

Autológőssejt-transzplantációt követő korai infekciók epidemiológiája

Egy hazai centrumban kezelt 699 beteg adatainak elemzése

Lakatos Botond dr.¹ ■ Szabó Helga dr.² ■ Csordás Katalin dr.³
Tatai Gábor oh.⁴ ■ Nikolova Radka dr.⁵ ■ Csomor Judit dr.⁶
Reményi Péter dr.⁷ ■ Masszi Tamás dr.⁸
Vályi-Nagy István dr.⁷ ■ Sinkó János dr.⁷

¹Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Infektológiai Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

³Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

⁵Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest

⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

⁷Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai Osztály, Budapest

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Az autológ haemopoeticus őssejtek transzplantációja ígéretes kezelési lehetőség egyes malignus és nem malignus betegségek körében. A beavatkozás ugyanakkor szövődményekkel járhat, ezek közül kiemelkedő fontosságúak a korai, illetve késői poszttranszplantációs szakban fellépő infekciók.

Célkitűzés: A korai (<+100 nap) poszttranszplantációs infekciók gyakoriságának és kórokozóinak vizsgálata, továbbá a halálozás rizikótényezőinek meghatározása.

Módszer: A 2007 és 2014 között intézetünkben autológ haemopoeticus őssejtek transzplantációjával kezelt 699 beteg prospektíven gyűjtött adatait retrospektív módon vizsgáltuk és dolgoztuk fel.

Eredmények: A 699 beteg medián életkora 56 (interkvartilis tartomány: 43–62) év, 54%-uk (376 fő) férfi. 25 páciens más centrumba irányítottak vissza további gondozásra, 19 beteg utánkövetése pedig megszakadt. A betegek 69,8%-ában (488 fő) fordult elő neutropeniás láz. 96 betegben (13,7%) összesen 102 infekciós epizódot azonosítottunk. A leggyakrabban – összesen 49 epizódban – bacteriaemiát észleltünk. Ezek előfordulási mediánja 7 (5–11) nap volt a transzplantációt követően. A bacteriaemiák döntő többsége (33/49) a megtapadás előtt lépett fel. Incidenciájuk a malignus lymphomában szenvedő betegek esetében szignifikánsan magasabb volt, mint a plazmasejt-rendellenességekben szenvedő csoportban ($p = 0,0005$, OR: 2,41, 95% CI: 1,49–3,99). Vírusfertőzés 12, míg bizonyított vagy valószínű invazív gombainfekció 8 alkalommal következett be. A poszttranszplantációs +100 napig követett 655 páciensnél a kórházi halálozás 2,4% (16 fő) volt, amelyből 8 haláleset infekciós szövődményrel állt összefüggésben. A korai infekciók kedvezőtlenül befolyásolták a túlélést ($p = 0,0001$).

Következtetés: Autológőssejt-transzplantáltakban az ismeretlen eredetű, neutropeniás láz gyakori. A dokumentált bacteriaemiák aránya azonban alacsony. A plazmasejtes alapbetegség miatt kezelt betegekhez képest a lymphomás betegekben nagyobb valószínűséggel lép fel bacteriaemia. A korai infekciók rontják a túlélés esélyeit, így megelőzésük és hatékony kezelésük továbbra is kiemelt fontosságú.

Orv Hetil. 2020; 161(3): 103–109.

Kulcsszavak: autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció, véráram-infekció, epidemiológia, profilaxis, halálozás

Epidemiology of early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation

Analysis of data from 699 patients treated in a Hungarian centre

Introduction: Autologous hemopoietic stem cell transplantation remains a promising therapy in certain malignant and non-malignant conditions. The procedure, however, will increase the risk of complications, most notably early and late infections.

Aim: To analyze the frequency and spectrum of pathogens in early (<+100 days) post-transplant infections and to evaluate risk factors for mortality.

Method: Prospectively collected data from 699 patients undergoing autologous hemopoietic stem cell transplantation between 2007 and 2014 at our center were retrospectively reviewed and analyzed.

Results: The median age of 699 patients was 56 (interquartile range: 43–62) years, 54% (376) were male. 25 patients have been transferred to other centers and 19 patients were lost to follow up. Neutropenic fever occurred in 69.8% (488) of patients. In addition, 102 infectious episodes in 96 patients were identified. Most commonly bacteremia occurred (49 episodes) with a median onset of 7 (5–11) days. The majority (33/49) of bacteremias have been observed during the pre-engraftment period. Their incidence proved to be higher in patients with malignant lymphoma compared to individuals with plasma cell disorders ($p = 0.0005$, OR: 2.41, 95% CI: 1.49–3.99). 12 episodes of viral infections and 8 cases of proven or probable invasive mycoses have been identified. Among the 655 patients with complete follow up, 16 in-hospital deaths (2.4%) occurred, 8 of them were associated with infections. Survival was adversely affected by early infections ($p = 0.0001$).

Conclusion: In autologous stem cell transplantation, microbiologically unconfirmed neutropenic fever is common. Documented early bacteremia, however, is infrequent. Lymphoma patients have a significantly higher chance to develop bloodstream infections compared to individuals with plasma cell disorders. Early infections decrease the chance of survival; thus, an effective prophylaxis and therapy remains of paramount importance.

Keywords: autologous hematopoietic stem cell transplantation, bloodstream infection, epidemiology, prophylaxis, mortality

Lakatos B, Szabó H, Csordás K, Tatai G, Nikolova R, Csomor J, Reményi P, Masszi T, Vályi-Nagy I, Sinkó J. [Epidemiology of early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Analysis of data from 699 patients treated in a Hungarian centre]. *Orv Hetil.* 2020; 161(3): 103–109.

(Beérkezett: 2019. szeptember 18.; elfogadva: 2019. október 22.)

Rövidítések

aHSCT = (autologous hematopoietic stem cell transplantation) autológ vérképző őssejtek transzplantációja; ALC = (absolute lymphocyte count) abszolút lymphocytaszám; ANC = (absolute neutrophil count) abszolút neutrophilszám; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CMV = cytomegalovírus; CNS = (coagulase-negative *Staphylococcus*) koaguláznegatív *Staphylococcus*; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DPC-OHII = Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet; EBMT = (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság; EBV = Epstein-Barr-vírus; EORTC = (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet; ESZSZK = Egyesített Szent István és Szent László Kórház; G-CSF = (granulocyte colony-stimulating factor) granulocytakoloniasztimuláló faktor; GvHD = (graft-versus-host disease) graft-versus-host betegség; GVT = graft-versus-tumor; HHV-6 = humán herpeszvírus-6; HSCT = (hematopoietic stem cell transplantation) vérképző őssejtek transzplantációja; IQR = (interquartile range) interkvartilis tartomány; MSG = (Mycoses Study Group) Gombainfekció Kutatócsoport; OR = (odds ratio) esélyhányados; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; VZV = varicella-zoster vírus

Autológ vérképző őssejtek transzplantációja (aHSCT) során, nagy dózisz daganatellenes (kondicionáló) előkezelést követően, a betegtől korábban gyűjtött és fagyasztva tárolt vérképző őssejtek infúziójára kerül sor. A beavatkozás fő célja e sejtek kimentése a daganatelle-

nes szerek toxikus hatása elől. Napjainkban felnőtt betegek körében az eljárást a leggyakrabban lymphomák és a myeloma multiplex esetén alkalmazzák. Az utóbbi esetében gyógyulás nem várható, az átültetés azonban szignifikánsan javítja a beteg túlélését. Az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság (EBMT) felmérése szerint Európában 2017-ben 27 137 aHSCT történt [1].

Az aHSCT-vel kezelt betegeket fenyegető leggyakoribb szövődmények a kondicionáló kezeléssel adódó szervi toxicitások (különösen a mucositis), az immunszupprimált állapot következtében fellépő infekciók és a malignus betegség visszatérése (relapsus). Az infekciós szövődmények hazai epidemiológiájáról kevés adattal rendelkezünk. A jelen munka célja a korai fertőzések gyakoriságának és kórokozójának megismerése, illetve az infekciós halálozás rizikótényezőinek meghatározása volt.

Módszer

A 2007. január és 2014. december között eltelt 8 évben az Egyesített Szent István és Szent László Kórházban (ESZSZK) (jelenleg Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, DPC-OHII) aHSCT-vel kezelt betegek prospektíven gyűjtött adatait retrospektív módon vizsgáltuk és dolgoztuk fel.

A transzplantációs adatokat a kórházi elektronikus adatbázis (MEDSOL), a nemzetközi regiszternek (EBMT) küldött jelentések, valamint a papíralapú betegdokumentáció áttekintése alapján dolgoztuk fel. A be-

avatkozás előtt valamennyi beteg a hatályos előírásoknak megfelelően írásban hozzájárult adatainak későbbi tudományos célú feldolgozásához. A beavatkozással nem járó kutatás az Intézményi Etikai Bizottságnál bejelentésre került.

Regisztráltuk a betegek demográfiai adatait, a transzplantációs paramétereket (a transzplantációt indikáló hematológiai diagnózist, a transzplantáció dátumát, az alapbetegség statusát a transzplantáció idejében, az esetleges megelőző transzplantációkat, a graft megtapadásának időpontját, a kondicionáló kezelést), illetve az alkalmazott antimikrobás profilaxisokat. A laboratóriumi paraméterek közül 30 nappal a transzplantációt követően és a megtapadás időpontjában regisztráltuk a CD34⁺-sejt-számot, illetve az abszolút lymphocytaszámot (ALC), továbbá a korai véráram-infekciós epizód időpontjában feljegyeztük az abszolút neutrophilszámot (ANC). Összegeztük a korai (<+100 nap) infekciós epizódokat, azok időpontját, valamint kórokozóit (amennyiben ilyen igazolható volt). Regisztráltuk a mucositis mértékét, a kialakuló klinikai szepszist, az esetlegesen szükségessé váló vesepótló kezelést, valamint a betegség kimenetelét (+100 napon belüli kórházi mortalitás), illetve rögzítettük a halálozás valószínű okát (a transzplantációhoz vagy az alapbetegséghez társult-e, l. 1. táblázat).

Mikrobiológiailag dokumentált fertőzésként definiáltuk azokat az epizódokat, melyek esetében az infekcióra utaló klinikai kép mellett releváns kórokozó (vírus, baktérium, gomba) jelenlétét lehetett bizonyítani. Hemokultúrák vételére láz, illetve fertőzés gyanúját keltő tünetek esetén került sor. Ennek során minimálisan két pár (aerob és anaerob) palackot használtunk fel. Ebből az egyik párba intravasculáris eszközből vett, míg a másikba vénapunctio során nyert vérminta került. A hemokultúrákat BacTAlert (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) automata rendszer segítségével inkubáltuk. Pozitivitás esetén kioltás történt, majd az izolált baktériumokat standard biokémiai módszerekkel identifikáltuk, az antimikrobás szerekkel szembeni rezisztencia pedig korongdiffúziós módszerrel került meghatározásra. Véráram-infekciónak tartottuk az epizódot, ha legalább egy hemokultúrából a klinikai képhez illeszhető releváns kórokozó tenyésztett ki. Koaguláznegatív *Staphylococcus* spp. (CNS) esetében akkor tekintettük az izolátumot relevánssá, ha a mikroba legalább két palack hemokultúrából kitenyésztett. *Clostridium difficile* colitis fennállását klinikai jelek és székletmintából történő toxinkimutató révén igazoltuk. A vírusfertőzéseket jellegzetes klinikai kép esetén valós idejű (real-time) PCR-rel (BioRad Diagnostics, Hercules, CA, Amerikai Egyesült Államok [USA]; Quiagen, Venlo, Hollandia; Cobas Roche Diagnostics, Bázél, Svájc) mutattuk ki. Klinikailag dokumentált pneumóniának tartottuk az infekciós epizódot a jellegzetes klinikum és a radiológiai kép alapján. Bizonyított vagy valószínű invazív mycosis az EORTC/MSG kritériumok alapján mikrobiológiai (galaktomannán-antigén

meghatározása, Platelia, BioRad Diagnostics), képkötő (nagy felbontású CT) és/vagy bronchoszkópos vizsgálati eredmények alapján került megállapításra [2–4].

A centrumban alkalmazott protokoll alapján antibakteriális profilaxisként a betegek levofloxacin, antivirális profilaxisként aciklovir, míg antifungális profilaxisként (ha azt kockázati tényezők indokoltá tették) flukonazol kaptak.

A statisztikai számításokat az R-programmal (R Core Team, 3.1.2, Bécs, Ausztria) végeztük. A korai infekció kialakulásának valószínűsége és a 2. táblázatban feltüntetett magyarázó változók közötti összefüggést vizsgáltuk. Első lépésben logisztikus regresszió során kiválasztottuk az összefüggést mutatható magyarázó változókat, melyekkel ezt követően általánosított lineáris modellt építettünk. Ez utóbbi által lehetőségünk volt a magyarázó változók közötti interakciók tesztelésére is. Szignifikanciaszintnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Az esélyhányadosok (odds ratio, OR) konfidenciaintervallumát (95% confidence interval, 95% CI) a Wald-féle módszerrel határoztuk meg. A túlélést Kaplan–Meier-analízissel, SPSS programmal (SPSS for Windows, IBM, 20.0, Armonk, NY, USA) ábráztuk.

1. táblázat | Az autológósejt-transzplantáción átesett betegek demográfiai, infekciós és kimenetellel összefüggő adatai, n = 699

Demográfia	n (%)
Férfinem	376 (54%)
Medián életkor a transzplantációkor (IQR)	56 (43–62)
A transzplantációt indikáló fő diagnózis	
Plazmasejt-rendellenesség	363 (52%)
Lymphoma	304 (43,5%)
Akut leukaemia	23 (3,3%)
Autoimmun betegség	6 (0,9%)
Szolid tumor	3 (0,4%)
A megelőző transzplantációk száma	
Korábban nem volt	690 (98,8%)
Korábban egy volt	8 (1,1%)
Korábban több volt	1 (0,1%)
Mucositis grade ≥ 2	358 (51,2%)
Vesepótló kezelés	17 (2,4%)
A transzplantációt követő medián engraftment időpontja napokban (IQR)	9 (9–10)
Lázás neutropenia	488 (69,8%)
Korai infekciós epizód (+100 napig)	102 (14,6%)
Klinikailag dokumentált infekció kórokozó ismerete nélkül	8
Mikrobiológiailag identifikált infekció	
Bakteriális infekció	74
Vírusinfekció	12
Invazív gombainfekció	8
Kimenetel (+100 napig, n = 655 páciens)	
Halálozás	16 (2,4%)
Infekcióhoz társuló halálozás	8 (1,1%)

IQR = interkvartilis tartomány

2. táblázat | A korai infekció kialakulásának valószínűsége a vizsgált magyarázó változók függvényében*

Vizsgált változó	p-érték	OR	95% CI
Hematológiai alapbetegség			
Lymphoma	0,00065	2,32	1,43–3,81
T-sejtes lymphoma	0,041	2,51	0,96–5,82
B-sejtes lymphoma	0,022	1,83	1,07–3,033
Leukaemia	0,358	1,82	0,41–5,75
Autoimmun betegség	0,454	2,30	0,12–14,96
Korábbi transzplantáció	0,933	0,91	0,05–5,08
Az alapbetegség statusa a transzplantációkor			
Komplett remisszió	0,902	1,03	0,56–1,99
Parciális remisszió	0,358	0,79	0,47–1,31
Progresszió	0,110	1,7	0,87–3,22
Teljestest-besugárzás	0,48	1,33	0,56–2,78
Másod- vagy harmadvonalbeli terápia	0,24	0,57	0,23–1,49
A megtapadás időpontjának kitolódása	0,0337	1,096	1,01–1,21
A graft CD34 ⁺ -sejt-száma	0,43	0,97	0,42–1,39
Mucositis grade 3	0,0369	1,91	1,04–3,53
Mucositis grade 2–3–4	0,0417	1,64	1,02–2,64
Vesepótló kezelés	0,618	1,38	0,31–4,37
ANC az infekció időpontjában	0,44	0,96	0,87–1,07

*Az alkalmazott statisztikai próba: logisztikus regresszió.

ANC = abszolút neutrophilszám; CI = konfidenciaintervallum; OR = esélyhányados

Eredmények

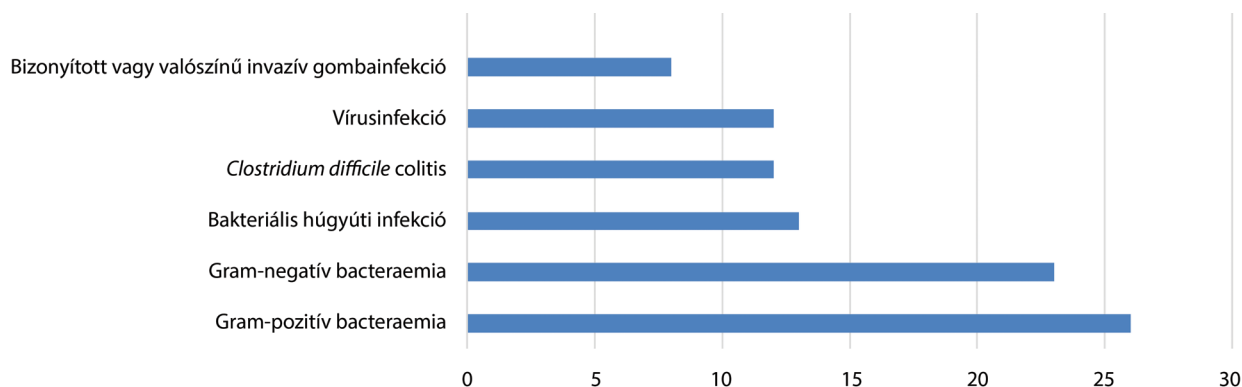
A kutatási időszak 8 éve alatt összesen 699 személy részesült autológsejt-átültetésben. Közülük 100 napon belül további gondozásra 25 páciens más centrumba irányítottak vissza, 19 beteg utánkötése pedig 100 napon belül megszakadt. A medián életkor 56 év (IQR: 43–62), a kezelték 54%-a (n = 376) férfi volt. A betegek demográfiai és transzplantációs adatait az 1. táblázat

mutatja. A transzplantáció indikációit a plazmasejt-rendellenességek (363 fő), a lymphomák (304 fő) mellett kisebb gyakorisággal autoimmun megbetegedés, akut leukaemia vagy szolid tumor képezte (összesen 32 fő). Csaknem valamennyi beteg (99%) első alkalommal részesült aHSCT-ben. A beavatkozást követően a transzplantáltak 51%-ának (358 fő) volt szignifikáns (grade 2–4.) mucositis. Vesepótló kezelés 2,4%-ban vált szükségessé. A megtapadásig eltelt idő medián 9 (IQR: 9–10) nap volt. A teljes kohorszban az abszolút lymphocytaszám az engraftment időpontjában 0,17 (IQR: 0,09–0,31) G/l, a +30 napon 1,67 (IQR: 1,08–2,82) G/l volt. Akinél korai infekció alakult ki, annak időpontjában az abszolút neutrophil granulocytaszám (ANC) 0,22 G/l (IQR: 0,03–2,26) volt. A betegek 69,8%-ában (448 fő) lépett fel lázas neutropenia.

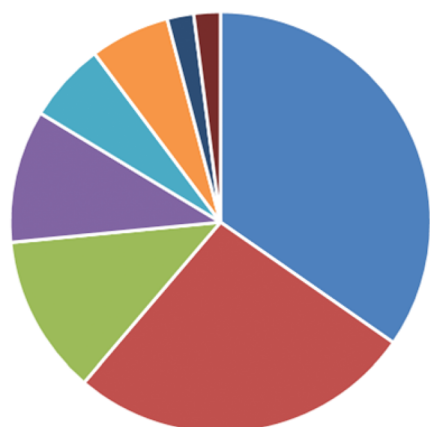
96 betegnél (13,7%) összesen 102 infekciós epizódot azonosítottunk. Mikrobiológiai etiológia az infekciók 92%-ában igazolódott (1. ábra). Öt esetben a radiológiai és klinikai jelek alapján a pneumonia klinikai diagnózisát állapítottuk meg, míg 3 esetben – kórokozó identifikálása nélkül – klinikai szepszis volt kórismézhető. Bacteriaemia 49 epizódban igazolódott, ezek előfordulási mediánja 7 (IQR: 5–11) nap volt a transzplantációt követően. A véráram-infekciók a leggyakrabban (33 epizód) a neutropeniás időszakban, a megtapadás előtt fordultak elő. 26 esetben Gram-pozitív bacteriaemia, míg 23 esetben Gram-negatív bacteriaemia igazolódott (2. ábra).

Vírusfertőzést 12 epizód során észleltünk, melyek megoszlását a 3. ábra mutatja. A módszerekben részletezett definíciók alapján bizonyított vagy valószínű invazív gombainfekciót mindössze 8 esetben találtunk (4. ábra).

Logisztikus regresszióval történt elemzéseink eredményét a 2. táblázat foglalja össze. Összefüggést találtunk a korai infekciók kialakulása és az alapbetegség, a későbbi megtapadás, valamint a súlyosabb mucositis között. Az általánosított lineáris modellel azonban csak az alapbetegség és a korai infekciók kialakulása közötti szignifikáns összefüggést sikerült megerősítenünk. A korai infekciók kialakulásának valószínűsége szignifikánsan magasabb volt a malignus lymphomában szenvedő betegek esetében, mint a plazmasejt-rendellenességek miatt



1. ábra | A mikrobiológiailag igazolt korai infekciók megoszlása



- Koaguláznegatív *Staphylococcus* spp., n = 17
- *Escherichia coli*, n = 13
- *Enterococcus* spp., n = 7
- *Pseudomonas aeruginosa*, n = 5
- *Streptococcus* spp., n = 3
- *Klebsiella* spp., n = 4
- *Salmonella* spp., n = 1
- *Serratia* spp., n = 1

2. ábra | A véráram-infekciók etiológiai megoszlása



- CMV, n = 6
- Influenza A, n = 3
- BK-vírus, n = 1
- EBV, n = 1
- Rotavírus, n = 1

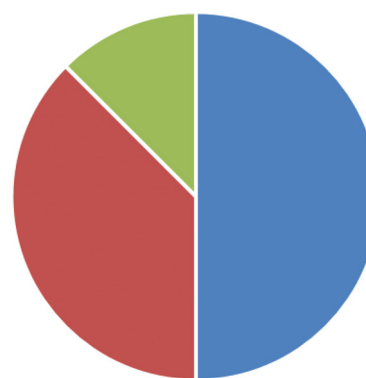
3. ábra | A vírusinfekciók etiológiai megoszlása

CMV = cytomegalovírus; EBV = Epstein-Barr-vírus

kezelt csoportban ($p = 0,0005$, OR: 2,41, 95% CI: 1,49–3,99).

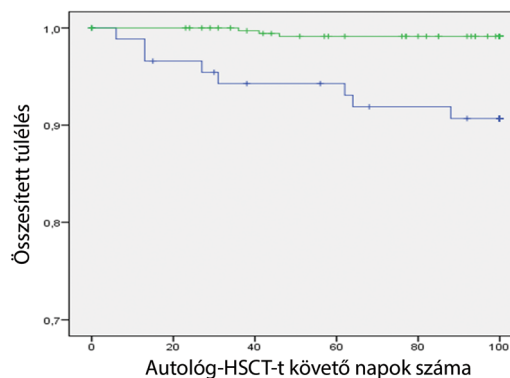
A +100. napig összesen 16 fő halt meg, közülük 8 esetben a transzplantációhoz társuló infekciós ok állt a fatális kimenetel hátterében. A korai infekcióhoz társuló halálok 3 esetben szepszis és 5 esetben pneumonia volt. Boncolás 5 esetben igazolt pneumóniát, egy esetben diffúz alveolaris károsodást. Az infekciós halálokok kórokozóit és a boncolási leleteket a 3. táblázat mutatja.

Az első 100 napra számított, összesített túlélés kedvezőbbnek bizonyult a korai infekcióban nem szenvedő páciensek körében ($p = 0,0001$, 95% CI: 98,088–99,431; 5. ábra).



- *Aspergillus* spp., n = 4
- *Candida* spp., n = 3
- *Pneumocystis jirovecii*, n = 1

4. ábra | A bizonyított vagy valószínű invazív mycosisok kórokozóinak megoszlása



5. ábra | Összesített túlélés a korai (poszttranszplantációs +100. nap) infekcióban szenvedő és az infekcióban nem szenvedő páciensek körében. Kaplan-Meier-analízis, $p = 0,0001$, 95% CI: 98,088–99,431

HSCT = vérképző őssejtek transzplantációja

3. táblázat | A korai transzplantációs időszak (<+100 nap) infekcióval összefüggő haláletei

Beteg-sorszám	Infekciós halálok	Boncolási lelet
1.	Invazív candidiasis és cytomegalovírus-betegség mellett kialakuló <i>Enterococcus faecium</i> véráram-infekció	Diffúz alveolaris károsodás
2.	Invazív aspergillosis	Pneumonia
3.	<i>Candida guilliermondii</i> véráram-infekció	Pneumonia
4.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> pneumonia	Pneumonia
5.	Cytomegalovírus-viraemia, pneumonia és koaguláznegatív <i>Staphylococcus</i> okozta, kanülhöz társuló véráram-infekció	Víruspneumonia
6.	Influenza A-pneumonia	Pneumonia
7.	<i>Salmonella</i> spp. véráram-infekció	Nincs adat
8.	Szeptikus sokk, kórokozó nélkül	Nincs adat

Megbeszélés

A centrumban 2007 és 2014 között aHSCT-vel kezelt betegek adatainak retrospektív feldolgozása során a korai infekciók epidemiológiájának és a kimenettel való összefüggésének kimutatását tűztük ki célul.

Kutatásunk során megállapítottuk, hogy bár a megta- padás előtti, ismeretlen eredetű neutropeniás láz gyakori, a protokolloknak megfelelő antimikrobás profilaxis alkalmazása mellett megjelenő bacteriaemiák aránya alacsony. Hasonlóképpen csekély a dokumentált, sziszté- más vírusfertőzések és az invazív gombainfekciók száma.

Irodalmi adatok szerint aHSCT kapcsán mintegy 80%-ban fordul elő lázas neutropenia [5, 6]. A vizsgálatunkban észlelt közel 70%-os gyakoriság így megfelel a nem- zetekközi adatoknak.

Különböző tanulmányokban a mikrobiológiai módsze- rekkal dokumentálható fertőzések aránya az aHSCT-vel kezelt betegcsoportokban viszonylag széles határok kö- zött mozog (17,1–38,9%) [5, 7–9]. Az általunk követett 102, dokumentált infekciós epizód között 94 mikrobi- ólogiailag azonosított infekció fordult elő. Ez az egész kohorszra vetítve 13,5%-os incidenciának felel meg, mely alacsonyabb, mint a fent említett publikációkban szerep- lő értékek. Klinikailag igazolt infekció csupán 8 esetben lépett fel. A közelmúltban publikált vizsgálatok szerint aHSCT-ben a bacteriaemia 7,6–38%-os arányban fordul elő [6, 9–11]. Kutatásunkban a baktériumok okozta vér- áram-infekciók előfordulási gyakorisága ugyanakkor 7%- nak adódott. Az eredményeket jelentős mértékben meg- határozza, hogy a lázas betegektől megfelelő időben megfelelő számú hemokultúra kerül-e levételre. Ebben a tekintetben a centrumok között nagy eltérés mutatkoz- hat. Intézetünkben – nem publikált felmérések eredmé- nye szerint – a hemokultúra-vétel gyakorisága az európai átlag felett van (222/1000 betegnap). Így az észlelt kü- lönbőségeket az antibakteriálisprofilaxis-protokollok kö- zött tapasztalható eltérés okozhatja: a fluorokinolonok használata ugyanis szignifikáns hatást gyakorol a bakteri- ális fertőzések előfordulására, illetve kimutathatóságára [9, 12].

A leggyakoribb Gram-pozitív kórokozó a CNS volt, amely elsősorban intravasculáris eszközökhöz társuló véráram-infekciókat okozott. Az incidencia sorrendjében ezt követték az enterococcusok. Az utóbbiak gyakorisá- ga egyes centrumokban növekszik, ami független kocká- zatot jelent a kedvezőtlenebb túlélés tekintetében [11]. A két leggyakoribb véráram-infekciót okozó Gram-nega- tív kórokozó az *Escherichia coli* és a *Pseudomonas aerugi- nosa* volt. Az 5, *P. aeruginosa* okozta véráramfertőzés megerősíti azt az alapelvet, hogy a lázas neutropenia em- pirikus antibakteriális terápiájában az anti-*Pseudomonas*- spektrumú szerek alkalmazása nem mellőzhető.

A leggyakoribb virális kórokozónak a CMV bizonyult, jóllehet előfordulása a vizsgált betegcsoportban így is igen ritkának mondható (<1%). Egy egycentrumos, ha- zai, retrospektív vizsgálat részeként 63, aHSCT-vel ke-

zelt beteg szérumában sorozatos, kvantitatív, valós idejű polimeráz-lánreakció módszerével vizsgálták a CMV jelenlétét [13]. Eredményeik szerint reaktivációt 30%- ban lehetett detektálni, antivirális kezelésre azonban csak a betegek 9,5%-a szorult. A szerzők véleménye szerint a rutinszerű szűrés nem szükséges, ám halmozott kocká- zat és klinikai gyanú esetén gondolni kell rá [3, 4, 14]. Centrumunk gyakorlatában, a fenti javaslattal egyetér- tésben, nem történt rutinszerű CMV-monitorozás. Diagnosztikus lépésekre csak klinikai gyanú és jelentős kockázat esetén kerül sor. A második leggyakoribb ví- rusinfekció az influenza volt. Ez ráirányítja a figyelmet immunszupprimált betegek körében a területi légúti vírusinfekciók kóroki szerepére. A kockázat itt preventív szemlélettel, az egészségügyi dolgozók és a családtagok számára felkínált vakcinával csökkenthető [15]. Bár egyes szerzők a HHV6 rutinszerű szűrését javasolják [16], vizsgálatunk során klinikai tüneteket okozó HHV6-infekciót nem azonosítottunk.

A vizsgálati periódus alatt invazív gombainfekció ösz- szesen 8 betegben (1%) fordult elő. Négy esetben asper- gillozis, 3 betegnél invazív candidiasis, egy személynél *Pneumocystis jirovecii*-fertőzés igazolódott. A mycosisok tehát nem gyakoriak, ugyanakkor súlyosságukat és prog- nosztikai szerepüket jól mutatja, hogy a 8, infekciós eredetű haláleset közül 3-ban szerepet játszottak. Egy olaszországi vizsgálatban az invazív mycosisok előfordu- lását 3,5%-osnak találták, és összefüggésbe hozták a CMV-reaktivációk hajlamosító szerepével [17].

Munkánk során vizsgáltuk, hogy mely tényezők állhat- nak összefüggésben a transzplantációt követő +100 na- pon belül fellépő infekciók kialakulásával. Egy- és több- változós elemzéseink során is igazolódott, hogy a lymphoma miatt kezelt betegekben szignifikánsan na- gyobb valószínűséggel jelentkezett korai infekció, mint a plazmasejt-rendellenességek kapcsán. Hasonló ered- ményre jutottak *Marchesi és mtsai* a 2019 januárjában megjelent közleményükben [17]. Míg saját megfigyelé- sünk szerint a B-lymphocytákat érintő alapbetegségben szignifikánsan gyakoribb volt a korai infekció, az előbbi tanulmány ilyen összefüggést nem tudott igazolni.

Szignifikáns összefüggés mutatkozott az elhúzódo- megta padás (engraftment) és a korai infekciók kialakulá- sa között is. Hasonlóképp gyakrabban jelentkezett infek- ció a súlyosabb mucositis következtében. Ezen kockázati tényezők fontosságát irodalmi adatok is alátámasztják [18]. Az infekciók túlélésre gyakorolt kedvezőtlen hatása egyértelműen igazolható.

Munkánk limitációja annak retrospektív jellege és az ebből adódó adatgyűjtési nehézségek. A más hematoló- giai centrumokba távozott beteg követése nem volt megoldható. A kondicionáló kezelések vélhetően fontos kockázati tényezőként szerepelnek, és magyarázatul szolgálhatnak a lymphoma és a plazmasejtes betegség miatt átültetésre kerülő betegek csoportja között tapasztalható különbségekre. A terápiák sokfélesége miatt azonban statisztikai elemzésre nem kerülhetett sor.

Következtetés

A – tudásunk szerint – legnagyobb hazai aHSCT-adatbázis adatainak retrospektív elemzéséből levonható tanulságok az alábbiak: a) irodalmi adatokkal összevetve a dokumentált bacteriaemiák gyakorisága kisebb, vélhetően az általánosan alkalmazott fluorokinolonprofilaxis következtében, b) a lymphomás betegek veszélyeztetettebbek a korai infekciók tekintetében, c) a vírus- és invazív gombafertőzések ritka, de potenciálisan kedvezőtlen kimenetelű infekciós szövődmények. A fertőzések kockázatának és prognosztikájának pontosabb felmérése prospektív tanulmányok révén lesz lehetséges.

Anyagi támogatás: A közlemény megírását és a kapcsolódó kutatómunkát részben a Nemzeti Innovációs Onkogenomikai és Precíziós Onkoterápiás Program (NVKP_16-1-2016-0005) támogatta.

Szerzői munkamegosztás: L. B., Sz. H.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás, részvétel a kézirat elkészítésében. Cs. K.: Statisztikai elemzés, részvétel a kézirat elkészítésében. T. G.: Adatgyűjtés, irodalomkutatás. N. R., Cs. J.: Adatgyűjtés, részvétel a kézirat elkészítésében. R. P.: A vizsgálat megtervezése, részvétel a kézirat elkészítésében. M. T., V.-N. I.: Részvétel a kézirat elkészítésében. S. J.: A vizsgálat megtervezése, irodalomkutatás, statisztikai elemzés, a kézirat elkészítése, a kutatómunka irányítása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek a közleménnyel összefüggő érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54: 1575–1585.
- [2] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1813–1821.
- [3] Sinkó J. Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection. I. Epidemiological and clinical perspectives. [Aktualitások a sérült immunitású betegek cytomegalovirusinfekcióinak ellátásában. I. Epidemiológia és klinikai szempontok.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 83–92. [Hungarian]
- [4] Sinkó J. Current treatment modalities of immunocompromised patients with cytomegalovirus infection. II. Therapeutic options and management strategies. [Aktualitások a sérült immunitású betegek cytomegalovirusinfekcióinak ellátásában. II. Terápiás lehetőségek és ellátási stratégiák.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 363–369. [Hungarian]
- [5] Zhang WX, Zhao QY, Huang HQ. Febrile neutropenic infection occurred in cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47: 523–527.
- [6] Rönkkö R, Juutilainen A, Koivula I, et al. Changes in the microbiological epidemiology of febrile neutropenia in autologous stem cell transplant recipients. *Infect Dis (Lond).* 2018; 50: 436–442.
- [7] Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection* 2007; 35: 421–427.
- [8] Girmentri C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment Gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: an Italian prospective multicenter survey. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: 1884–1896.
- [9] Modi D, Jang H, Kim S, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2017; 25: 2593–2601.
- [10] Radnay ZB, Udvardy M, Papp M, et al. Evaluation of mannose-binding lectin is a useful approach to predict the risk of infectious complications following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48: 3397–3405.
- [11] Mohan M, Susanibar-Adaniya S, Buros A, et al. Bacteremias following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: risk factors and outcomes. *Transpl Infect Dis.* 2019; 21: e13052.
- [12] Satlin MJ, Vardhana S, Soave R, et al. Impact of prophylactic levofloxacin on rates of bloodstream infection and fever in neutropenic patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 1808–1814.
- [13] Piukovics K, Terhes G, Bereczki Á, et al. Monitoring cytomegalovirus infection and reactivation using quantitative real-time polymerase chain reaction in patients with haematological malignancies during chemotherapy and after autologous stem cell transplantation. [Valós idejű polimeráz láncreakció alkalmazása cytomegalovirus-fertőzés és -reaktiváció nyomon követésére malignus hematológiai betegségek kemoterápiás kezelése során és autológ őssejt-transzplantációt követően.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1403–1409. [Hungarian]
- [14] Piukovics K, Terhes G, Gurbity-Pálfi T, et al. Cytomegalovirus infection in patients with haematological diseases and after autologous stem cell transplantation as consolidation: a single-centre study. *Ann Hematol.* 2017; 96: 125–131.
- [15] Miller PD, Forster AS, de Silva TI, et al. Sociodemographic and psychological determinants of influenza vaccine intention among recipients of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a cross-sectional survey of UK transplant recipients using a modified health belief model. *BMJ Open* 2018; 8: e021222.
- [16] Piukovics K, Borbényi Z, Rajda C, et al. Monitoring human herpesvirus-6 in patients with autologous stem cell transplantation. *In Vivo* 2014; 28: 1113–1117.
- [17] Marchesi F, Pimpinelli F, Di Domenico EG, et al. Association between CMV and invasive fungal infections after autologous stem cell transplant in lymphoproliferative malignancies: opportunistic partnership or cause-effect relationship? *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 1373.
- [18] Piñana JL, Montesinos P, Martino R, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol.* 2014; 93: 299–307.

(Sinkó János dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: janos.sinko@gmail.com)