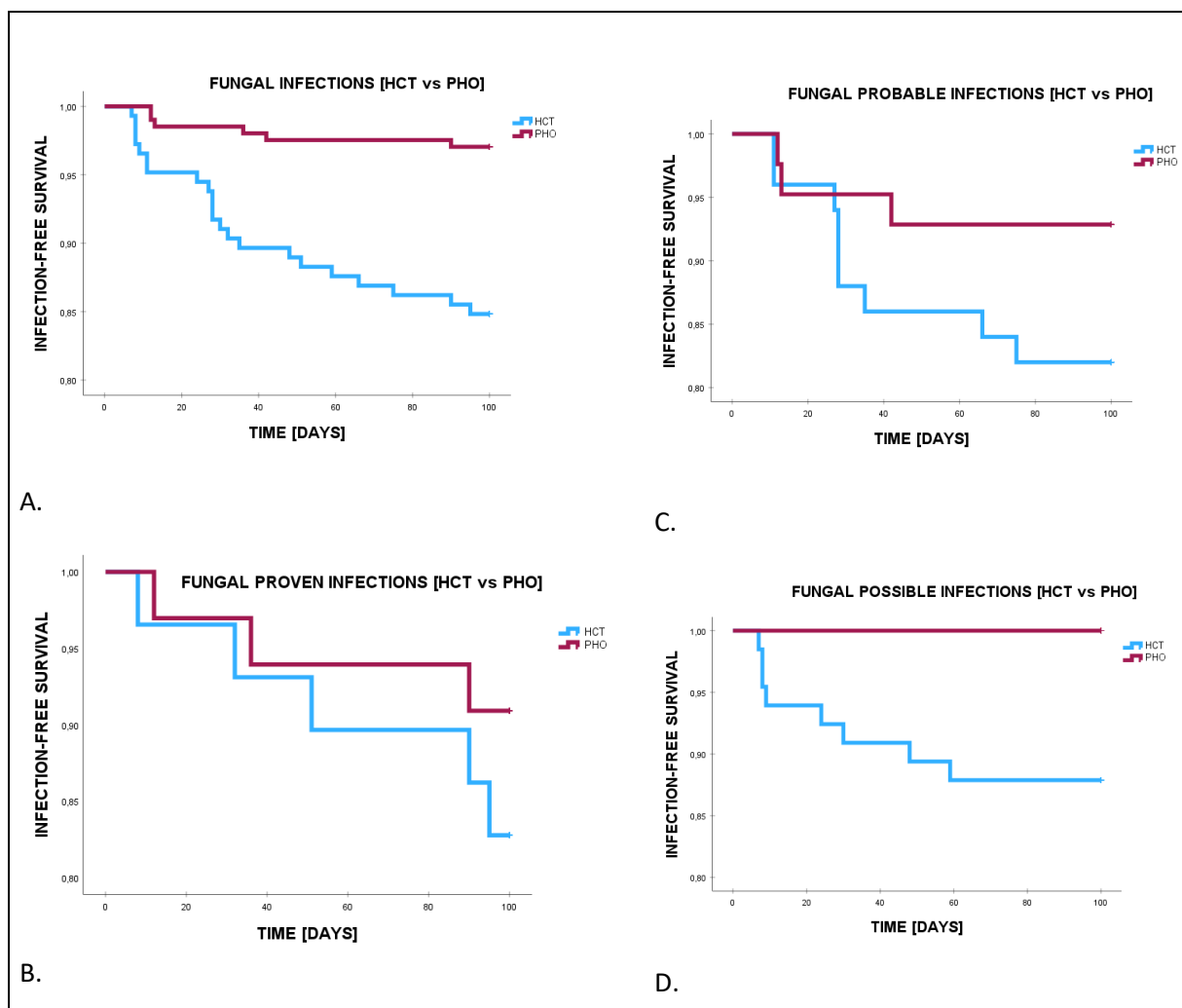
Zakażenia	PHO (n=608)	HCT (n=375)	p
Bakteryjne	20	30	<0,001
Grzybicze	6	22	<0,001
Wirusowe	0	7	<0,001



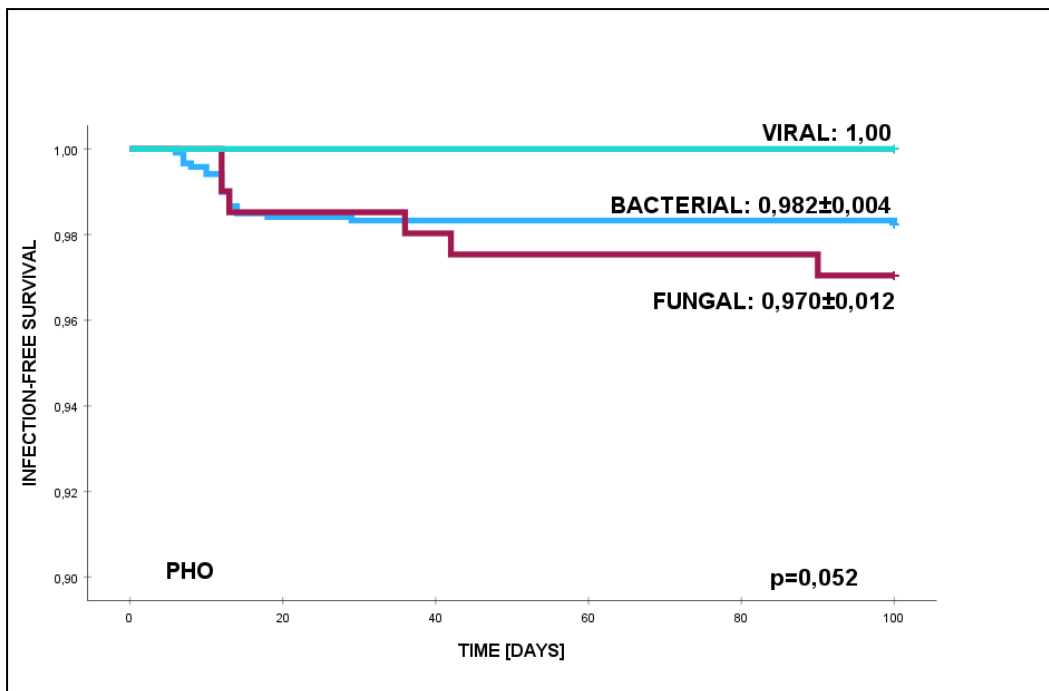
Rycina 34. Przeżycie po leczeniu zakażeń bakteryjnych (HCT vs PHO) (różnica znamienna statystycznie; $p < 0,001$).



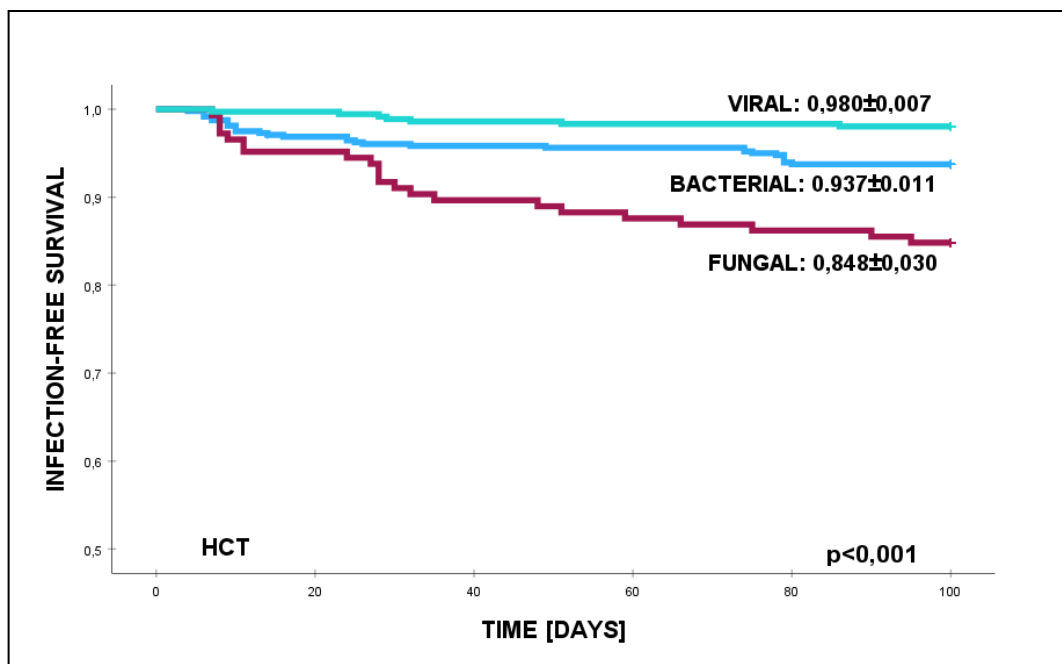
Rycina 35. Przeżycie po leczeniu zakażeń wirusowych (HCT vs PHO) (różnica znamienna statystycznie; $p < 0,001$).



Rycina 36. Przeżycie po leczeniu zakażeń grzybiczych (HCT vs PHO): A. wszystkich IFD (PPP) (różnica znamionna statystycznie; $p < 0,001$), B. potwierdzonych IFD (różnica nieznamionna statystycznie; $p = ns$), C. prawdopodobnych IFD (różnica nieznamionna statystycznie; $p = ns$), D. możliwych IFD (różnica znamionna statystycznie; $p < 0,001$).



Rycina 37. Przeżycie po leczeniu wszystkich rodzajów zakażeń w grupie PHO.



Rycina 38. Przeżycie po leczeniu wszystkich rodzajów zakażeń w grupie HCT.

5.6.1. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu z powodu infekcji

W analizie wielowariantowej ryzyka zgonu z powodu infekcji uwzględniono następujące czynniki: rodzaj terapii (przeszczepowa HCT vs chemioterapia nie-przeszczepowa PHO), etiologię infekcji (bakteryjna vs grzybicza vs wirusowa), przedziały czasowe (dwuletnie okresy), rozpoznanie choroby zasadniczej (w tym: rozpoznanie ostrej białaczki vs inne rozpoznania), wiek pacjenta (jako zmienna ciągła; oraz wiek <10 vs ≥10 lat) i długość czasu trwania leczenia (<21 vs ≥21 dni).

Uwzględniając wszystkich pacjentów łącznie, dwa czynniki miały istotnie statystyczny niekorzystny wpływ na przeżycie z powodu infekcji: terapia przeszczepowa oraz zakażenie o etiologii grzybiczej (tabela 33).

Tabela 33. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu z powodu infekcji.

Czynnik ryzyka	Charakterystyka	HR (95%CI)	p
Rodzaj terapii	PHO	1	<0,0001
	HCT	2,7 (1,7-4,3)	
Etiologia infekcji	Wirusowa	1	
	Bakteryjna	1,9 (1,1-3,2)	0,0156
	Grzybicza	4,7 (2,1-10,6)	0,0002

HR – współczynnik ryzyka, 95%CI – 95% przedział ufności

Przeprowadzono również analizę czynników ryzyka w podgrupach pacjentów w zależności od stosowanej terapii. Wśród pacjentów po HCT, ryzyko zgonu z powodu infekcji było podwyższone w przypadku zakażeń grzybiczych (HR=4,4; 95%CI=1,9-10,1; p=0,005) w stosunku do zakażeń wirusowych. Wzrost ryzyka zgonu z powodu zakażeń bakteryjnych nie osiągnął znamienności statystycznej (HR=1,7; 95%CI=0,9-3,2; p=0,0706). Natomiast wśród pacjentów PHO nie wykazano istotnego wpływu żadnego czynnika ryzyka na śmiertelność z powodu infekcji.

6. DYSKUSJA

Wśród pacjentów chorych na nowotwory złośliwe oraz poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zakażenia są jednym z najczęściej występujących powikłań, niejednokrotnie prowadząc do zgonu [24,44,61,78,79]. Obserwowany w onkohematologii dziecięcej na przestrzeni ostatnich lat rozwój procedur diagnostycznych, możliwości terapeutycznych oraz powszechne stosowanie cewników centralnych spowodował częstsze występowanie czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia powikłań infekcyjnych takich jak przerwanie ciągłości skóry, zmiany w naturalnych barierach organizmu, przedłużająca się neutropenia oraz dysfunkcja wrodzonej i nabytej odporności [24,29,61,78,80]. Stosowanie glikokortykosteroidów oraz przedłużająca się neutropenia wywołana przyjmowaniem chemioterapeutyków są najważniejszymi czynnikami ryzyka powikłań infekcyjnych [24,81,82]. W związku z powyższym niezmiernie ważna jest znajomość lokalnej epidemiologii i etiologii wszystkich rodzajów zakażeń. Rzetelne i aktualne analizy epidemiologiczne pozwalają na wdrażanie leczenia empirycznego, które niejednokrotnie okazuje się leczeniem celowanym, co skutkuje poprawą wyników leczenia.

Celem pracy była analiza występowania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych (grupa PHO) i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa HCT) w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii oraz w Oddziale Transplantacji Szpiku Kostnego dla Dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy na przestrzeni 12 lat. Mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia zidentyfikowano u 458 pacjentów z grupy PHO i 306 z grupy HCT.

Przedstawione w analizie dane dotyczące mediany czasu do wystąpienia pierwszego powikłania infekcyjnego są zgodne z danymi literaturowymi – dla wszystkich rodzajów zakażeń mediana jest krótsza w grupie pacjentów HCT niż u pacjentów PHO, natomiast nie ma różnic pomiędzy czasem wystąpienia pierwszego powikłania infekcyjnego pomiędzy pacjentami po allo-HCT i auto-HCT [61].

Najczęstszymi powikłaniami infekcyjnymi wśród pacjentów leczonych onkologicznie oraz poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych są zakażenia bakteryjne [48,61,83] co potwierdza się w przeprowadzonej przeze mnie analizie. Zakażenia

bakteryjne występowały częściej w grupie PHO (65,5%) niż w HCT (59,2%) a ryzyko rozwoju zakażenia było 1,3-krotnie wyższe w grupie PHO. Zarówno w grupie dzieci leczonych onkologicznie jak i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zakażenia te występowały częściej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi niż guzami litymi, jednak były zróżnicowane w zależności od rozpoznania. Największy odsetek zakażeń bakteryjnych w grupie PHO odnotowano w guzach kości (95,5%), jednakże biorąc pod uwagę nowotwory hematologiczne najczęściej występowały wśród pacjentów z AML (94,6%). W grupie HCT najwięcej zakażeń obserwowano wśród pacjentów z NHL (81,8%). Powyższe dane są w znacznej części zbieżne z danymi literaturowymi. W przeprowadzonym polskim wieloośrodkowym badaniu obejmującym 1768 dzieci leczonych onkologicznie i 308 poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wykazano, że kumulacyjna częstość infekcji bakteryjnych była wyższa w grupie pacjentów HCT i wynosiła 34,1 % a w grupie PHO 26,3% [61]. W grupie PHO zakażenia występowały częściej wśród pacjentów z nowotworami hematologicznymi, a dokładniej wśród pacjentów z AML, a w grupie HCT wśród dzieci z ALL, co wykazano również w badaniu Czyżewskiego i wsp. [48]. Natomiast w analizie przeprowadzonej w latach 2020-2021 przez Zawitkowską i wsp. stwierdzono, że wśród 361 pacjentów z ALL leczonych chemioterapią częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych wynosiła 78,5% [81]. W polskich ośrodkach onkohematologii dziecięcej stosowane są w miarę podobne standardy diagnostyki oraz profilaktyki przeciwniekcyjnej. Stąd, prawdopodobnie obserwowane różnice pomiędzy danymi uzyskanymi przeze mnie a danymi ogólnopolskimi czy danymi z innych ośrodków, mogą wynikać z innego procentowego udziału poszczególnych rozpoznań w opisywanych grupach.

Zarówno w mojej analizie jak i przeprowadzonej przez Styczyńskiego i wsp. [61] w grupach PHO i HCT etiologia zakażeń była spójna, tzn. dominowały zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi, a najczęściej izolowanym patogenem zarówno wśród pacjentów PHO jak i HCT była *Escherichia coli*, natomiast najczęstszym czynnikiem etiologicznym spośród bakterii Gram-dodatnich były *Clostridioides difficile* [61]. W innym ogólnopolskim badaniu obejmującym wszystkie ośrodki onkologii i hematologii dziecięcej przeprowadzonym w latach 2012-2017 przez Zając-Spychałę i wsp. [83] analizie poddano 5599 dzieci leczonych onkologicznie. W badaniu tym, również częściej obserwowano zakażenia o etiologii Gram-ujemnej a tylko w niektórych guzach litych przeważały

zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi. Te same proporcje opisała Zawitkowska i wsp. [81] analizując powikłania infekcyjne u dzieci leczonych z powodu ALL. W przeprowadzonym przez Vieira Filho i wsp. [78] w latach 2018-2021 w Brazylii badaniu obejmującym 96 pacjentów leczonych onkologicznie z powodu nowotworów hematologicznych oraz guzów litych wykazano częstsze występowanie zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi, tak jak w prezentowanych przeze mnie wynikach. Są one również zbieżne z wynikami prezentowanymi przez Styczyńskiego i wsp. [61] wykazującymi, że najczęściej izolowanym drobnoustrojem była *Escherichia coli*. W innym wieloośrodkowym badaniu porównującym występowanie powikłań infekcyjnych u dzieci i dorosłych obejmującym wszystkie ośrodki przeszczepiania szpiku kostnego w Polsce w latach 2012-2015 wykazano odwrotną zależność, gdyż zakażenia bakteriami o etiologii Gram-ujemnej stanowiły 44,8% wszystkich zakażeń w grupie HCT, jednak w dalszym ciągu najczęściej izolowanym drobnoustrojem Gram-ujemnym była *Escherichia coli* [48]. Wśród zakażeń o etiologii Gram-dodatniej najczęściej izolowanym patogenem było *Enterococcus faecium* a *Clostridioides difficile* było drugie, co do częstości [48]. Wg Styczyńskiego i wsp. [61] w obu grupach (PHO i HCT) oraz wg Zając-Spychały i wsp. [83] a także Zawitkowskiej i wsp. [81] najczęstszą manifestacją kliniczną było BSI zaś w moim opracowaniu UTI, co może wynikać z faktu, że analizie poddano koinfekcje oraz infekcje nawrotowe, jako odrębne zakażenia.

Wprowadzenie empirycznej antybiotykoterapii poprawiło wyniki leczenia i zmniejszyło śmiertelność u pacjentów z przedłużającą się neutropenią oraz pacjentów immunoniekompetentnych, jednak przyczyniło się do wzrostu lekooporności zarówno wśród bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych. W porównaniu do pediatrycznych pacjentów nie-onkologicznych dzieci chore na nowotwory mają większe ryzyko zakażeń wywołanych przez drobnoustroje wielolekooporne, co przyczynia się do częstszych hospitalizacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej i może prowadzić do niekorzystnych wyników leczenia [78]. W przeprowadzonej przeze mnie analizie wykazałam, że zakażenia bakteriami wielolekoopornymi stanowiły 31,9% wszystkich zakażeń w grupie PHO i 42,4% w grupie HCT. W badaniu Vieira Filho i wsp. [78] odsetek ten był większy i stanowił 52% wszystkich infekcji bakteryjnych. Częstsze występowanie zakażeń drobnoustrojami wielolekoopornymi wśród dzieci poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych opisano również w badaniu Styczyński i wsp. [61] gdzie odsetek

ten wynosił odpowiednio 76,8% w grupie HCT i 38,3% w grupie PHO. W analizie wykazano, że bakterie wielolekooporne częściej występowały wśród szczepów bakterii Gram-ujemnych, co pokrywa się z wynikami uzyskanymi w badaniach ogólnopolskich, jak i pochodzących z innych ośrodków onkohematologii dziecięcej [48,61,83]. Odsetek izolatów wielolekoopornych pośród najczęściej izolowanego patogenu, jakim była *Escherichia coli* był niższy w mojej analizie (PHO 47,4%, HCT 61,7%) niż w badaniu Styczyńskiego i wsp. [61] (PHO 63,7%, HCT 82,4%) oraz Czyżewskiego i wsp. [48] (HCT 75,9%). Wynika to prawdopodobnie z rygorystycznie prowadzonej polityki antybiotykowej (antimicrobial stewardship) w naszym ośrodku polegającej m.in. na szybkiej deeskalacji antybiotykoterapii empirycznej w przypadku identyfikacji szczepu wywołującego zakażenie i nie przedłużaniu jej niepotrzebnie w sytuacjach, które tego nie wymagają, a także stosowania w miarę możliwości antybiotyków o najwęższym spektrum działania, celem ograniczenia indukowania antybiooporności [84,85].

Przeprowadzona przeze mnie analiza bakteryjnych powikłań infekcyjnych w zależności od rodzaju przeszczepienia wykazała, że ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych było ponad 2-krotnie wyższe u pacjentów po allo-HCT niż auto-HCT, co jest zgodne z ogólnopolskimi danymi pochodzącymi od dorosłych i dzieci [48], podczas gdy analiza Styczyńskiego i wsp. [61] wykazała, że ryzyka te były porównywalne w obu grupach. W badaniu Czyżewskiego i wsp. [48] tak samo jak w przeprowadzonej przeze mnie analizie wykazano, że zakażenia bakteryjne występowały częściej wśród dzieci po allo-HCT niż po auto-HCT. Porównanie częstości kumulacyjnych wykazało, że w cytowanym badaniu [48] były one niższe (36,9% allo-HCT vs 32,9% w auto-HCT) niż w mojej analizie (allo-HCT 64,6% vs auto-HCT 41,1%). W przeprowadzonym przez Jiménez-Hernández i wsp. [80] w latach 2010-2019 w Meksyku jednoośrodkowym badaniu obejmującym 99 pacjentów wykazano, że najczęstszym powikłaniem infekcyjnym po allo-HCT w populacji pediatrycznej tak jak i w mojej analizie były zakażenia bakteryjne (76,4%), jednak jako najczęstszą manifestację kliniczną tych zakażeń opisano BSI (34,6%), zaś zakażenia układu moczowego (UTI) były drugie co do częstości (25,9%). Natomiast w badaniach innych autorów [48,80] stwierdzono odwrotnie niż w mojej pracy, że zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi występowały częściej niż Gram-ujemnymi, a najczęściej izolowanym patogenem spośród bakterii Gram-dodatnich był

Staphylococcus epidermids (25,7%), zaś spośród bakterii Gram-ujemnych tak jak we wszystkich przytaczanych danych literaturowych *Escherichia coli* (19,8%).

W analizie przeprowadzonej przez Jiménez-Hernández i wsp. [80] udowodniono, że czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju bakteryjnego powikłania infekcyjnego u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych był wiek pacjenta w momencie przeprowadzenia HCT – ryzyko to rośnie wraz z wiekiem, szczególnie w grupach wiekowych 10,1–15 lat (HR = 3,33; 95%CI=1,62–6,85) i >15 lat (HR = 3,34; 95%CI=1,18–9,45). W przeprowadzonej przeze mnie analizie nie wykazano takiej zależności a jedynym znamienne statystycznym czynnikiem ryzyka rozwoju zakażenia bakteryjnego w grupie HCT było przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Inwazyjna choroba grzybicza jest jedną z najważniejszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów onkologicznych oraz poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [48,57,61,69,70,86]. W przeprowadzonej przeze mnie analizie wykazałam, że ogółem zakażenia grzybicze częściej występowały w grupie HCT niż PHO (38,7% vs 33,7%), jednak uwzględniając poziom rozpoznania grzybicy, rozpoznanie na poziomie możliwym częściej obserwowano wśród pacjentów PHO (21,1% vs 17,6%). Inwazyjne zakażenia grzybicze rozpoznane na poziomie pewnym i prawdopodobne występowały u łącznie 12,7 % pacjentów PHO i 21% pacjentów HCT. Z danych zebranych przez Zawitkowską i wsp. [81] wynika, że wśród pacjentów z ALL grzybica na poziomie możliwym dotyczyła 67,7% pacjentów, prawdopodobnym 17,7% a pewnym 14,6%. Największy odsetek rozpoznań możliwych jest efektem przede wszystkim ograniczania inwazyjnych procedur diagnostycznych w populacji pediatrycznej wynikającego z konieczności stosowania znieczulenia ogólnego, złego stanu ogólnego pacjenta lub nierzadko braku zgody rodziców. Wśród pacjentów onkologicznych najczęściej przypadków IFD (PPP) dotyczyło dzieci z AML/MDS/JMML (81,1%), w drugiej kolejności z ALL (55,4%), natomiast w grupie HCT najczęściej obserwowano wśród pacjentów z NHL (72,7%) a następnie z AML/MDS/JMML (62,7%). Zakażenia na poziomie pewnym i prawdopodobnym częściej występowały u pacjentów z nowotworami hematologicznymi niż guzami litymi zarówno w grupie PHO jak i HCT. W niemiecko-austriackim badaniu przeprowadzonym na 304 pacjentach przez Lehrnbecher i wsp. [87] analizującym zakażenia grzybicze u dzieci leczonych onkologicznie oraz poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych stwierdzono, że w grupie dzieci PHO zakażenia

grzybicze na poziomie pewnym i prawdopodobnym najczęściej występowały wśród pacjentów z AML (8,7%). Dane te są zbieżne z przedstawionymi w mojej analizie. Z danych zebranych przez Styczyńskiego i wsp. [61] wynika, że zakażenia grzybicze przeważały w grupie HCT, tak jak w mojej analizie, jednak częstość występowania IFD w poszczególnych jednostkach chorobowych była inna. W przytaczanej wcześniej publikacji [61] oraz w badaniu Czyżewskiego i wsp. [48] obserwowano, że IFD w grupie HCT najczęściej występowały wśród pacjentów z AML, zaś w moim opracowaniu z NHL. Najprawdopodobniej związane jest to ze stosowaną profilaktyką oraz leczeniem choroby podstawowej w okresie przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. W dokonanej przeze mnie analizie w grupie pacjentów z chłoniakiem Hodgkina nie odnotowano zakażeń grzybiczych podobnie jak w innym badaniu, gdzie w grupie PHO odsetek IFD był niski (1,8%) a w grupie HCT równy zero [61]. Zarówno wyniki uzyskane przeze mnie jak i przez Styczyńskiego i wsp. [61] wykazały, że odsetki rozpoznania IFD na poziomie pewnym i prawdopodobnym przeważały w grupach HCT niż w grupach PHO, z tym, że w moim opracowaniu częstości kumulacyjne były wyższe (PHO: 12,7% vs 3,0%, HCT: 21,0% vs 16,5%).

Uwzględniając rodzaj przeszczepienia, zakażenia grzybicze częściej występowały u pacjentów poddawanych allo-HCT (47,9%) niż u dzieci po auto-HCT (11,6%), co jest zgodne z wynikami przedstawionymi przez Czyżewskiego i wsp. (28,3% vs 14,7%) [48]. Porównując częstości kumulacyjne zakażeń grzybiczych po allo-HCT w moim opracowaniu odsetek był najwyższy (47,9%). W danych pochodzących z innych ośrodków, zarówno polskich jak i zagranicznych, odsetek ten był niższy i wynosił odpowiednio 30,6% w opracowaniu Styczyńskiego i wsp. [61], 28,3% w opracowaniu Czyżewskiego i wsp. [48] oraz tylko 8,1% w opracowaniu Jiménez-Hernández i wsp. [80]. Wynika to zapewne z faktu, że w badaniu Jiménez-Hernández i wsp. [80] analizie poddano jedynie zakażenia pewne i prawdopodobne. Na podstawie przeprowadzonej przeze mnie analizy stwierdzono 7-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w przypadku dzieci poddawanych allo-HCT w stosunku do auto-HCT, co również obserwowali inni autorzy [61].

W dostępnych danych literaturowych (Simms-Waldrup i wsp. [86], Styczyński i wsp. [61], Czyżewski i wsp. [48], Vieira Filho i wsp. [78] oraz Jiménez-Hernández i wsp. [80]) oraz w prezentowanym opracowaniu najczęstszym czynnikiem etiologicznym IFD była

Candida spp.. Odmienne zaś w badaniu Lehrnbecher i wsp. [87] gdzie najczęstszym czynnikiem był *Aspergillus spp.*

W analizie wielowariantowej wykazano, że istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju zakażenia grzybiczego w grupie PHO było rozpoznanie ostrej białaczki, co pokrywa się z wynikami zawartymi w opracowaniach Zawitkowskiej i wsp. [81] gdzie odsetek rozpoznań IFD w ALL był wysoki oraz Lehrnbecher i wsp. [87] gdzie IFD najczęściej występowała w AML. Co więcej taką samą zależność wykazał Styczyński i wsp. [61] obserwując najczęstsze występowanie infekcji grzybiczych u pacjentów z AML i ALL (łącznie 69,6%).

Dostępne dane literaturowe dotyczące częstości występowania zakażeń wirusowych u pacjentów onkologicznych leczonych w sposób konwencjonalny są ograniczone. Wynikać może to z faktu, że infekcje te, choć nie zawsze, to jednak często mają łagodny przebieg i nie wymagają hospitalizacji. Z uwagi na znaczny deficyt odporności wynikający ze stosowanej chemioterapii mieloablacyjnej większą rolę odgrywają one u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [49]. W przeprowadzonej przeze mnie analizie zakażenia wirusowe występowały prawie dwukrotnie częściej w grupie HCT (48,3%) w porównaniu do grupy PHO (26%). W analizowanym okresie czasu w latach 2020-2023 zmagaliśmy się z pandemią COVID-19, co znalazło swoje odzwierciedlenie w niniejszym opracowaniu. Wśród dzieci leczonych onkologicznie najczęściej występowały zakażenia ADV (9,2%), następnie rotawirusem (8,1%) a trzecim, co do częstości był Sars-CoV-2 (6,9%). Zakażenia wirusem SARS-CoV-2 znacznie częściej były obserwowane w grupie PHO (6,9%) niż HCT (1,3%) co najprawdopodobniej wynika ze stosowanej profilaktyki niespecyficznej w oddziale transplantacyjnym oraz z większego reżimu sanitarno-epidemiologicznego przestrzeganego przez pacjentów i ich rodziny w okresie poprzyszczepowym.

Szczegółowa analiza wśród pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wykazała, że w grupie dzieci poddawanych allo-HCT zakażenia wirusowe występowały znamienne częściej niż w grupie auto-HCT (62,9% vs 5,3%) a ryzyko rozwoju infekcji wirusowej po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych było 30-krotnie wyższe niż po przeszczepieniu komórek autologicznych. We wczesnym okresie poprzyszczepowym najczęściej występowały zakażenia o etiologii CMV, EBV i BKV (odpowiednio 37,5%, 30,7%, 9,9%). Dane te są zbieżne z tymi pochodzącymi

z wieloośrodkowych opracowań polskich. Wg Styczyńskiego i wsp. [61] częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych wynosiła 49,1% w grupie allo-HCT i 5,3% w auto-HCT. W badaniu obejmującym pacjentów pediatrycznych i osoby dorosłe przeprowadzonym przez Czyżewskiego i wsp. [48] w grupie allo-HCT zakażenia te występowały z częstością 56,3%. Natomiast w wymienionych powyżej opracowaniach częstość występowania poszczególnych patogenów była inna - najczęściej występowały zakażenia CMV, następnie BKV a na trzecim miejscu EBV. W badaniu Jiménez-Hernández i wsp. [80] częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych wśród dzieci poddawanych allo-HCT była znacząco mniejsza i wynosiła 15,0%. Tak jak w wymienionych polskich opracowaniach w przytaczanym powyżej badaniu najczęściej występowały zakażenia CMV (7,9%), później BKV (2,2%), jednak trzecim, co do częstości był półpasiec (2,2%) a zakażenie EBV występowało z częstością 1,4% [80]. Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie występowania wirusów CMV i EBV na świecie pozostają one nadal istotnym czynnikiem zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów poddawanych przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych.

Zarówno w danych literaturowych jak i przeprowadzonej przeze mnie analizie przeżycie po wszystkich rodzajach infekcji było lepsze w grupie PHO niż HCT [61]. Z danych zebranych przez Lehrnbecher i wsp. [87] wynika, że w grupie dzieci leczonych onkologicznie nie odnotowano zgonu z powodu zakażenia grzybiczego pewnego lub prawdopodobnego w przeciwieństwie do dzieci poddawanych przeszczepieniu. Według Czyżewskiego i wsp. [48], dla zakażeń grzybiczych wyniki leczenia były lepsze w grupie pacjentów po auto-HCT niż allo-HCT bez względu na poziom rozpoznania grzybicy, podczas gdy w mojej analizie nie wykazano takiej zależności (różnica była nieznamienna statystycznie). Dla zakażeń wirusowych najniższe przeżycie obserwowane było dla zakażeń o etiologii EBV (96%), natomiast w opracowaniu Czyżewskiego i wsp. [48] w przypadku tego zakażenia 100 % pacjentów przeżyło infekcję [48]. Zgony obserwowane w naszej analizie prawdopodobnie wynikały z rozwoju poprzyszczepowego zespołu limfoproliferacyjnego (ang. *post-transplant lymphoproliferative disease*, PTLD). Wg Styczyńskiego i wsp. [61] w grupie allo-HCT przeżycie dla zakażeń o etiologii BKV wyniosło 94,2% podczas gdy w mojej analizie wyniosło 100%.

Powikłania infekcyjne stanowią problem również wśród dorosłych pacjentów leczonych onkologicznie [88–92]. Z danych pochodzących z różnych ośrodków [88,89,93]

wynika, że ponad 95% pacjentów z ostrą białaczką szpikową w okresie indukcji ma minimum jeden epizod gorączki neutropenicznej i/lub udokumentowane zakażenie. Infekcje są przyczyną połowy zgonów w tej populacji a wskaźnik śmiertelności związany z zakażeniem wynosi 3-7,3%. W większości przypadków niepowodzenia terapeutyczne są efektem zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi oraz inwazyjną chorobą grzybiczą. Wg dostępnych danych literaturowych powikłania infekcyjne dotyczą 82% dzieci i dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [61,94–97]. Wg Czyżewskiego i wsp. [48] powikłania infekcyjne częściej występowały u dzieci, a częstości kumulacyjne poszczególnych zakażeń u dzieci w porównaniu do dorosłych wynosiły: dla zakażeń bakteryjnych 95,5% vs 91,4%, grzybiczych 25,3% vs 6,3% i wirusowych 56,3% vs 29,3% po allo-HCT i 6,6% vs 0,8% po auto-HCT. Wśród infekcji bakteryjnych występujących u dorosłych dominowały zakażenia o etiologii Gram-ujemnej. Wyniki leczenia zakażeń bakteryjnych były lepsze wśród dzieci, natomiast zakażeń wirusowych i grzybiczych porównywalne. W populacji pediatrycznej wskaźniki przeżywalności były wyższe a śmiertelność związana z infekcją wynosiła 7,8% u dzieci i 18,4% u dorosłych. W wyżej wymienionym badaniu wykazano, że dzieci miały 2,5-krotnie wyższe ryzyko rozwoju powikłań infekcyjnych i 2,5-krotnie lepsze wyniki leczenia niż dorośli.

Przeprowadzona analiza ma swoje ograniczenia gdyż jest retrospektywną, jednoośrodkową analizą, choć dane zbierano okresowo w sposób regularny. Na przestrzeni lat dokonał się postęp w używanych metodach diagnostycznych zarówno mikrobiologicznych jak i obrazowych, a co za tym idzie wzrost czułości i swoistości w rozpoznawaniu poszczególnych jednostek chorobowych czy identyfikacji patogenów. Przez cały okres obserwacji prowadzono regularny screening w zakresie wirusa CMV i EBV u pacjentów po przeszczepieniach allogenicznym, natomiast w przypadku pozostałych infekcji wirusowych diagnostykę rozpoczynano w momencie wystąpienia objawów klinicznych. Ponadto, w rozpoznawaniu zakażeń układu oddechowego wykorzystano testy antygenowe, których czułość jest ograniczona w związku, z czym wyniki mogły być fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne, co mogło wpłynąć na uzyskane wyniki. Natomiast coraz szersze stosowanie molekularnych metod diagnostycznych w identyfikacji patogenów wirusowych a także bakteryjnych i grzybiczych nie tylko zwiększyło wykrywalność, ale i przyspieszyło diagnostykę [98–100].

Podsumowując, coraz lepsze metody diagnostyczne i terapeutyczne przyczyniają się do znacznej poprawy wyleczalności i przeżywalności wśród dzieci z chorobami nowotworowymi, hematologicznymi i pierwotnymi niedoborami odporności. Postęp ten niesie jednak za sobą nowe wyzwania, którymi są między innymi powikłania infekcyjne. Mimo, że i w tej kwestii dostępne są coraz to nowsze metody diagnostyczne umożliwiające szybkie wdrożenie leczenia empirycznego obok nawrotów choroby, toksyczności lekowych a w przypadku pacjentów poddawanych przeszczepianiu allogenicznym komórek krwiotwórczych choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, powikłania infekcyjne nadal są jedną z najczęstszych przyczyn niepowodzeń terapeutycznych. Większość dostępnych badań analizujących zakażenia dotyczy dzieci z najczęstszym typem nowotworu, czyli ostrą białaczką limfoblastyczną i w głównej mierze skupia się tylko na wybranych rodzajach zakażeń, jakim jest bakteriemia. Mimo tego, że najczęstszym powikłaniem infekcyjnym są zakażenia bakteryjne to jednak wskaźniki przeżycia są najniższe dla pewnych i prawdopodobnych zakażeń grzybiczych. Znajomość etiologii i epidemiologii zakażeń występujących na danym terenie wśród pacjentów immunoniekompetentnych przyczynia się do szybszego wdrożenia skutecznego leczenia a co za tym idzie poprawia wskaźniki przeżywalności. Żywię dużą nadzieję, że kontynuacja badań i szczegółowa analiza przyczynią się do poprawy wyleczalności wszystkich powikłań infekcyjnych gdyż w dalszym ciągu pozostają one niezadowolające dla każdego lekarza praktyka.

7. WNIOSKI

1. W przeprowadzonej analizie jednoośrodkowej z okresu 12 lat wykazano, że zarówno wśród pacjentów onkologicznych jak i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych najczęstszym powikłaniem infekcyjnym są zakażenia bakteryjne. Wszystkie rodzaje zakażeń częściej dotyczą pacjentów z nowotworami hematologicznym niż z guzami litymi. Dzieci po allo-HCT mają większe ryzyko rozwoju zakażeń niż pacjenci po auto-HCT.
2. Kumulacyjna częstość zakażeń bakteryjnych była wyższa w grupie pacjentów PHO, natomiast zakażenia grzybicze i wirusowe występowały częściej w grupie dzieci poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.
3. Wśród pacjentów poddawanych allo-HCT powikłania infekcyjne, zarówno bakteryjne, grzybicze jak i wirusowe występowały znacznie częściej niż wśród pacjentów poddawanych auto-HCT.
4. We wszystkich rodzajach infekcji (bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych) przeżycie było wyższe w grupie pacjentów PHO niż HCT. Najniższe wskaźniki przeżycia odnotowano dla zakażeń grzybiczych w obu porównywanych grupach.

8. SPIS TABEL I RYCIN

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów dziecięcych wg <i>International Classification of Childhood Cancer, ICCC</i> , wersja 3.	9
Tabela 2. Czynniki kwalifikujące pacjenta do grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych.	12
Tabela 3. Charakterystyka grupy PHO i HCT z mikrobiologicznie potwierdzonymi zakażeniami.	19
Tabela 4. Podsumowanie leków stosowanych w profilaktyce u pacjentów.	25
Tabela 5. Mediana czasu od rozpoznania choroby nowotworowej lub przeszczepienia do wystąpienia powikłania infekcyjnego.	31
Tabela 6. Manifestacja kliniczna zakażeń bakteryjnych w grupie PHO.	35
Tabela 7. Rodzaje wyizolowanych bakterii w grupie PHO.	36
Tabela 8. Najczęstsze Gram-ujemne izolaty bakteryjne w grupie PHO.	37
Tabela 9. Najczęstsze Gram-dodatnie izolaty bakteryjne w grupie PHO.	37
Tabela 10. Odsetek bakterii MDR w grupie PHO z uwzględnieniem rodzajów bakterii.	38
Tabela 11. Częstość zakażeń bakteryjnych w grupie HCT w zależności od choroby podstawowej.	40
Tabela 12. Manifestacja kliniczna zakażeń bakteryjnych w grupie HCT.	44
Tabela 13. Rodzaje wyizolowanych bakterii w grupie HCT.	45
Tabela 14. Najczęstsze zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi w grupie HCT.	46
Tabela 15. Najczęstsze zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi w grupie HCT.	46
Tabela 16. Odsetek bakterii MDR w grupie HCT z uwzględnieniem rodzajów bakterii.	47
Tabela 17. Etiologia pewnych zakażeń grzybiczych.	66
Tabela 18. Częstość zakażeń wirusowych w grupie PHO w zależności od etiologii.	69
Tabela 19. Częstość zakażeń wirusowych w grupie HCT w zależności od etiologii.	72
Tabela 20. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie HCT(auto-HCT) w zależności od etiologii.	75
Tabela 21. Ryzyko względne powikłań infekcyjnych w grupie PHO i HCT.	76
Tabela 22. Ryzyko względne zakażenia bakteriami G-dodatnimi i Gram-ujemnymi w grupach PHO i HCT.	76

Tabela 23. Ryzyko względne zakażenia bakteriami G-dodatnimi i Gram-ujemnymi w grupach PHO i HCT uwzględniając liczbę wszystkich zakażeń.....	77
Tabela 24. Ryzyko względne zakażeń bakteryjnych w grupie HCT (allo-HCT i auto-HCT).....	77
Tabela 25. Ryzyko względne zakażenia bakteriami wielolekoopornymi w grupach PHO i HCT.	78
Tabela 26. Ryzyko względne zakażenia bakteriami MDR-dodatnimi i MDR-ujemnymi w grupach PHO i HCT uwzględniając liczbę wszystkich zakażeń.	78
Tabela 27. Ryzyko względne zakażeń grzybiczych w grupie HCT (allo-HCT i auto-HCT).	79
Tabela 28. Ryzyko względne zakażeń wirusowych w grupie HCT (allo-HCT i auto-HCT).	79
Tabela 29. Ryzyko infekcji w grupie HCT w porównaniu do grupy PHO w zależności od okresu czasu.	81
Tabela 30. Analiza czynników ryzyka zakażeń dla poszczególnych rodzajów infekcji i stosowanej terapii	82
Tabela 31. Przeżycie (IFS) po powikłaniach infekcyjnych.	84
Tabela 32. Liczba zgonów z powodu powikłań infekcyjnych.	84
Tabela 33. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu z powodu infekcji.....	88

Spis rycin

Rycina 1. Częstość występowania nowotworów złośliwych w populacji pediatrycznej.....	10
Rycina 2. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w grupie PHO.....	30
Rycina 3. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w grupie HCT.....	31
Rycina 4. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych w grupie PHO.	32
Rycina 5. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w zależności od choroby podstawowej w grupie PHO.	33
Rycina 6. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w grupie PHO w poszczególnych okresach czasu.....	34
Rycina 7. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych w grupie HCT.	39
Rycina 8. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w poszczególnych przedziałach czasu w grupie HCT.....	41

Rycina 9. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w zależności od rodzaju przeszczepienia w grupie HCT.	42
Rycina 10. Częstości kumulacyjne zakażeń bakteryjnych w grupie PHO, allo-HCT i auto-HCT	43
Rycina 11. Częstość kumulacyjna wszystkich zakażeń grzybiczych w grupie PHO.....	48
Rycina 12. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od poziomu rozpoznania w grupie PHO.	49
Rycina 13. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od choroby podstawowej w grupie PHO.	50
Rycina 14. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie PHO w okresach dwuletnich	51
Rycina 15. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie PHO.	52
Rycina 16. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie PHO w zależności od choroby podstawowej	53
Rycina 17. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie PHO w okresach dwuletnich.....	54
Rycina 18. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie HCT.	55
Rycina 19. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od poziomu rozpoznania w grupie HCT.....	56
Rycina 20. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w zależności od rodzaju przeszczepienia w grupie HCT	57
Rycina 21. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie HCT w zależności od choroby podstawowej	59
Rycina 22. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych w grupie HCT w poszczególnych okresach czasu	60
Rycina 23. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie HCT w zależności od choroby podstawowej	62
Rycina 24. Częstość kumulacyjna zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w poszczególnych okresach czasu w grupie HCT	63
Rycina 25. Częstość zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w grupie HCT w zależności od rodzaju przeszczepienia.....	64

Rycina 26. Częstości kumulacyjne zakażeń grzybiczych w grupie PHO, allo-HCT i auto-HCT ..	65
Rycina 27. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie PHO.	67
Rycina 28. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie PHO w okresach dwuletnich (różnice znamienne statystycznie; $p < 0,001$).	68
Rycina 29. Częstość zakażeń wirusowych w grupie HCT.	70
Rycina 30. Częstości kumulacyjne zakażeń wirusowych w grupie HCT w okresach dwuletnich	71
Rycina 31. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie HCT w zależności od rodzaju przeszczepienia.....	73
Rycina 32. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie HCT(allo-HCT) w zależności od etiologii.....	74
Rycina 33. Częstość kumulacyjna zakażeń wirusowych w grupie PHO, allo-HCT i auto-HCT ..	75
Rycina 34. Przeżycie po leczeniu zakażeń bakteryjnych (HCT vs PHO)	85
Rycina 35. Przeżycie po leczeniu zakażeń wirusowych (HCT vs PHO).	85
Rycina 36. Przeżycie po leczeniu zakażeń grzybiczych (HCT vs PHO).....	86
Rycina 37. Przeżycie po leczeniu wszystkich rodzajów zakażeń w grupie PHO.	87
Rycina 38. Przeżycie po leczeniu wszystkich rodzajów zakażeń w grupie HCT.	87

9. STRESZCZENIE

Wstęp

Powikłania infekcyjne są najczęstszą przyczyną zachorowalności i śmiertelności wśród dzieci leczonych onkologicznie i poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych. Pacjenci z nowotworami złośliwymi są szczególnie podatni na zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe. Stosowane w terapii nowotworów wieku dziecięcego wielokierunkowe schematy leczenia przyczyniają się do wystąpienia czynników ryzyka predysponujących do rozwoju zakażeń. Wśród nich do najważniejszych należą przedłużająca się neutropenia oraz stosowanie cewników centralnych.

Cel pracy

Celem pracy była analiza lokalnej etiologii i epidemiologii występowania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych u dzieci leczonych onkologicznie lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych wraz z określeniem skuteczności ich leczenia.

Pacjenci i metody

Analizą objęto łącznie 983 pacjentów hospitalizowanych w latach 2012-2023 w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii oraz w Oddziale Transplantacji Szpiku Kostnego dla Dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy. Wyodrębniono dwie grupy pacjentów: leczonych onkologicznie bez przeszczepienia komórek krwiotwórczych (grupa PHO) i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa HCT). W grupie PHO mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia zidentyfikowano u 458 pacjentów, z czego 215 stanowiły dziewczynki, a 243 chłopcy. Największy odsetek wśród pacjentów z potwierdzonymi infekcjami stanowili pacjenci z ALL (42,6%). W grupie HCT mikrobiologicznie potwierdzone zakażenia zidentyfikowano u 306 pacjentów, w tym u 128 dziewczynek i 178 chłopców. Największy odsetek pacjentów z potwierdzonymi infekcjami stanowili pacjenci z ALL (37,9%) i AML/MDS/JMML (23,2%).

Przeprowadzono retrospektywną analizę i porównano częstości występowania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w grupach PHO i HCT. W analizie uwzględniono rodzaj choroby podstawowej oraz rodzaj przeszczepienia (allo-HCT vs auto-HCT), a dane

zbierano w okresach dwuletnich. Dokonano analizy czynników ryzyka rozwoju zakażenia oraz ryzyka zgonu oraz oceniono skuteczność leczenia poszczególnych zakażeń poprzez ocenę przeżycia.

Wyniki

Zarówno w grupie PHO jak i HCT najczęstszym powikłaniem infekcyjnym były zakażenia bakteryjne (65,5% i 59,2%). W grupie PHO drugie, co do częstości były zakażenia grzybicze (33,7%), następnie wirusowe (26,0%), natomiast w grupie HCT odwrotnie – zakażenia wirusowe występowały z częstością 48,3% a grzybicze 38,7%. Powikłania infekcyjne częściej dotyczą dzieci z nowotworami hematologicznymi niż guzami litymi.

Wśród zakażeń bakteryjnych w obu grupach dominowały zakażenia o etiologii Gram-ujemnej (PHO 51,8%, HCT 55,9%) a najczęstszym izolowanym patogenem była *Escherichia coli* (PHO 37,7%, HCT 22,3%), zaś spośród bakterii Gram-dodatnich *Clostridioides difficile* (PHO 27,3%, HCT 24,1%). Najczęstszą obserwowaną manifestacją kliniczną w obu grupach było UTI (PHO 37,0%, HCT 36,4%). Zakażenia bakteriami wielolekoopornymi częściej występowały w grupie HCT (42,4% vs 31,9%) i dominowały wśród zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. Wśród pacjentów poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zakażenia bakteryjne częściej występowały w podgrupie allo-HCT niż auto-HCT (64,4% vs 41,1%). Ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych było 1,7-krotnie wyższe w grupie PHO i 2,6-krotnie wyższe w grupie allo-HCT.

Zakażenia grzybicze ogółem dominowały w grupie HCT, jednak szczegółowa analiza wykazała, że grzybicę na poziomie możliwym częściej rozpoznawano w grupie PHO (21,1% vs 17,6%). W grupie PHO IFD najczęściej występowało wśród pacjentów z AML (81,1%) i ALL (55,4%) zaś w grupie HCT wśród pacjentów z NHL (72,7%) i AML (62,7%). Zarówno w grupie PHO jak i HCT zakażenia nie występowały wśród dzieci z chorobą Hodgkina. Zakażenia na poziomie pewnym i prawdopodobnym występowały u 12,7% pacjentów PHO i 21% pacjentów HCT. Analizując zakażenia w grupie dzieci poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych infekcje grzybicze zdecydowanie częściej występowały po allo-HCT niż auto-HCT (25,4% vs 8,4%) a ryzyko zakażenia było 7-krotnie wyższe w grupie allo-HCT.

Biorąc pod uwagę zakażenia wirusowe w grupie pacjentów PHO najczęściej występowały zakażenia ADV (9,2%), rotawirusem (8,1%) i Sars-CoV-2 (6,9%). W grupie HCT etiologia była odmienna i tak najczęściej obserwowano zakażenia CMV (28%), EBV (23,2%) i BKV (9,9%). Te same proporcje występują wśród pacjentów allo-HCT, dla których ryzyko rozwoju zakażenia wirusowego było 30-krotnie wyższe niż dla dzieci po auto-HCT.

Na podstawie przeprowadzonej analizy czynników ryzyka stwierdzono, że wśród pacjentów HCT czynnikiem ryzyka każdego rodzaju zakażenia było przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych zaś w grupie PHO, rozpoznanie ostrej białaczki było czynnikiem ryzyka zakażeń grzybiczych.

Analiza efektów leczenia wykazała, że dla wszystkich rodzajów infekcji przeżycie było lepsze wśród pacjentów PHO. Najgorsze efekty leczenia zarówno w grupie PHO jak i HCT obserwowane są dla zakażeń grzybiczych. Jako czynniki ryzyka zgonu wykazano terapię przeszczepową oraz zakażenia o etiologii grzybiczej.

Wnioski

Podsumowując zebrane dane, najczęstszym powikłaniem infekcyjnym wśród dzieci leczonych onkologicznie i poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych były zakażenia bakteryjne. Kumulacyjna częstość zakażeń bakteryjnych była wyższa w grupie PHO, a zakażeń grzybiczych i wirusowych w grupie HCT. Bez względu na rodzaj infekcji powikłania częściej dotyczyły pacjentów z nowotworami hematologicznymi niż guzami litymi. Biorąc pod uwagę pacjentów poddawanych procedurze przeszczepowej zakażenia występowały znacznie częściej w grupie allo-HCT niż wśród pacjentów poddawanych auto-HCT. We wszystkich rodzajach infekcji przeżycie było wyższe w grupie pacjentów PHO niż HCT a najniższe wskaźniki przeżycia odnotowano dla zakażeń grzybiczych.

10. SUMMARY

Introduction

Infectious complications are the most common cause of morbidity and mortality among children undergoing oncological treatment or hematopoietic cell transplantation. Patients with malignant tumours are particularly susceptible to bacterial, fungal, and viral infections. The multidirectional treatment regimens used in the therapy of childhood cancers contribute to the occurrence of risk factors predisposing to the development of infections. The most important of these include prolonged neutropenia and the use of central catheters.

Objectives

The aim of the study was to analyse the local aetiology and epidemiology of bacterial, fungal and viral infections in children undergoing anticancer therapy or hematopoietic cell transplantation and determining the effectiveness of their treatment.

Patients and methods

The analysis included a total of 983 patients hospitalized in the years 2012-2023 in the Department of Paediatrics, Haematology and Oncology and in the Department of Bone Marrow Transplantation for Children of the University Hospital No. 1 in the city of Bydgoszcz. Two groups of patients were distinguished: those treated for oncology without hematopoietic cell transplantation (PHO group) and those undergoing hematopoietic cell transplantation (HCT group). In the PHO group, microbiologically confirmed infections were identified in 458 patients, 215 of whom were girls and 243 boys. The largest percentage of patients with confirmed infections were patients with ALL (42.6%). In the HCT group, microbiologically confirmed infections were identified in 306 patients, including 128 girls and 178 boys. The highest percentage of patients with confirmed infections were patients with ALL (37.9%) and AML/MDS/JMML (23.2%).

The data were collected in two-year periods and the analysis was made retrospectively. The incidence of bacterial, fungal and viral infections was compared in the PHO and HCT groups. The analysis included the type of underlying disease and the type of transplantation (allo-HCT vs auto-HCT). The study assessed the risk factors for the development of infection

and the risk of death. The effectiveness of the anti-infective therapy was assessed by event-free survival.

Results

Bacterial infections were the most common infectious complication in both, PHO and HCT groups (65,5% and 59,2%). In the PHO group fungal infection (33.7%) were the second, then viral infections (26.0%), while in the HCT group differently – viral infections occurred at a frequency of 48.3% and fungal at 38.7%. Considering the underlying disease, infectious complications were more common among children with haematological malignancies than children with solid tumours.

Among bacterial infections, Gram-negative infections predominated in both groups (PHO 51.8%, HCT 55.9%), and the most common isolated pathogen was *Escherichia coli* (PHO 37.7%, HCT 22.3%), while among Gram-positive bacteria, *Clostridioides difficile* (PHO 27.3%, HCT 24.1%). The most common clinical manifestation observed in both groups was UTI (PHO 37.0%, HCT 36.4%). Infections with multidrug-resistant bacteria were more common in the HCT group (42.4% vs 31.9%) and it was dominated among infections with Gram-negative species. Analysing patients undergoing hematopoietic cell transplantation, bacterial infections occurred more frequently in the allo-HCT subgroup than in the auto-HCT subgroup (64.4% vs 41.1%). The risk of developing bacterial infections was 1.7-fold higher in the PHO group and 2.6-fold higher in the allo-HCT group.

Fungal infections generally dominated in the HCT group, but the detailed analysis showed that possible IFD was diagnosed more often in the PHO group (21.1% vs 17.6%). In the PHO group, invasive fungal disease was most common among patients with AML (81.1%) and ALL (55.4%) but in the HCT group among patients with NHL (72.7%) and AML (62.7%). Infections did not occur among children with Hodgkin's disease in either the PHO or HCT groups. Proven and probable IFD occurred among 12.7% of PHO patients and 21% of HCT patients. In the group of children undergoing hematopoietic cell transplantation, fungal infections were much more common after allo-HCT than auto-HCT (25.4% vs 8.4%), and the risk of infection was 7-fold higher in the allo-HCT group.

The analysis of viral infections showed that the most common infections in the PHO group were ADV (9.2%), rotavirus (8.1%) and SARS-CoV-2 (6.9%). In the HCT group, the aetiology was different and the most common infections were CMV (28%), EBV (23.2%) and BKV (9.9%). The same proportions were observed among allo-HCT patients and for them the risk of developing a viral infection was 30-fold higher than for children after auto-HCT.

Based on the risk factor analysis, it was found that among HCT patients, allogenic hematopoietic cell transplantation was a risk factor for any type of infection, while in the PHO group, the diagnosis of acute leukaemia was a risk factor for fungal infections.

The analysis of treatment effects showed that for all types of infections, survival was better among PHO patients. In both, the PHO and HCT groups, the lowest survival rates were observed for fungal infections. Transplant therapy and IFD were shown to be risk factors for death.

Conclusions

Summing up the collected data, the most common infectious complication among children treated by anticancer therapy and undergoing hematopoietic cell transplantation was bacterial infections. The cumulative frequency of bacterial infections was higher among PHO group, fungal and viral infections among HCT group. Regardless of the type of infection, complications were more common among patients with hematological malignancies than with solid tumors. Considering patients undergoing a transplant procedure, infections occurred significantly more often among allo-HCT group than among patients undergoing auto-HCT. In all types of infections, survival was higher among PHO group than in the HCT group, and the lowest survival rates were noted for fungal infections.

11. PIŚMIENNICTWO

- [1] Balcerska A. Epidemiologia chorób nowotworowych u dzieci. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009;3:61–3.
- [2] Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. In: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, Kazanowska B, editors. *Onkologia i Hematologia Dziecięca*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021, p. 19–26.
- [3] Styczyński J, Balwierz W, Dembowska-Bagińska B, Kazanowska B, Wachowiak J, Matysiak M, et al. Paediatric oncology and haematology in Poland: position paper. *Pediatrics Polska* 2018;93:451–61. <https://doi.org/10.5114/polp.2018.82653>.
- [4] Kowalczyk J. Alarmujące objawy onkologiczne u dziecka. *Pediatrics Po Dyplomie* 2013;19–21.
- [5] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005;103:1457–67. <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>.
- [6] Malbari F. Pediatric Neuro-Oncology. *Neurologic Clinics* 2021;39:829–45. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2021.04.005>.
- [7] Kowalczyk J. Epidemiologia nowotworów dziecięcych. In: Kowalczyk J, editor. *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej*. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011, p. 5–12.
- [8] Styczyński J, Jachna-Sawicka K, Czyżewski K, Gospodarek E, Pogorzała M, Dylewska K, et al. Zakażenia gronkowcowe u dzieci z chorobami nowotworowymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Pediatrics Polska* 2015;90:26–31. <https://doi.org/10.1016/j.pepo.2014.11.004>.
- [9] Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2014;64:9–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>.
- [10] Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2014;64:83–103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>.
- [11] Demidowicz E, Pogorzała M, Łęcka M, Żołnowska H, Marjańska A, Kubicka M, et al. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Research* 2019;39:5203–7. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13717>.
- [12] Stankiewicz J, Kołtan A, Demidowicz E, Bartoszewicz N, Kołtan S, Czyżewski K, et al. Therapy results in pediatric Hodgkin lymphoma — does less mean better? Experience from a single children's oncology center. *Annals of Hematology* 2023;102:2109–17. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05268-5>.

- [13] Styczyński J. Where dreams come true: CAR-T cell therapy in Poland! *Acta Haematologica Polonica* 2020. <https://doi.org/10.2478/ahp-2020-0001>.
- [14] Marschollek P, Liszka K, Mielcarek-Siedziuk M, Gorczyńska E, Szczepanski T, Młynarski W, et al. Praktyczne aspekty terapii CAR-T u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z komórek B w Polsce: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. *Przegląd Pediatryczny* 2022.
- [15] Locatelli F, Shah B, Thomas T, Velasco K, Adedokun B, Aldoss I, et al. Incidence of CD19-negative relapse after CD19-targeted immunotherapy in R/R BCP acute lymphoblastic leukemia: a review. *Leukemia&Lymphoma* 2023;64:1615–33. <https://doi.org/10.1080/10428194.2023.2232496>.
- [16] Stankiewicz J, Demidowicz E, Bartoszewicz N, Kołtan A, Richert-Przygońska M, Styczyński J. The impact of CAR-T therapy for outcomes in primary refractory acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematologica Polonica* 2023:248–51. <https://doi.org/10.5603/AHP.a2023.0041>.
- [17] Dembowska-Bagińska B. Wczesne powikłania chemioterapii przeciwnowotworowej u dzieci – postępowanie. *Pediatrics Po Dyplomie* 2023.
- [18] Krawczuk-Rybak M, Latoch E. Risk factors for premature aging in childhood cancer survivors. *Developmental Period Medicine* 2019;23. <https://doi.org/10.34763/DEVPERIODMED.20192302.97103>.
- [19] Van Dorp W, Van Beek R, Laven J, Pieters R, De Muinck Keizer-Schrama S, Van Den Heuvel-Eibrink M. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin’s lymphoma treatment: a review. *Human Reproduction Update* 2012;18:12–28. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr038>.
- [20] Kruseova J, Zichova A, Eckschlager T. Premature aging in childhood cancer survivors (Review). *Oncology Letters* 2022;25:43. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13629>.
- [21] Krawczuk-Rybak M. Powikłania wczesne i późne chemio- i radioterapii. In: Styczyński J, Matysiak M, editors. *Hematologia i onkologia dziecięca dla lekarzy praktyków*, Czelej; 2022, p. 453–63.
- [22] Dembowska-Bagińska B. Działania niepożądane cytostatyków. In: Kowalczyk J, editor. *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011, p. 139–50.
- [23] Perek D. Podstawy chemioterapii. In: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, Kazanowska B, editors. *Onkologia i Hematologia Dziecięca*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021, p. 155–88.

- [24] Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Salamonowicz M, Matysiak M, et al. Infectious complications in children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group: incidence, epidemiology and etiology. *Leukemia & Lymphoma* 2019;60:124–32. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1466293>.
- [25] Afzal S, Ethier M-C, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, et al. Risk Factors for Infection-Related Outcomes During Induction Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;28:1064–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181aa6eae>.
- [26] Caniza M, Odio C, Mekkada S, Gonzalez M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Review of Hematology* 2015;8:627–45. <https://doi.org/10.1586/17474086.2015.1071186>.
- [27] Czyżewski K, Richert-Przygońska M, Wysocki M. Zakażenia w onkologii dziecięcej. In: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, Kazanowska B, editors. *Onkologia i Hematologia Dziecięca*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021, p. 1431–62.
- [28] Alali M, David M, Ham S, Danziger-Isakov L, Pisano J. Febrile Neutropenia Syndromes in Children: Risk Factors and Outcomes of Primary, Prolonged, and Recurrent Fever. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2021;43:962–71. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002221>.
- [29] Styczyński J. Infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation centers in 2012-2013: Incidence report. *Medical and Biological Sciences* 2014;28:55. <https://doi.org/10.12775/MBS.2014.017>.
- [30] Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Reviews* 2017;31:17–29. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.002>.
- [31] Gil L, Kałwak K, Piekarska A, Góra-Tybor J, Wierzbowska A, Bieniaszewska M, et al. Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020. *Acta Haematologica Polonica* 2020;51:60–72. <https://doi.org/10.2478/ahp-2020-0014>.
- [32] Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation* 2019;54:1525–52. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>.

- [33] Wachowiak J. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych w onkologii i hematologii dziecięcej: biologiczne podstawy, procedura, rola, postępy i perspektywy. In: Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, Kazanowska B, editors. *Onkologia i Hematologia Dziecięca*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2021, p. 1299–320.
- [34] Styczyński J. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych. In: Styczyński J, Matysiak M, editors. *Hematologia i onkologia dziecięca dla lekarzy praktyków*, Czelej; 2022, p. 443–52.
- [35] Czyżewski K, Styczyński J, Dębski R, Krenska A, Wysocki M. Wysokie dawki cyklofosfamidu po niemieloablacyjnym haploidentycznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u dziecka z nawrotową postacią nerwiaka zarodkowego: krok w kierunku rozdzielenia reakcji GVT i GVH. *Acta Haematologica Polonica* 2014;45:279–83.
<https://doi.org/10.1016/j.achaem.2014.02.006>.
- [36] Styczyński J. Przeszczepianie komórek krwiotwórczych ze zredukowaną toksycznością i intensywnością kondycjonowania u dzieci: rola treosulfanu. *Pediatrica Polska* 2011;86:523–31.
[https://doi.org/10.1016/S0031-3939\(11\)70527-3](https://doi.org/10.1016/S0031-3939(11)70527-3).
- [37] Wachowiak J, Balwierz W, Chybicka A, Drabko K, Gorczyńska E, Goździk J, et al. Wskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży – rekomendacje Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych – 2014. *Acta Haematologica Polonica* 2014;45:301–12. <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2014.09.001>.
- [38] Merli P, Algeri M, Galaverna F, Bertaina V, Lucarelli B, Boccieri E, et al. TCRαβ/CD19 cell-depleted HLA-haploidentical transplantation to treat pediatric acute leukemia: updated final analysis. *Blood* 2024;143:279–89.
- [39] Lee S. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017;129:30–7.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-686642>.
- [40] Jagasia M, Greinix H, Arora M, Williams K, Wolff D, Cowen E, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2015;21. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>.
- [41] Styczyński J, Piekarska A, Zaucha-Prażmo A, Zaucha JM, Zając-Spychała O, Wróbel T, et al. Antimicrobial prophylaxis in adults and children undergoing hematopoietic cell transplantation: 2021 Polish recommendations. *Acta Haematologica Polonica* 2021;52:528–42. <https://doi.org/10.5603/AHP.a2021.0097>.
- [42] Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2016;22:505–14. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.05.006>.

- [43] Bock A, Cao Q, Ferrieri P, Young J-A, Weisdorf D. Bacteremia in Blood or Marrow Transplantation Patients: Clinical Risk Factors for Infection and Emerging Antibiotic Resistance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013;19:102–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.016>.
- [44] Czyżewski K, Dziedzic M, Salamonowicz M, Fraczkiewicz J, Zajac-Spychala O, Zaucha-Prazmo A, et al. Epidemiology, Outcome and Risk Factors Analysis of Viral Infections in Children and Adolescents Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation: Antiviral Drugs Do Not Prevent Epstein–Barr Virus Reactivation. *Infection and Drug Resistance* 2019;12:3893–902. <https://doi.org/10.2147/IDR.S224291>.
- [45] Łojko A, Styczyński J, Nasiłowska-Adamska B, Mańko J, Kałwak K, Mensah-Glanowska P, et al. Real-life experiences of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in patients after hematopoietic stem cell transplantation. Polish Acute Leukemia Group (PALG) analysis. *Acta Haematologica Polonica* 2022;53.
- [46] Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009;113:5711–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-143560>.
- [47] Okinaka K, Inoue Y, Uchida N, Toya T, Ogawa H, Ozawa Y, et al. Clinical characteristics and risk factors of pneumococcal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants in the late phase: A retrospective registry study. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2023;29:726–30. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.015>.
- [48] Czyżewski K, Styczyński J, Giebel S, Fraczkiewicz J, Salamonowicz M, Zajac-Spychala O, et al. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. *Annals of Hematology* 2019;98:2197–211. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03755-2>.
- [49] Ballen K, Woo Ahn K, Chen M, Abdel-Azim H, Ahmed I, Aljurf M, et al. Infection Rates among Acute Leukemia Patients Receiving Alternative Donor Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016;22:1636–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.06.012>.
- [50] Hamilton B. Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program* 2018:228–35.
- [51] Malard F, Holler E, Sandmaier BM, Huang H, Mohty M. Acute graft-versus-host disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2023;9:27. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00438-1>.
- [52] Shi C, Huang J, Nambudiri V. Pediatric Cutaneous Graft Versus Host Disease: A Review. *Current Pediatric Reviews* 2018;13. <https://doi.org/10.2174/1573396313666170615091733>.

- [53] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann H, Beatty P, Hows J, et al. Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:825–8.
- [54] Wachowiak J. Transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci. In: Kowalczyk J, editor. *Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. Skrypt dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011, p. 121–38.
- [55] Zaidman I, Even-Or E, Aharoni E, Averbuch D, Dinur-Schejter Y, NaserEddin A, et al. Risk and promise: an 11-year, single-center retrospective study of severe acute GVHD in pediatric patients undergoing allogeneic HSCT for nonmalignant diseases. *Frontiers in Pediatrics* 2023;11:1194891. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1194891>.
- [56] Styczyński J, Czyżewski K, Siewiera K, Frączkiewicz J, Zając-Spychała O, Goździk J, et al. Zakażenia wirusowe u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Acta Haematologica Polonica* 2015;46:312–7. <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.03.004>.
- [57] Styczyński J, Siewiera K, Czyżewski K, Frączkiewicz J, Kałwak K, Gorczyńska E, et al. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Postępy Nauk Medycznych* 2015;28:361–6. <https://doi.org/10.5604/08606196.1157749>.
- [58] Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:199–209. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70600-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70600-9).
- [59] Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *New England Journal of Medicine* 2009;360:2730–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900386>.
- [60] Zawitkowska J, Drabko K, Szmydki-Baran A, Zaucha-Prażmo A, Lejman M, Czyżewski K, et al. Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: A report of study group for infections. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2019;25:774–9. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.04.005>.
- [61] Styczynski J, Czyzewski K, Wysocki M, Gryniiewicz-Kwiatkowska O, Kolodziejczyk-Gietka A, Salamonowicz 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. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2016;22:179.e1-179.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.017>.

- [62] MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:165–71. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0651-9>.
- [63] Mistrik M, Bojtarova E, Sopko L, Masakova L, Roziakova L, Martinka J, et al. Graft-versus-host disease management. *Bratislava Medical Journal* 2016;117:388–96. https://doi.org/10.4149/BLL_2016_077.
- [64] Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, Van Biezen A, Van Der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplantation* 2020;55:126–36. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0624-z>.
- [65] Jiang J, Sigmund A, Zhao Q, Elder P, Vasu S, Jaglowski S, et al. Impact of chronic graft- versus-host disease on non-relapse mortality and survival. *Leukemia & Lymphoma* 2024. <https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2365910>.
- [66] Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej. Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 8 sierpnia 2012 r. zmieniająca decyzję 2002/253/WE ustanawiającą definicje przypadku w celu zgłaszania chorób zakaźnych do sieci wspólnotowej na podstawie decyzji nr 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady.
- [67] Czyżewski K, Gałązka P, Zalas-Więcek P, Gryniwicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Semczuk K, et al. Infectious complications in children with malignant bone tumors: a multicenter nationwide study. *Infection and Drug Resistance* 2019;12:1471–80. <https://doi.org/10.2147/IDR.S199657>.
- [68] Styczyński J, Czyżewski K, Frączkiewicz J, Salamonowicz M, Piekarska A, Adamska M, et al. Clinical spectrum and outcome of invasive mucormycosis in children and adults: Polish experience of the decade 2010–2019. *Acta Haematologica Polonica* 2020;51:157–63. <https://doi.org/10.2478/ahp-2020-0028>.
- [69] Donnelly J, Chen S, Kauffman C, Steinbach W, Baddley JW, Verweij P, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;71:1367–76. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>.
- [70] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, 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. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46:1813–21. <https://doi.org/10.1086/588660>.

- [71] Styczynski J, Gil L, on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42:S77–81. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.289>.
- [72] Kowalczyk J, Stefaniak M, Kałwak K, Matysiak M, Szczepański T, Styczyński J. Standards of diagnostic and therapeutic management of invasive fungal disease in children: recommendations of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Postępy Nauk Medycznych* 2016.
- [73] Czyżewski K, Frączkiewicz J, Zielecka D, Szmydki-Baran A, Zalas-Więcek P, Gospodarek-Komkowska E, et al. Posaconazole in prophylaxis of invasive fungal disease in children and adolescents: one-year follow-up of refund program. *Postępy Nauk Medycznych* 2016.
- [74] Styczyński J, Czyżewski K, Wysocki M, Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Ociepa T, et al. Micafungin in invasive fungal infections in children with acute leukemia or undergoing stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2016;57:2456–9. <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1143937>.
- [75] Groll A, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *The Lancet Oncology* 2021;22:e254–69. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30723-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30723-3).
- [76] Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly J, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016;71:2397–404. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw157>.
- [77] Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2020;71:226–36. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1082>.
- [78] Vieira Filho J, Ribeiro V, Do Nascimento Á, Maria Alves De Melo M. Infections in Children with Cancer Admitted in an Oncology Reference Hospital: A Cross-sectional Study. *Current Microbiology* 2023;80:315. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03420-y>.
- [79] Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, Sarbu V, Arghirescu ST, Ciorica O, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients—A Systematic Review. *Diagnostics* 2022;12:1800. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081800>.
- [80] Jiménez-Hernández E, Núñez-Enriquez J, Arellano-Galindo J, De Los Angeles Del Campo-Martínez M, Reynoso-Arenas PV, Reyes-López A, et al. Infections and risk factors for infection-

related mortality after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Mexico: A single center retrospective study. *PLOS ONE* 2023;18:1–20.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284628>.

- [81] Zawitkowska J, Drabko K, Lejman M, Kowalczyk A, Czyżewski K, Dziedzic M, et al. Incidence of bacterial and fungal infections in Polish pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia during the pandemic. *Scientific Reports* 2023;13:22619. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50093-5>.
- [82] Delebarre M, Dessein R, Lagrée M, Mazingue F, Sudour-Bonnange H, Martinot A, et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *Journal of Infection* 2019;79:95–100. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.06.008>.
- [83] Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, et al. Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microbial Drug Resistance* 2021;27:53–63. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0393>.
- [84] Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D, Mikulska M, Viscoli 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;98:1826–35. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025>.
- [85] Zając-Spychała O, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Salamonowicz M, Zaucha-Prazmo A, Gospodarek-Komkowska E, Wrobel G, et al. Standards of diagnostic and therapeutic management of bacterial infections in children: recommendations of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Przegląd Pediatryczny* 2018.
- [86] Simms-Waldrip T, Rosen G, Nielsen-Saines K, Ikeda A, Brown B, Moore T. Invasive fungal infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Infectious Diseases* 2015;47:218–24. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.985709>.
- [87] Lehrnbecher T, Schöning S, Poyer F, Georg J, Becker A, Gordon K, et al. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Children With Hematological Malignancies and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Study. *Frontiers in Microbiology* 2019;10:681. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00681>.
- [88] Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, Botton SD, Revel TD, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53:1068–76.
<https://doi.org/10.3109/10428194.2011.636812>.
- [89] Even C, Bastuji-Garin S, Hicheri Y, Pautas C, Botterel F, Maury S, et al. Impact of invasive fungal disease on the chemotherapy schedule and event-free survival in acute leukemia patients

- who survived fungal disease: a case-control study. *Haematologica* 2011;96:337–41.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2010.030825>.
- [90] Georgiadou S, Lewis R, Best L, Torres H, Champlin R, Kontoyiannis D. The impact of prior invasive mold infections in leukemia patients who undergo allo-SCT in the era of triazole-based secondary prophylaxis. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2012.89>.
- [91] Cattaneo C, Zappasodi P, Mancini V, Annaloro C, Pavesi F, Skert C, et al. Emerging resistant bacteria strains in bloodstream infections of acute leukaemia patients: results of a prospective study by the Rete Ematologica Lombarda (Rel). *Annals of Hematology* 2016;95.
<https://doi.org/10.1007/s00277-016-2815-7>.
- [92] Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:1176–84. <https://doi.org/10.1086/592255>.
- [93] Mulanovich V, Kontoyiannis DP. Acute myeloid leukemia and the infectious diseases consultant. *Leukemia & Lymphoma* 2018;59:1284–91.
<https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1365861>.
- [94] Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, Burnette K, Shenep JL, Leung W, et al. Timeline, Epidemiology, and Risk Factors for Bacterial, Fungal, and Viral Infections in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013;19:94–101. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.012>.
- [95] Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C, Srivastava D, Shook D, Leung W, et al. Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience. *Transplant Infectious Disease* 2014;16:90–7.
<https://doi.org/10.1111/tid.12165>.
- [96] Slade M, Goldsmith S, Romee R, DiPersio JF, Dubberke ER, Westervelt P, et al. Epidemiology of infections following haploidentical peripheral blood hematopoietic cell transplantation. *Transplant Infectious Disease* 2017;19:e12629. <https://doi.org/10.1111/tid.12629>.
- [97] Wang L, Wang Y, Fan X, Tang W, Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Medicine* 2015;94:e1931.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001931>.
- [98] Huang H, Tsai C, Chang J, Hsu T, Lin S, Lee C. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and*

Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2018;24. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.11.018>.

- [99] Lin C-Y, Hwang D, Chiu N-C, Weng L-C, Liu H-F, Mu J-J, et al. Increased Detection of Viruses in Children with Respiratory Tract Infection Using PCR. International Journal of Environmental Research and Public Health 2020;17:564. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020564>.
- [100] Tsuchida S, Umemura H, Nakayama T. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology. Molecules 2020;25:4775. <https://doi.org/10.3390/molecules25204775>.

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63

KB 159/2024

Bydgoszcz, 26.03.2024 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996 r. o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152, wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 26.01.2023r. w sprawie komisji bioetycznej oraz Odwoławczej Komisji Bioetycznej (Dz. U. 2023 poz. 218) oraz Zarządzenia nr 108 Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 31 maja 2023r. w sprawie powołania komisji bioetycznej oraz zgodnie z zasadami zawartymi w DH i GCP.

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

na posiedzeniu w dniu **26.03.2024 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, prof. UMK
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

z zespołem w składzie:

lek. Oliwia Grochowska, dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, prof. UMK,
prof. dr hab. Jan Styczyński

w sprawie badania:

„Powikłania infekcyjne i wyniki leczenia pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób onkologicznych, hematologicznych i poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Zgoda obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2003 r. do 17.03.2024 r.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (26.03.2024 r.) do końca 2026 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii.

Prof. dr hab. med. Mariusz Dubiel

Z-ca Przewodniczącego
Komisji Bioetycznej

mgr Jacek Swobodziński

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:

dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, prof. UMK
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu