

P R A C E O R Y G I N A L N E ORIGINAL PAPERS

©Borgis

*Jan Styczyński¹, Karolina Siewiera², Krzysztof Czyżewski¹, Jowita Frączkiewicz², Krzysztof Kałwak², Ewa Górczyńska², Alicja Chybicka², Olga Zajac-Spychała³, Jacek Wachowiak³, Jolanta Goździk⁴, Agnieszka Zaucha-Prażmo⁵, Jerzy Kowalczyk⁵, Mariusz Wysocki¹

Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

Invasive fungal infections in children and adolescents after hematopoietic stem cell transplantation

¹Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Szpital Uniwersytecki im. Jurasza, Bydgoszcz

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

²Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

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

³Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

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

⁴Katedra Immunologii i Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,

Ośrodek Transplantacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego, Kraków

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Maciej Siedlar

⁵Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

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

Słowa kluczowe

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

Key words

invasive fungal infections, malignant diseases, pediatric hematology and oncology, hematopoietic stem cell transplantation, children

Adres/address:

*Jan Styczyński

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera UMK
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. +48 (52) 585-48-60
fax: +48 (52) 585-48-67
jstyczynski@cm.umk.pl

Streszczenie

Wstęp. Pacjenci poddawani procedurze transplantacji komórek krwiotwórczych (HSCT) stanowią grupę, w której ryzyko inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI) jest szczególnie wysokie. Zakażenia grzybicze są częstą przyczyną chorobowości i śmiertelności wśród dzieci poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Cel pracy. Analiza częstości i wyników terapii zakażeń grzybiczych w pięciu polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Przeszczepiania Komórek Krwiotwórczych (PPGdsPKK) w okresie 24 miesięcy.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono w oparciu o projekt „Zakażenia w polskich pediatrycznych ośrodkach onkohematologii i/lub przeszczepiania komórek krwiotwórczych 2012-2013” (iPhot-13). W badanym okresie w ośrodkach uczestniczących w projekcie wykonano 308 HSCT, w tym 232 allo-HSCT i 76 auto-HSCT.

Wyniki. Mediana czasu od HSCT do rozpoznania IFI wynosiła 1 miesiąc. Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych wynosi 27,3% wśród dzieci po HSCT. Częstość IFI była szczególnie wysoka u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL; 31,3%) i ostrą białaczką mieloblastyczną (AML; 44,7%). W zależności od poziomu rozpoznania stwierdzono 11 (3,6%) IFI potwierdzonych, 29 (9,4%) prawdopodobnych i 44 (14,3%) możliwych. 100-dniowe przeżycie u wszystkich pacjentów z IFI wyznaczone metodą Kaplana-Meiera wyniosło 75%, w tym odpowiednio 92,3, 61,5, i 82,6% w potwierdzonym, prawdopodobnym i możliwym IFI. Nie stwierdzono znamiennych różnic wyleczalności IFI pomiędzy pacjentami po auto- vs. allo-HSCT, podobnie jak pomiędzy ALL vs. AML.

Wnioski. Pojawiające się dane z polskich pediatrycznych ośrodków HSCT wskazują na wysoką częstość powikłań infekcyjnych w populacji dziecięcej. Częstość zakażeń grzybiczych jest wyższa w porównaniu z danymi dostępnymi z ostatniej dekady. Jednocześnie u około 75% dzieci z IFI po HSCT dochodzi do wyleczenia.

Summary

Introduction. Infections are the main cause of morbidity and mortality in children with cancer or undergoing stem cell transplantation. Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are at particularly high risk of invasive fungal infections (IFI).

Aim. The aim of this study was the analysis of incidence and outcome of fungal infections in five Polish centers of pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) units of Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation over a period of

24 months. Material and methods. The study was performed within the project "Infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplant setting 2013 (iPhot-13)". During this period a total number of 308 HSCTs were performed in participating centers.

Results. Median time from HSCT to development of IFI was 1 month. The incidence of patients with at least one episode of fungal infection was 27.3% among children undergoing HSCT. The incidence of IFI was prominently high in acute lymphoblastic leukemia (ALL; 31.3%) and acute myeloblastic leukemia patients (AML; 44.7%). With respect to level of diagnosis the incidence was: 3.6% (n = 11) for proven, 9.4% (n = 29) probable and 14.3% (n = 44) possible IFI. 100-day survival from IFI was 75%, and 92.3, 61.5, and 82.6% for proven, probable, and possible IFI, respectively. No differences were found in outcome from IFI between auto- vs. allo-HSCT patients, as well as between ALL vs. AML.

Conclusions. Emerging data from Polish pediatric hematopoietic stem cell transplant centers indicate high incidence of infectious complications in pediatric population. The incidence of IFI after HSCT, and particularly in ALL and AML is much higher than it was recently anticipated. The rate of survival after IFI in HSCT setting is 75%, what is comparable with the best results obtained worldwide.

WSTĘP

Powikłania infekcyjne są jednym z głównych czynników wpływających na śmiertelność po chemioterapii i allo-HSCT (ang. *hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT). Zakażenia są przyczyną 12% zgonów po HSCT od zgodnych dawców rodzinnych, 17% zgonów po HSCT od dawców niespokrewnionych i 8% po auto-HSCT (1). W USA po allo-HSCT zakażenia występują u 82% dzieci (2), natomiast po auto-HSCT u 21% dzieci z guzami litymi i chłoniakami oraz u 49% u dzieci z ostrymi białaczkami (3). W raporcie Srinivasana i wsp. częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych (ang. *invasive fungal infections* – IFI) w St. Jude Hospital po allo-HSCT u dzieci wynosiła 12% w przebiegu pierwszych 30 dni po HSCT, 8% pomiędzy 31-100 dniem oraz 17% pomiędzy dniem +100 a końcem drugiego roku (2), natomiast zakażenia grzybicze po auto-HSCT występowały stosunkowo rzadko (3). Zakażenia przyczyniają się do zgonów 8% dzieci poddawanych allo-HSCT. Wśród nich są zakażenia: grzybicze – 53%, bakteryjne – 20%, wirusowe – 24% i pasożytnicze – 3% (2). Uważa się, że zgony z powodu infekcji u dzieci poddawanych auto-HSCT zdarzają się rzadko (3).

CEL PRACY

Celem pracy była analiza częstości zachorowań i wyników leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci i młodzieży poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w pięciu ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Przeszczepiania Komórek Krwiotwórczych (PPGdsPKK).

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnej analizie poddano 308 transplantacji komórek krwiotwórczych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży, w latach 2012-2013, w pięciu polskich pediatricznych ośrodkach przeszczepowych. W zależności od typu przeszczepienia, wykonano 232 allo-HSCT oraz 76 auto-HSCT. W zależności od typu ostrej białaczki, wykonano 67 przeszczepień u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL) oraz 47 u pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną (ang. *acute myeloblastic leukemia* – AML).

Analizowano występowanie oraz leczenie IFI. W oparciu o 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) w zależności od precyzji diagnostyki przyjęto definicje i podział inwazyjnych grzybic na: możliwe (*possible*), prawdopodobne (*probable*) i potwierdzone (*proven*) (tab. 1) (4, 5).

Tabela 1. Kryteria rozpoznania IFI wg EORTC/MSG.

Zakażenia	Kryteria
Potwierdzone (<i>proven</i>)	Dodatni wynik badania histologicznego lub hodowli z materiału biopsyjnego lub z płynu biologicznego, sterylnego w warunkach prawidłowych (z wyjątkiem BAL – bronchio-alveolar lavage)
Prawdopodobne (<i>probable</i>)	Kryterium mikologiczne (markery grzybicze) ORAZ kryterium radiologiczne
Możliwe (<i>possible</i>)	Kryterium mikologiczne (markery grzybicze) LUB kryterium radiologiczne

Przyjęto definicje strategii diagnostyczno-terapeutycznej inwazyjnych zakażeń grzybiczych: leczenia profilaktycznego, leczenia empirycznego, leczenia wyprzedzającego i leczenia celowanego (6). Profilaktyka przeciwgrzybicza to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z obecnymi czynnikami ryzyka. Terapia empiryczna to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią z przetrwałą lub nawrotową gorączką, pomimo podaży szerokospektralnych antybiotyków. Leczenie wyprzedzające to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią oraz specyficznym obrazem klinicznym (np. grzybicze zapalenie płuc) i/lub biologicznymi markerami inwazyjnej choroby grzybiczej (np. galaktomannan). Leczenie celowane to podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z rozpoznaniem potwierdzonym inwazyjnej choroby grzybiczej.

Kryteria efektywności terapii przeciwgrzybiczej: skuteczna terapia wyjściowego IFI, nieobecność IFI z przełamania oraz przeżycie > 7 dni po zakończeniu terapii przeciwgrzybiczej (7-10).

Analiza statystyczna

Częstości zakażeń porównano testem chi-kwadrat lub testem Fishera, z uwzględnieniem ilorazu szans (ang. *odds ratio* – OR) oraz 95% przedziału ufności (ang. *confidence interval* – CI). Częstości kumulacyjne występowania zakażeń oraz śmiertelność zależną od infekcji wirusowej (ang. *infection-related mortality* – IRM) wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank. Ryzyko wystąpienia zakażenia określono w modelu Coxa.

WYNIKI

Bezwzględne liczby zakażeń

W okresie kolejnych 24 miesięcy w pięciu ośrodkach transplantacyjnych stwierdzono 126 IFI, w tym 13 zakażeń potwierdzonych, 48 prawdopodobnych i 55 możliwych. Wiek pacjentów w momencie przeprowadzenia HSCT wynosił 0,2-22 lat (mediana 9,8 roku). Mediana czasu od HSCT do rozpoznania IFI wynosiła 1 miesiąc (zakres od 0 do 17 miesięcy).

Większość IFI rozwinęła się we wczesnym okresie poprzyszczepowym. Do dnia +30 wystąpiło 50% wszystkich zakażeń, a w pierwszych 12 miesiącach po HSCT – 96% IFI (ryc. 1A). Uwzględniając wszystkie przeszczepienia, częstość zakażeń w pierwszym miesiącu wnosila 11,7% (36/308), a w pierwszym roku 23,4% (72/308). Tylko 4% IFI wystąpiło w okresie późniejszym niż 1 rok po przeszczepieniu. Stwierdzono tendencję do wcześniejszego rozpoznawania zakażeń możliwych oraz prawdopodobnych (ryc. 1B).

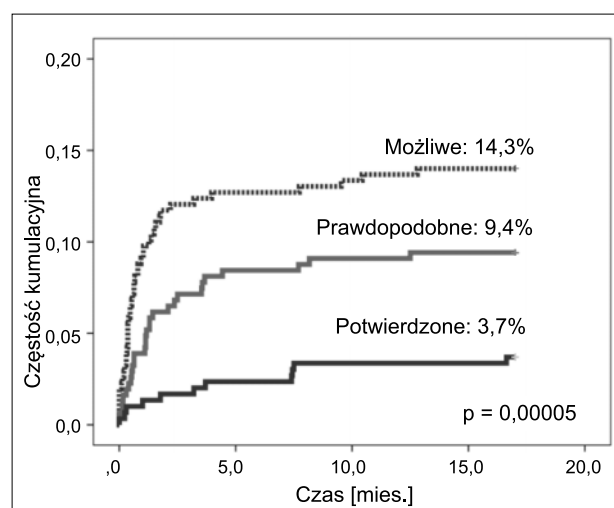
W roku 2013 nastąpił wzrost bezwzględnej liczby rozpoznanych IFI: łącznie 71 vs. 45, w tym IFI potwierdzone – 10 vs. 3, prawdopodobne – 32 vs. 16 oraz możliwe – 29 vs. 26, w stosunku do roku 2012. Wzrost liczby IFI dotyczył allo-HSCT (65 vs. 38), lecz nie auto-HSCT (6 vs. 7). Połowa IFI (58/116) wystąpiła u pacjentów z ostrymi białaczkami, wśród których również nastąpił niewielki wzrost bezwzględnej liczby rozpoznanych IFI w ALL (17 vs. 13) i w AML (16 vs. 12). W zależności od poziomu rozpoznania, u pacjentów

z ALL w całym dwuletnim okresie stwierdzono 5 IFI potwierdzonych, 11 prawdopodobnych i 14 możliwych, natomiast wśród pacjentów z AML stwierdzono 3 IFI potwierdzone, 9 prawdopodobnych i 16 możliwych.

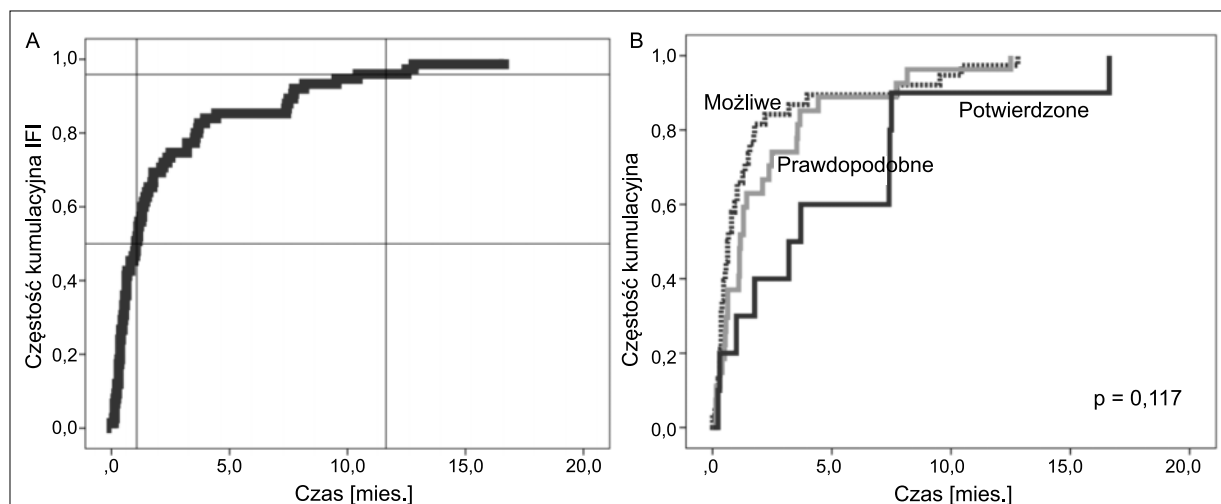
Częstości zakażeń

Inwazyjne zakażenia grzybicze wystąpiły łącznie u 89 pacjentów. Pięciu, u których HSCT wykonano przed 2012 r., wykluczono z dalszej analizy. U 27/89 (30,3%) pacjentów wystąpiły nawroty IFI. Częstość IFI u pacjentów, którzy mieli wykonane HSCT w okresie 1.01.2012-31.12.2013 r. wyniosła 27,3% (84/308), a w zależności od poziomu rozpoznania stwierdzono 11 (3,7%) IFI potwierdzonych, 29 (9,4%) prawdopodobnych i 44 (14,3%) możliwych (ryc. 2). U niektórych pacjentów stawiano więcej niż jedno rozpoznanie, w różnych fazach terapii.

IFI występowały znamiennej częściej po allo- niż po auto-HSCT ($p = 0,031$, OR = 2,1, 95%CI = 1,06-4,37). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania IFI w zależności od typu ostrej białaczki. Częstości IFI w zależności od rodzaju HSCT i rozpoznania ostrych białaczek przedstawiono w tabeli 2 i na rycinie 3A i B.



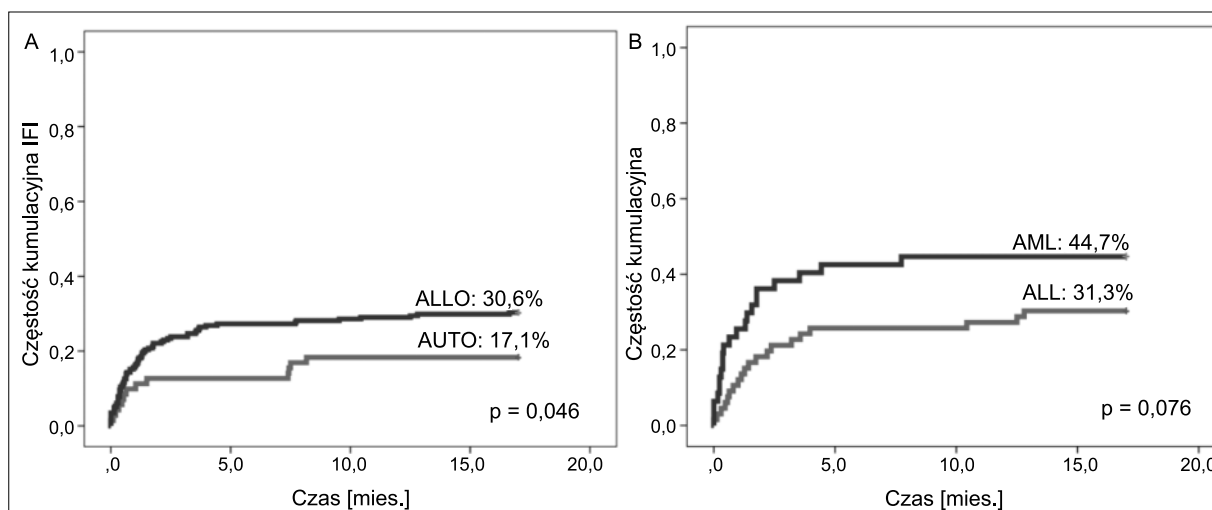
Ryc. 2. Częstość kumulacyjna IFI po przeszczepieniu w zależności od poziomu rozpoznania.



Ryc. 1. Czas od dnia przeszczepienia do rozpoznania inwazyjnego zakażenia grzybiczego: (A) łącznie, (B) w zależności od poziomu rozpoznania IFI.

Tabela 2. Częstości IFI.

	Rodzaj HSCT			Ostre białaczki		
	ALLO	AUTO	p	ALL	AML	p
Liczba HSCT	232	76		67	47	
Potwierdzone	8 (3,4%)	3 (3,9%)	0,735	3 (4,5%)	3 (6,4%)	0,689
Prawdopodobne	28 (12,1%)	1 (1,3%)	0,005	9 (13,4%)	6 (12,8%)	0,858
Możliwe	35 (15,1%)	9 (11,8%)	0,608	9 (13,4%)	12 (25,5%)	0,163
Razem	71 (30,6%)	13 (17,1%)	0,031	21 (31,3%)	21 (44,7%)	0,209



Ryc. 3. Częstość kumulacyjna IFI po HSCT w zależności od: (A) rodzaju przeszczepienia, (B) typu ostrej białaczki.

Rozpoznanie kliniczne IFI

Rozpoznanie IFI oparto o badania antygenów grzybiczych, badania radiologiczne oraz obraz kliniczny. Wg dostępnych danych, w badaniach laboratoryjnych wykazano pozytywny wynik badania galaktomannanu w 78/126 wszystkich przypadkach IFI, antygenów mannan *Candida* (n = 2) i antygenów *Cryptococcus* (n = 1). W jednym przypadku rozpoznanie IFI potwierdzono badaniem PCR (IA). Badania radiologiczne potwierdzające IFI obejmowały: HRCT płuc (n = 42), KT zatok przynosowych (n = 12) i KT jamy brzusznej (n = 4). Pod względem klinicznym IFI przyjmowały postać: zapalenia płuc (n = 42), zapalenia zatok (n = 12), kandydemii (n = 8), grzybicy wątrobowo-śledzionowej (n = 4) i kropidlaka ucha (n = 1). W większości przypadków kandydemii towarzyszyła manifestacja narządowa – najczęściej zapalenie płuc. Najczęstsze czynniki sprzyjające wystąpieniu IFI to neutropenia (n = 64) i leczenie immunosupresyjne (n = 14).

Czynniki etiologiczne

Wśród 13 potwierdzonych IFI, rozpoznano 8 przypadków inwazyjnej kandydozy (ang. *invasive candidiasis* – IC), 4 przypadki inwazyjnej aspergilozy (ang. *invasive aspergillosis* – IA), 2 przypadki zakażenia mukormykozą (ang. *invasive mucormycosis* – IM) oraz jeden przypadek zakażenia *Fusarium*. W dwóch przypadkach rozpoznano zakażenia mieszane (IA+IM, IA+IC). Wśród czynników etiologicznych IC stwier-

dzono: *C. albicans* (n = 3), *C. parapsilosis* (n = 2), oraz *C. glabrata*, *C. krusei* i *Candida* sp. (po jednym przypadku). Pozostałe zakażenia obejmowały *Aspergillus fumigatus* (n = 4) oraz *Rhizopus* sp. (n = 2). W przypadkach IFI prawdopodobnej i możliwej, rozpoznano: IA (n = 74), IC (n = 20) i zakażenie *Cryptococcus* (n = 2). W pozostałych przypadkach rozpoznawano IFI bez identyfikacji patogenu.

Leczenie

Spośród pacjentów, u których doszło do rozwoju IFI, stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej raportowano u 65 pacjentów, z użyciem: flukonazolu (n = 39), pozakonazolu (n = 17), itraconazolu (n = 3), worykonazolu (n = 3), amfoterycyny B (n = 2), kaspofunginy (n = 1). W terapii IFI stosowano: worykonazol (n = 47), amfoterycynę B (n = 45), kaspofunginę (n = 34), mykafunginę (n = 30), pozakonazol (n = 18) i itraconazol (n = 3). W 48 przypadkach IFI stosowano terapię sekwencyjną dwoma lub trzema lekami lub terapię skojarzoną dwoma lekami przeciwgrzybiczymi.

Wyniki leczenia IFI

Dane dotyczące przeżycia oraz śmiertelności po IFI (ang. *infection-related mortality* – IRM) były dostępne u 76 spośród 84 pacjentów. **Skuteczna terapia IFI dotyczyła 77,6% (59/76) pacjentów**, a odsetek wyleczeń wyniósł 90,9% (10/11) w potwierdzonym, 67,9% (19/28) w prawdopodobnym oraz 81,1% (30/37)

w możliwym IFI ($p = 0,394$). Odpowiednie wartości IRM wyniosły: 9,1% w potwierdzonym IFI, 32,1% w prawdopodobnym IFI oraz 18,9% w możliwym IFI. Łączna IRM w IFI po HSCT wyniosła 22,4%. W analizowanej grupie zmarło 17/76 (22,4%) pacjentów. Najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność wielonarządowa.

Terapię skojarzoną zastosowano u 16 pacjentów, w tym w 93,8% (15/16) z pozytywnym efektem. Natomiast u pacjentów leczonych w monoterapii, przeżycie po IFI wyniosło 79,2% (38/48) ($p = 0,052$).

100-dniowe przeżycie u wszystkich pacjentów z IFI wyznaczone metodą Kaplana-Meiera wyniosło $75 \pm 4\%$, w tym odpowiednio 92,3, 61,5, i 82,6% w potwierdzonym, prawdopodobnym i możliwym IFI (ryc. 4). Nie stwierdzono znamienych różnic wyleczalności IFI pomiędzy pacjentami po auto- vs. allo-HSCT, podobnie jak pomiędzy ALL vs. AML.

DYSKUSJA

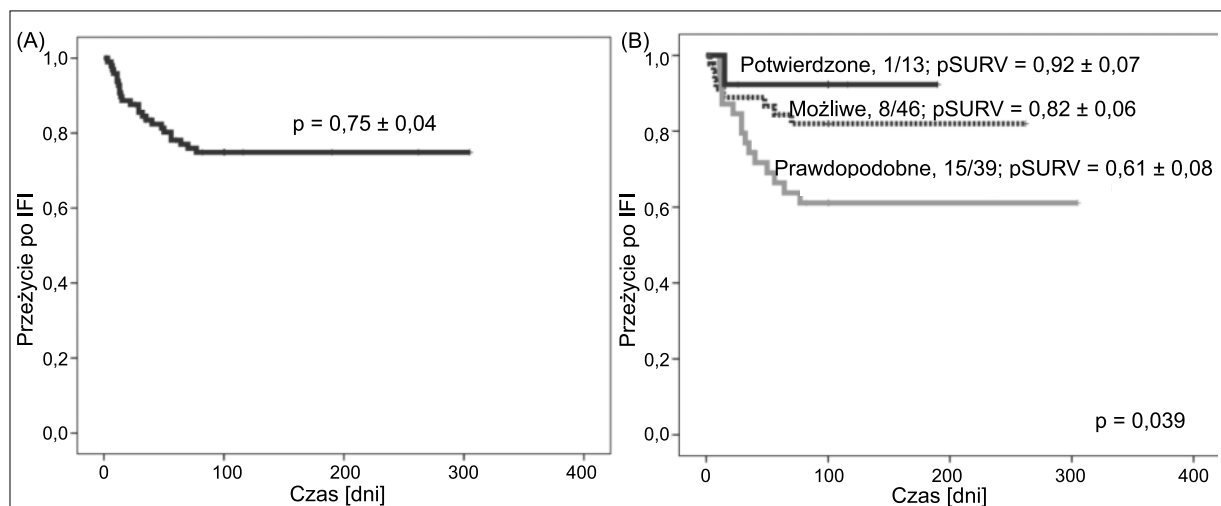
Prezentowana analiza po raz pierwszy pokazuje ogólnopolską epidemiologię i wyniki leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, z uwzględnieniem wszystkich krajowych dziecięcych ośrodków przeszczepowych. Analiza objęła okres kolejnych 24 miesięcy. Można więc przyjąć, że standardy postępowania profilaktycznego, diagnostycznego i terapeutycznego były porównywalne dla wszystkich ośrodków i wszystkich pacjentów (11). Przedstawione wyniki przynoszą dwie bardzo ważne informacje. Po pierwsze, odsetek dzieci, u których dochodzi do rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego i inwazyjnej choroby grzybiczej (ang. *invasive fungal disease* – IFD) po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych jest bardzo wysoki i dotyczy ponad 27% pacjentów. Po drugie, odsetek wyleczeń z IFI jest bardzo dobry i wynosi 75%.

Dane o częstości IFI u dzieci po allo-HSCT są stonkowo skąpe. W oparciu o dane z poprzedniej dekady, uważa się, że częstość IFI u dzieci po allo-HSCT wynosi ponad 10%, a wyleczalność 30-80% w zależności od zaawansowania choroby oraz regionu świata (12). W piśmiennictwie podkreśla się rosnącą czę-

stość IFI u dzieci po allo-HSCT: dane sprzed dekady pokazywały częstość około 3,5% w Hiszpanii (13). Dane z ostatnich lat pokazują kumulacyjną częstość zakażeń IFI u 12% dzieci po allo-HSCT w badaniach holenderskich (14). Z kolei w badaniach w Memphis częstość inwazyjnej potwierdzonej lub prawdopodobnej aspergilozy wyniosła 11%, a potwierdzonej kandydozy 3% po allo-HSCT (2). Badania australijskie pokazały częstość IFI u 21% dzieci z ALL, 15% z AML i 25% po HSCT (15).

Dla porównania, częstość IFI u dorosłych w Japonii wyniosła 5,4% po allo-HSCT oraz 0,4% po auto-HSCT, z całkowitą wyleczalnością w 60% IFI (16). W Brazylii odpowiednie wartości wyniosły: 11,3 i 1,9% po allo- i auto-HSCT, natomiast przeżycie 53% (17). Dane amerykańskie z badania TRANSNET (Transplant-Associated Infection Surveillance Network), obejmującego lata 2001-2006, wykazały 12-miesięczną kumulacyjną IFI: 7,7% w MUD (matched unrelated donor HSCT, przeszczepienie od zgodnego dawcy niespokrewnionego); 8,1% w MMUD (mismatched unrelated donor HSCT, przeszczepienie od częściowo zgodnego dawcy niespokrewnionego); 5,8% w MRD (matched related donor HSCT, przeszczepienie od zgodnego dawcy spokrewnionego) i 1,2% w auto-HSCT (18). Poprawę wyleczalności IFI w ostatnich latach u pacjentów dorosłych z chorobami hematologicznymi lub poddawanych HSCT podkreślają również badania francuskie (19).

Wysoki odsetek zakażeń stwierdzono u dzieci z ostrymi białaczkami. Szczególnie zaskakujące jest to w przypadku ALL, gdyż powszechnie uważa się, że częstość IFI w ALL jest typowa dla częstości IFI w allo-HSCT, tj. ponad 10%, a w przypadku dzieci z ALL ryzyka standardowego i pośredniego poddawanych konwencjonalnej chemioterapii – nawet poniżej 5% (12). Biorąc pod uwagę, że jest to najczęstsza choroba nowotworowa wieku dziecięcego, jak również najczęstsza choroba pod względem ilości nawrotów oraz najczęstsze wskazanie do allo-HSCT, powyższe dane należy traktować jako alarmujące. Oznaczają one, że IFI staje się poważnym problemem ogólnopolskim u dzieci z ALL.



Ryc. 4. Wyniki leczenia IFI (pSURV, przeżycie wolne od IFI) po HSCT: (A) łącznie, (B) w zależności od poziomu rozpoznania.

Innym aspektem może być kolonizacja oddziałów onkologii i hematologii dziecięcej oraz oddziałów przeszczepiania komórek krwiotwórczych. W wielu rozwiniętych krajach, oddziały te są co pewien czas gruntownie modernizowane lub przenoszone w nowe miejsca (obserwacje własne). Jest to związane z wysokimi kosztami, ale te koszty zapobiegają innym kosztom w przyszłości: kosztom terapii i co ważniejsze, kosztom leczenia ewentualnych powikłań odległych u dzieci, które po wyleczeniu z choroby nowotworowej mają przed sobą 60-70 lat życia.

Przedstawione częstości IFI u dzieci po HSCT wskazują, że albo częstość zakażeń w Polsce jest większa niż w innych krajach, albo wzrasta w ostatnich latach, gdyż są to wyniki obejmujące ostatni okres czasu. Świadczą one o konieczności prowadzenia profilaktyki przeciw grzybom pleśniowym w szerszej grupie pacjentów poddawanych HSCT. Dlatego informacja o częściowej refundacji pozakonazolu i worykonazolu w profilaktyce są krokiem do przodu w zapobieganiu IFI. Nie rozwiązuje to jednak problemu zakażeń z przełamania i konieczności terapii oraz problemu pacjentów z chorobami innymi niż ostre białaczki.

Kolejną ważną informacją z analizy jest wysoki odsetek wyleczeń z IFI. Jest to związane z wysoką świadomością lekarzy, którzy mając do dyspozycji możliwości diagnostyczne w postaci badań antygenów grzybiczych i KT/HRCT, szybko są w stanie ustalić rozpoznanie IFI na poziomie prawdopodobnym lub możli-

wym. Taka diagnostyka umożliwi wczesne włączenie właściwej terapii przeciwgrzybiczej. Ceny leków przeciwgrzybiczych są bardzo wysokie, w większości przypadków nie ma możliwości ich rozliczenia i refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Podsumowując, w obecnych czasach leczenie IFI z zastosowaniem lipidowej lub liposomalnej amfoterycyny, worykonazolu, kaspofunginy, mykafunginy, pozakonazolu jest standardem postępowania i nawet nie może być uznane za szczególnie „nowoczesną” terapię (12, 20). Zarządy szpitali, NFZ i Ministerstwo Zdrowia powinny zrozumieć, że nie da się wyleczyć pacjentów bez takiej terapii, a onkolodzy dziecięcy prowadzą terapię zgodną z powszechnie uznanymi standardami leczenia (12, 20), które dają szanse na sukces terapeutyczny.

WNIOSKI

Pojawiające się dane z polskich pediatrycznych ośrodków HSCT wskazują na wysoką częstość powikłań infekcyjnych w populacji dziecięcej. Częstość inwazyjnych zakażeń grzybiczych wynosi 27,3% wśród dzieci po HSCT, w tym 30,6% po allo-HSCT i 17,1% po auto-HSCT ($p = 0,031$). Częstość IFI była szczególnie wysoka u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (31,3%) i ostrą białaczką mieloblastyczną (44,7%). 100-dniowe przeżycie u wszystkich pacjentów z IFI wyznaczone metodą Kaplana-Meiera wyniosło 75%, w tym odpowiednio 92,3, 61,5 i 82,6% w potwierdzonym, prawdopodobnym i możliwym IFI.

PIŚMIENNICTWO

- Pasquini MC, Wang Z: Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR Summary Slides. Available at: <http://www.cibmtr.org> 2013.
- Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK et al.: Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 94-101.
- Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C et al.: Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 90-97.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al.: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-1821.
- Styczyński J, Gil L: Inwazyjna aspergilloza u dzieci po transplantacji komórek hematopoetycznych. *Współcz Onkol* 2010; 14: 44-53.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al.: European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 – 2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 709-718.
- Kobayashi R, Suzuki N, Yoshida M et al.: Efficacy and safety of micafungin for febrile neutropenia in pediatric patients with hematological malignancies: a multicenter prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: e276-279.
- Racil Z, Toskova M, Kocmanova I et al.: Micafungin as empirical antifungal therapy in hematological patients: a retrospective, multicenter study in the Czech and Slovak Republics. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1042-1047.
- Styczyński J, Gil L: Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 (suppl. 2): S77-81.
- Groll AH, Castagnola E, Cesaro S et al.: Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15: e327-340.
- Rubio PM, Sevilla J, Gonzalez-Vicent M et al.: Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 642-646.
- Hol JA, Wolfs TF, Bierings MB et al.: Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 95-101.
- Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L et al.: Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. *Br J Haematol* 2010; 149: 263-272.
- Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S et al.: Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2012; 96: 748-757.
- Nucci M, Garnica M, Gloria AB et al.: Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 745-751.
- Kontoyannis DP, Marr KA, Park BJ et al.: Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1091-1100.
- Herbrecht R, Caillot D, Cordonnier C et al.: Indications and outcomes of antifungal therapy in French patients with haematological conditions or recipients of haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2731-2738.
- Styczyński J: Diagnostyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci: rekomendacje pediatrycznej grupy ECIL4. *Zakażenia* 2012; 12: 73-82.