

Contents lists available at ScienceDirect**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca oryginalna/Original research article**

Zakażenia wirusowe u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych: raport 2016 Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Zakażeń Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej



Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: report 2016 of Polish Pediatric Infectious Working Group of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology

Jan Styczyński^{1,*}, Krzysztof Czyżewski¹, Jowita Frączkiewicz², Małgorzata Salamonowicz², Olga Zając-Spychała³, Agnieszka Zaucha-Prażmo⁴, Jolanta Goździk⁵, Patrycja Zalas-Więcek⁶, Magdalena Dziedzic¹, Krzysztof Kałwak², Ewa Gorczyńska², Alicja Chybicka², Jacek Wachowiak³, Jerzy Kowalczyk⁴, Eugenia Gospodarek-Komkowska⁶, Mariusz Wysocki¹

¹Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Szpital Uniwersytecki nr 1, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mariusz Wysocki, Bydgoszcz, Polska

²Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. Alicja Chybicka, Wrocław, Polska

³Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. Jacek Wachowiak, Poznań, Polska

⁴Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk, Lublin, Polska

⁵Ośrodek Transplantacji Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego, Katedra Immunologii i Transplantologii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kierownik: dr hab. Jolanta Goździk, Kraków, Polska

⁶Katedra i Zakład Mikrobiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Kierownik: prof. dr hab. Eugenia Gospodarek-Komkowska, Bydgoszcz, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 20.08.2016

Zaakceptowano: 23.11.2016

Dostępne online: 19.01.2017

A B S T R A C T

Background: Polish Pediatric Infectious Working Group of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology continues from 2012 the infections monitoring program in pediatric hematopoietic stem cell transplant (HSCT) and onco-hematology centers. **Objective:** Epidemiological analysis of viral infections in children and adolescents undergoing

* Adres do korespondencji: Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, Polska. Tel.: +48 (52) 585 4860; fax: +48 (52) 585 4867.

Adres email: jstyczynski@cm.umk.pl (J. Styczyński).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.11.006>

0001-5814/© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

- zakażenia wirusowe
- przeszczepienie komórek krwiotwórczych
- dzieci
- epidemiologia

Keywords:

- Viral infections
- Hematopoietic stem cell transplantation
- Children
- Epidemiology

HSCT in pediatric centers in 2012–2013 and 2014–2015. **Methods:** Retrospective analysis of viral infections after 650 HSCT in children and adolescents. **Results:** An increase in incidence in 2014–2015 was observed (60.6% vs 51.3%; OR = 1.5; $p = 0.035$) after allo-HSCT. Cumulative incidence after allo-HSCT (2012–2013 vs. 2014–2015) was: CMV – 28.0% vs. 29.2%, BKV – 18.5% vs. 22.8%, EBV – 15.5% vs. 24.3%, ADV – 9.5% vs. 5.2%, rotavirus – 9.1% vs. 5.6%, VZV – 2.6% vs. 1.1%, influenza – 0.9% vs. 3.4%, HHV6 – 0.9% vs. 1.5%, norovirus – 0% vs. 2.2%, RSV – 0% vs. 1.5%, parainfluenza – 0% vs. 0.7%, and MPV – 0% vs. 0.4%. Infections after auto-HSCT occurred in 8 (10.5%) patients between 2012 and 2013 vs. 2 (2.6%) between 2014 and 2015. Cure rate after viral infections has increased (2012–2013 vs. 2014–2015) for: EBV – 90.7% vs. 100%, ADV – 93.8% vs. 100%, BKV – 94.2% vs. 96.8%, CMV – 94.6% vs. 98%, and remained 100% in infections with influenza, VZV, HHV6, rotavirus as well as in parainfluenza, RSV, and MPV. Decrease of deaths rate attributed to viral infections from 6.5% (2012–2013) to 0.7% (2014–2015) was observed after allo-HSCT. **Conclusions:** We found epidemiological trends in viral infections after HSCT in children: increase in incidence after allo-HSCT (increase EBV, appearance of CARV) and decrease after auto-HSCT. Decrease of deaths attributed to viral infections was observed in the last period of time.

© 2017 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Zakażenia są jednym z głównych powikłań oraz przyczyn niepowodzeń przeszczepienia komórek krwiotwórczych (HSCT; *hematopoietic stem cell transplantation*). Zakażenia bakteryjne występują z podobną częstością po przeszczepieniu allogenicznym (allo-HSCT) i autologicznym (auto-HSCT), natomiast zakażenia grzybicze i wirusowe występują znacznie częściej po allo-HSCT, co wynika z możliwości występowania głębokich zaburzeń immunologicznych po allo-HSCT, związanych z niezgodnościami w HLA pomiędzy dawcą i biorcą, stosowanej terapii immunosupresyjnej i możliwej obecności GVHD.

W roku 2012 w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych rozpoczęto program analizy występowania i terapii powikłań infekcyjnych (iPhoT-13; *Infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation centers*) [1]. Charakterystykę powikłań wirusowych u dzieci po HSCT w latach 2012–2013 przedstawiono w artykule opublikowanym w 2015 r. [2].

Ze względów klinicznych, w oddziałach przeszczepowych wyróżnia się zakażenia wirusami latentnymi (herpeswirusy, polyoma BKV) i sporadycznymi (wirusy grypy oraz inne wirusy oddechowe, ang. CARV; *community-acquired respiratory viruses*, a także wirusy przewodu pokarmowego: rotawirusy i norowirusy i inne) [3].

Celem tej pracy jest analiza zakażeń wirusowych u dzieci po HSCT leczonych w pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych w latach 2014–2015 (program iPhoT-15) w porównaniu z okresem 2012–2013 (program iPhoT-13).

Materiał i metody

Retrospektywnej analizie poddano 650 przeszczepień komórek krwiotwórczych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży

w 5 ośrodkach Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Przeszczepiania Komórek Krwiotwórczych (PPGdsPKK) w latach 2012–2015, w polskich pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych, w tym 308 HSCT w latach 2012–2013 (allo-HSCT-232, auto-HSCT-76) oraz 342 HSCT w latach 2014–2015 (allo-HSCT-267, auto-HSCT-75).

Przeprowadzono analizę częstości występowania oraz metody i wyniki leczenia zakażeń. W analizie uwzględniono zakażenia następującymi wirusami: latentnymi (cytomegalowirus – CMV, Epstein-Barr Virus – EBV, *varicella-zoster virus* – VZV, HHV6, polyoma BK virus), sporadycznymi (adenowirus – ADV, grypa – INFL, pozostałe wirusy CARV [PIF – paragrypa (parainfluenza); MPV – *metapneumovirus*; RSV – *respiratory syncytial virus*], rotawirusy RV i norowirusy NV) oraz hepatotropowymi.

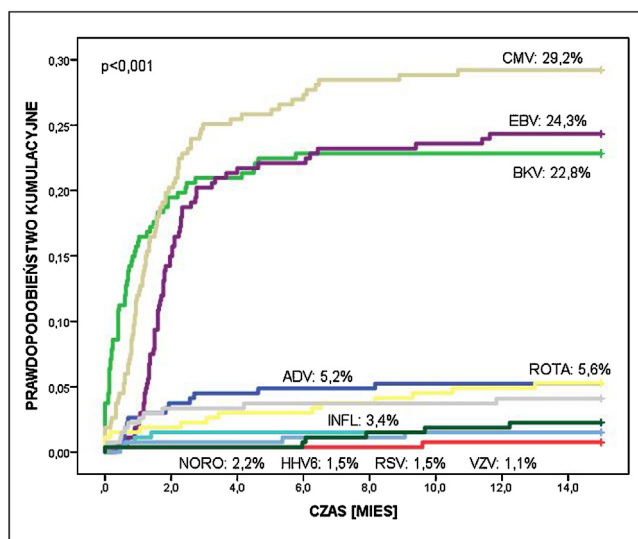
Diagnostykę zakażeń wirusowych po HSCT wykonywano metodą PCR z materiału uzyskanego z krwi, moczu lub płynu mózgowo-rdzeniowego. Wirusy CARV wykrywano metodą PCR z wymazu z dróg oddechowych. Badania w kierunku rotawirusów i norowirusów wykonywano metodą serologiczną.

Analiza statystyczna

Częstość występowania zakażeń porównano testem χ^2 . Częstości kumulacyjne występowania zakażeń oraz śmiertelność zależną od infekcji wirusowej (IRM; *infection-related mortality*) wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem *log-rank*. Ryzyko wystąpienia zakażenia określono w modelu Coxa. Ryzyko względne oceniono ilorazem szans (OR; *odds ratio*) z 95% przedziałem ufności (CI; *confidence interval*).

Wyniki

W analizowanym okresie stwierdzono 469 zakażeń wirusowych (nie uwzględniając nawrotów zakażeń). W latach



Ryc. 1 – Częstość zakażeń wirusowych po allo-HSCT w latach 2014–2015

Fig. 1 – Incidence of viral infections after allo-HSCT in 2014–2015

2012–2013 rozpoznano 205 zakażeń, w tym 197 po allo-HSCT i 8 po auto-HSCT. Natomiast w latach 2014–2015 rozpoznano 264 zakażenia, w tym 262 po allo-HSCT i 2 po auto-HSCT.

W 2012–2013 po allo-HSCT zakażenia wystąpiły u 119 (51,3%) pacjentów, w tym u ponad połowy z nich (51,2%) zakażenia wielokrotne: u 58 pacjentów obserwowano zakażenie jednym wirusem, u 29 dwoma, u 16 trzema i u 16 czterema lub więcej. W 2014–2015 po allo-HSCT zakażenia wystąpiły u 162 (60,6%) pacjentów, co oznacza istotny wzrost w stosunku do lat 2012–2013 (OR = 1,47; 95%CI = 1,–2,12; $p = 0,035$). U 41,9% pacjentów wystąpiły zakażenia różnymi wirusami, co oznacza spadek w stosunku do wcześniejszego okresu (OR = 0,69; 95%CI = 0,42–1,14; $p = 0,122$): u 98 pacjentów obserwowano zakażenie jednym

wirusem, u 41 dwoma, u 22 trzema i u 5 czterema. Częstość kumulacyjna zakażeń po allo-HSCT wynosiła (2012–2013 vs. 2014–2015): CMV – 28,0% vs 29,2%, BKV – 18,5% vs 22,8%, EBV – 15,5% vs 24,3%, ADV – 9,5% vs 5,2%, RV – 9,1% vs 5,6%, VZV – 2,6% vs 1,1%, INFL – 0,9% vs 3,4%, HHV6 – 0,9% vs 1,5%, NV 0% vs 2,2%, RSV 0% vs 1,5%, PIF 0% vs 0,7%, MPV 0% vs 0,4% (Ryc. 1, Tab. I). Po auto-HSCT w latach 2012–2013 wystąpiły zakażenia u 8 (10,5%) pacjentów: RV – 4, CMV – 2, ADV – 1, BKV – 1, a w latach 2014–2015 u 2 (2,6%) pacjentów: RV-1, INFL-1.

Pomiędzy zakażeniami poszczególnymi wirusami nie obserwowano różnic w wieku pacjenta oraz medianie czasu od transplantacji do stwierdzenia zakażenia (mediany od 0,6 do 3,3 miesiąca). Jedynie w przypadku zakażenia NV i VZV obserwowano znamienne dłuższy czas od transplantacji do wystąpienia zakażenia (w latach 2014–2015 odpowiednio 7,7 i 9,6 miesiąca) (Tab. II).

Odsetek wyleczeń z poszczególnych infekcji wzrósł we wszystkich zakażeniach (2012–2013 vs 2014–2015): EBV – 90,7% vs 100%, ADV – 93,8% vs 100%, BKV – 94,2% vs 96,8%, CMV – 94,6% vs 98%, przy czym w obydwu okresach czasu odsetek wyleczeń wynosił 100% w przypadku zakażeń INFL, VZV, HHV6 i rotawirusowych. Również w grupie nie obserwowanych wcześniej zakażeń wirusami paragrypy, RSV, MPV odsetek wyleczeń również wyniósł 100% (Tab. III). W grupie pacjentów po allo-HSCT stwierdzono zmniejszenie liczby zgonów z powodu zakażeń wirusowych z 15/232 (6,5%) w 2012–2013 do 2/267 (0,7%) w 2014–2015 ($p = 0,0004$; OR = 9,1; 95%CI = 2,0–58), przy czym u obydwu pacjentów, u których doszło do zgonu, stwierdzano współistnienie zakażeń CMV i BKV.

Omówienie

Realizacja programu monitorowania powikłań infekcyjnych we wszystkich krajowych pediatrycznych ośrodkach przeszczepiania komórek krwiotwórczych oraz ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej jest niewątpliwie jednym

Tabela I – Trendy w częstości zakażeń wirusowych po allo-HSCT
Table I – Trends in incidence of viral infections after allo-HSCT

Wirus	2012–2013		2014–2015		Trend	OR (95%CI)	p
	N = 232	[%]	N = 267	[%]			
CMV	65	28,0	78	29,2%	↑	1,1 (0,7–1,6)	0,768
EBV	36	15,5	65	24,3%	↑	1,8 (1,1–2,8)	0,014
VZV	6	2,6	3	1,1%	↓	0,4 (0,1–1,9)	0,220
HHV6	2	0,9	4	1,5%	↑	1,7 (0,3–13)	0,515
ADV	22	9,5	14	5,2%	↓	0,5 (0,3–1,1)	0,067
BKV	43	18,5	61	22,8%	↑	1,3 (0,8–2,0)	0,236
Grypa	2	0,9	9	3,4%	↑	4,0 (0,8–27)	0,056
Paragrypa	–	–	2	0,7%	↑	–	0,501
RSV	–	–	4	1,5%	↑	–	0,127
MPV	–	–	1	0,4%	↑	–	0,999
Rotawirus	21	9,1	15	5,6%	↓	0,6 (0,3–1,3)	0,139
Norowirus	–	–	6	2,2%	↑	–	0,032

RSV – Respiratory Syncytial Virus; MPV – Metapneumovirus; ↑ lub ↓ – wzrost lub spadek częstości zakażeń

Tabela II – Wiek, czas do zakażenia i czas terapii zakażeń wirusowych po allo-HSCT (2014–2015)
Table II – Age, time to infection and time of treatment of viral infections after allo-HSCT (2014–2015)

Wirus	Wiek w czasie HSCT [lata]	Czas od HSCT do zakażenia [miesiące]	Czas leczenia [dni]
CMV	12,9 (0,3–19)	1,6 (0,0–11,2)	17 (1–139)
EBV	10,7 (0,1–19)	1,8 (0,3–11)	7 (1–21)
HHV6	2,9 (1,4–4,3)	1,4 (0,6–6,2)	12 (1–16)
VZV	7 (5,0–8,6)	9,6 (0,2–13)	10 (8–23)
Polyoma BKV	11,1 (0,1–19)	0,6 (0,0–5,8)	2 (1–107)
Adenowirus (ADV)	9,2 (2,4–18,3)	0,7 (0–8,2)	11 (0–83)
Grypa i paragrypa	2,2 (0,4–15,0)	0,8 (0,0–6)	7 (5–34)
RSV	8,7 (1,4–13)	2,0 (0,5–9,1)	8 (5–14)
MPV	4,2	0,6	14
Rotawirus	1,5 (0,5–16,5)	3,3 (0,0–13)	7 (0–25)
Norowirus	4,6 (1,1–17,7)	7,7 (0,0–18)	7 (5–20)

We wszystkich kolumnach podano medianę i zakres wartości.

Tabela III – Terapia zakażeń wirusowych i jej wyniki po allo-HSCT (z uwzględnieniem nawrotów zakażeń tym samym wirusem)
Table III – Treatment and outcome of viral infections after allo-HSCT (including relapses of infections)

Wirus	N	Terapia celowana	Terapia objawowa	Przeżyli	IRM	Przeżycie (%)
CMV	98	Gancyklowir (n = 88)* Foskarnet (n = 24) Cydofowir (n = 9) Walgancyklowir (n = 12)	1	96	2 (2,0%)	98,0%
EBV	71	Rytuksymab (n = 65) Cydofowir (n = 1)	5	71	0	100%
HHV6	7	Foskarnet (n = 3) Gancyklowir (n = 3)	1	7	0	100%
VZV	3	Acyklowir (n = 3)	0	3	0	100%
BKV	63	Cydofowir (n = 22) Gancyklowir (n = 4) Foskarnet (n = 4) Ciprofloksacyna (n = 8)	34	6	2 (3,2%)	96,8%
Adenowirus	15	Cydofowir (n = 11) Gancyklowir (n = 2)	2	15	0	100%
Grypa	12	Oseltamiwir (n = 12)	0	12	0	100%
Paragrypa	2	Rybawiryna (n = 1) Gancyklowir (n = 2)	0	2	0	100%
RSV	4	Rybawiryna (n = 2) Gancyklowir (n = 2)	0	4	0	100%
MPV	1	Rybawiryna (n = 0) Gancyklowir (n = 1)	0	1	0	100%
Rotawirus	18		18	18	0	100%

(*) niektórzy pacjenci byli leczeni więcej niż jednym lekiem; IRM – śmiertelność zależna od infekcji (infection-related mortality)

z najważniejszych przedsięwzięć wielośrodkowych w hematologii polskiej ostatnich lat [4]. Program ten pozwala na analizę epidemiologii i ocenę skuteczności terapii powikłań infekcyjnych. W tej pracy przedstawiamy aktualizację danych dotyczących zakażeń wirusowych w stosunku do pierwszego raportu opublikowanego w roku 2015.

Podobnie jak w poprzednich latach widać, że zakażenia wirusowe to problem głównie występujący u pacjentów po allo-HSCT, podczas gdy jest to niemalże kazuistyka u pacjentów po auto-HSCT. Jest to konsekwencją znacznych zaburzeń immunologicznych rozwijających się u dużej części pacjentów po allo-HSCT, spowodowanych różnicami antygenów zgodności tkankowej pomiędzy dawcą i biorcą, stosowanymi lekami immunosupresyjnymi oraz rozwojem

choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GVHD). W efekcie u pacjentów po allo-HSCT często dochodzi do reaktywacji wirusów latentnych, głównie herpeswirusów, w tym najczęściej CMV i EBV, które stanowią istotny problem kliniczny po allo-HSCT wiążący się z koniecznością stosowania terapii wyprzedzającej lub celowanej. Często dochodzi również do zakażenia i reaktywacji wirusem polyoma BKV, który powoduje rozwój krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

Obraz kliniczny zakażeń wirusami latentnymi jest związany z ich efektem bezpośrednim, powodującym rozwój typowej dla danego wirusa choroby (CMV – najczęściej: zapalenie płuc, wątroby, mózgu, przewodu pokarmowego, niewydolność szpiku kostnego; EBV – zespół limfoproliferacyjny PTLD;

VZV – półpasiec; HHV6 – zapalenie mózgu), jak również efektem pośrednim związanym z negatywnym wpływem na układ odpornościowy przyczyniającym się do rozwoju kolejnych zakażeń, w tym innymi wirusami oraz zakażeń grzybiczych. Niewątpliwie, stosowane leczenie przeciwwirusowe oddziałuje szkodliwie na stan układu odpornościowego, a także na funkcję odnawiającego się szpiku kostnego. Częstym powikłaniem zakażenia wirusowego i stosowanego leczenia przeciwwirusowego jest wtórna niewydolność szpiku kostnego, która wpływa na funkcjonowanie całego organizmu i powoduje niekorzystny efekt postępowania przeszczepowego. Inaczej mówiąc, zakażenia wirusowe mogą zniweczyć wysiłek ośrodka przeszczepowego oraz uzyskany efekt przeszczepienia komórek krwiotwórczych i leczenia przeciwnowotworowego.

W ostatnich latach w polskich ośrodkach pediatrycznych zaobserwowano istotne trendy w epidemiologii zakażeń wirusowych. Zwiększyła się częstość reaktywacji wirusa EBV, co zapewne wynika ze wzrostu częstości wykonywanych przeszczepień wysokiego ryzyka rozwoju PTLTD, tj. od dawcy alternatywnego, z niezgodnością w HLA, z deplecją limfocytów T, powtórnych HSCT, z obecnością GVHD, zwłaszcza steroidoopornej lub przewlekłej wymagającej terapii immunosupresyjnej [5]. Zwiększyła się również częstość zakażeń wirusami oddechowymi, co wiąże się z nawracającymi w ostatnich latach epidemiami grypy. Na wzrost wykrywalności wirusów CARV ma wpływ poprawa możliwości diagnostycznych i stosowanie w Polsce badań multiplex-PCR dla całego panelu wirusów oddechowych.

W okresie ostatnich 2 lat zaobserwowano również lepszą skuteczność terapeutyczną zakażeń wirusowych u pacjentów po allo-HSCT. Jest to niewątpliwie efekt stosowanych zasad postępowania zalecanego zarówno przez ECIL i inne instytucje, jak również zaangażowania personelu medycznego w szybkie diagnozowanie i leczenie wyprzedzające lub celowane odpowiednich zakażeń.

Należy podkreślić, że w polskich realiach zalecane leczenie pierwszej linii zakażeń obejmuje: gancyklowir (lub walgancyklowir) i foskarnet w CMV [6]; rytuksymab w EBV [5]; cydofowir w polyoma BKV i ADV [7]; gancyklowir lub foskarnet w HHV6 [6]; oseltamiwir w grypie [8] oraz rybawirynę wobec wirusów CARV (paragrypa, RSV, MPV) [9, 10].

Wnioski

Analiza epidemiologii zakażeń wirusowych po HSCT w okresie ostatnich 4 lat wskazuje na wzrost liczby zakażeń po allo-HSCT, w tym znaczący wzrost częstości zakażeń EBV oraz pojawienie się zakażeń wirusami z grupy CARV. Obserwuje się spadek liczby zakażeń wirusowych po auto-HSCT. Często stwierdza się współistnienie infekcji wirusowych. W ostatnich 2 latach nastąpiło zmniejszenie liczby zgonów z powodu zakażeń wirusowych po allo-HSCT.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliczonymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Styczyński J. Infections in polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation centers in 2012-2013: Incidence report. *Med Biol Sci* 2014;28:55-61.
- [2] Styczyński J, Czyżewski K, Siewiera K, et al. Zakażenia wirusowe u dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Acta Haematol Pol* 2015;46:312-317.
- [3] Marr KA. Delayed opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation patients: a surmountable challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:265-270.
- [4] Styczyński J, Czyżewski K, Wysocki M, et al. Increased risk of infections and infection-related mortality in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation compared to conventional anticancer therapy: A multicentre nationwide study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22: 179 e171 -179 e110.
- [5] Styczyński J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016;101:803-811.
- [6] Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kposi-Srcoma Hrpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:227-240.
- [7] Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: Summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis* 2012;14:555-563.
- [8] Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, et al. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: Summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis* 2013;15:219-232.
- [9] Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis* 2013;56:258-266.
- [10] Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2016;127:2682-2692.