

KRZYSZTOF SZMYD, GRAŻYNA WRÓBEL, JADWIGA WĘCŁAWEK-TOMPOL,
DOROTA WÓJCIK, GRZEGORZ DOBACZEWSKI, ALICJA CHYBICKA

Czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia krwi u dzieci z upośledzoną odpornością

Risk Factors of Sepsis in Immunocompromised Children

Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu

Abstract

Wprowadzenie. Liczne czynniki ryzyka wpływają na wystąpienie zakażenia krwi u pacjentów z upośledzoną odpornością. Szczegółowa analiza czynników ryzyka wystąpienia zakażenia u chorych z upośledzoną odpornością pozwoli na wyróżnienie grupy wysokiego/niskiego ryzyka i ewentualne zróżnicowanie postępowania leczniczego w obu grupach.

Cel pracy. Analiza czynników ryzyka występowania posocznicy bakteryjnych, stwierdzanych u dzieci z upośledzoną odpornością, leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

Materiał i metody. Badaniem objęto 105 przypadków zakażeń krwi u dzieci z wtórnym upośledzeniem odporności, w przebiegu terapii schorzeń onkologicznych oraz hematologicznych. Zakażenie wystąpiło u 73 dzieci (40 chłopców i 33 dziewczynek) w wieku od roku do 22,5 lat. Grupę kontrolną stanowiło 107 losowo wybranych przypadków zakażeń, występujących w porównywalnej pod względem płci, wieku i rodzaju schorzenia podstawowego grupie dzieci, u których nie zostało potwierdzone zakażenie krwi.

Wyniki. Stwierdzono istotny wpływ wszystkich poddanych analizie czynników ryzyka na wystąpienie posocznicy bakteryjnej (granulocytopenii, steroidoterapii, obecności centralnych cewników dożylnych, cukrzycy/hiperglikemii, stanu choroby podstawowej w grupie dzieci leczonych z powodu nowotworu złośliwego). Najwyższe wartości OR uzyskano w przypadkach ciężkiej granulocytopenii, centralnych cewników dożylnych oraz steroidoterapii, będących najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakażenia krwi.

Wnioski. Ponieważ wiele czynników ryzyka wpływa na wystąpienie ciężkiego zakażenia u dzieci z upośledzoną odpornością, jedynie wielokierunkowe postępowanie profilaktyczne może przynieść wymierne korzyści dla chorych. Do najistotniejszych czynników ryzyka należą ciężka granulocytopenia oraz terapia glikortykosteroidami (Adv Clin Exp Med 2004, 13, 4, 575–580).

Słowa kluczowe: posocznica, czynniki ryzyka, dzieci.

Abstract

Background. Many risk factors influence on the development of sepsis in the immunocompromised patients. The analysis of the risk factors may allow to identify groups of high/low risk patients, which may be used in the stratification of the therapy.

Objectives. The aim of the study was the analysis of the risk factors of all cases of sepsis in the Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Oncology and Hematology, Wrocław Medical University in the period from 1.01.1997 to 31.12.2000.

Material and Methods. There were examined 105 cases of sepsis in children with secondary immunodeficiency in the course of the treatment of malignancies and hematological disorders. Sepsis occurred in 73 children, 40 boys and 33 girls, aged 1 to 22.5. Controls were selected randomly and consisted of 107 cases of fever with no confirmed sepsis.

Results. There was found the influence of all analyzed risk factors (neutropenia, severe neutropenia, glucocorticosteroid therapy, central venous catheters, hyperglycemia, status of the disease in cancer patients) on the occurrence of sepsis. The highest values of OR (odds ratio) were found for severe neutropenia, central venous catheter and glucocorticosteroid therapy.

Conclusions. Due to many risk factors, which influence the risk of sepsis in immunocompromised children, only multidirectional treatment can be efficient in this group of patients. The most important risk factors are severe neutropenia and glucocorticosteroid therapy (Adv Clin Exp Med 2004, 13, 4, 575–580).

Key words: sepsis, risk factors, children.

Ogromny postęp we współczesnej hematologii i onkologii dziecięcej, dokonany w ciągu ostatnich 30 lat, spowodował zwiększenie liczby dzieci będących w stanie immunosupresji. Kolejne protokoły lecznicze, pozwalające na trwałe wyleczenie coraz większego odsetka małych pacjentów, zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań, w tym przede wszystkim zakażeń o etiologii bakteryjnej [1]. Wśród dzieci z upośledzoną odpornością podstawową grupę stanowią pacjenci z chorobami nowotworowymi, dla których najważniejszymi elementami leczenia skojarzonego są chemio- i radioterapia, a także dzieci z wybranymi nienowotworowymi schorzeniami hematologicznymi. Najczęstszymi postaciami zakażeń u chorych z upośledzoną odpornością są: zapalenia płuc, infekcje tkanek miękkich, błon śluzowych oraz najbardziej groźne – zakażenia krwi. Ogółem zakażenia krwi występują z częstością 2/1000 przypadków hospitalizacji [2]. Są przyczyną znacznej śmiertelności, która wśród pacjentów z granulocytopenią wynosi 15–25% [3].

Do najczęściej wymienianych w literaturze czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu zakażenia krwi należą: granulocytopenia, steroidoterapia, rodzaj i stan kliniczny choroby podstawowej, centralne cewniki naczyniowe, cukrzyca/hiperglykemia, kolonizacja florą szpitalną [4–6]. Niezależnie od mechanizmu będącego przyczyną neutropenii, jest ona czynnikiem istotnie upośledzającym obronność organizmu. Przebieg zakażeń u chorych w stanie neutropenii jest zwykle bardzo burzliwy, a objawy wstrząsu septycznego mogą pojawić się już w pierwszym etapie choroby. W zależności od bezwzględnej liczby granulocytów wyróżnia się trzy stopnie ciężkości granulocytopenii [7]:

- granulocytopenię łagodną ($< 100/\mu\text{l}$),
- granulocytopenię średniego stopnia ($< 500/\mu\text{l}$),
- granulocytopenię ciężką ($< 100/\mu\text{l}$).

Glikokortykosteroidy są podstawowymi składnikami licznych protokołów leczniczych stosowanych w onkologii i hematologii dziecięcej. Działanie przeciwzapalne tych leków zmniejsza wczesne reakcje organizmu na zapalenie (obrzęk, rozszerzenie naczyń włosowatych, migrację fagocytów) oraz reakcje występujące w późniejszej fazie odczynu zapalnego (rozwrost fibroblastów, kolagenu), powodując wielostronne zaburzenia funkcji układu odpornościowego [8].

Rozwijający się nowotwór złośliwy wywiera znaczący wpływ na częstość występowania i przebieg zakażeń krwi. Rozwojowi ciężkich infekcji w przebiegu choroby nowotworowej sprzyjają m.in.: negatywny wpływ na układ immunologiczny obserwowany szczególnie w przebiegu ziarnicy złośliwej oraz chłoniaków nieziarniczych, mie-

lotoksyczne działanie leczenia przeciwnowotworowego, zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, uszkodzenie naturalnych barier ochronnych w przebiegu leczenia [9].

Stosowane od 1952 r. centralne dostępy dożylnne, choć niepozbawione ryzyka, są bardzo ważnym elementem współczesnej onkologii i hematologii [6]. Zapewniają komfort małym pacjentom podczas wyjątkowo intensywnego leczenia. Zakażenia związane z cewnikami naczyniowymi, stanowią 28,7–60% zakażeń krwi [10]. Liczba zakażeń dostępów dożylnych sięga 2,1–5,4/1000 dni stosowania cewnika. Zakażonych zostaje do 88% cewników dożylnych, w tym 11–45% cewników typu Broviak-Hickman [11]. Kluczowym czynnikiem ułatwiającym kolonizację cewnika naczyniowego przez bakterie jest zdolność adherencji niektórych drobnoustrojów do powierzchni cewnika.

Cukrzyca oraz inne choroby powodujące ciężkie zaburzenia metaboliczne mogą w sposób znaczący upośledzić odporność organizmu. U osób chorych na cukrzycę stwierdza się m.in. zaburzenia funkcji granulocytów obojętnochłonnych, objawiające się zmniejszeniem zdolności wewnątrzkomórkowego zabijania bakterii. Wśród wszystkich chorych przyjmowanych do szpitala z powodu bakteriemii, niebędącej zakażeniem szpitalnym, największą grupę stanowią właśnie osoby chore na cukrzycę [12].

Występowaniu zakażeń u osób leczonych w warunkach oddziału stacjonarnego sprzyja kolonizacja florą szpitalną. Dotyczy większości pacjentów przebywających w szpitalu – w czasie tygodniowego pobytu na oddziale intensywnej terapii medycznej zakażonych zostaje 80–90% chorych. Zakażenia u chorych hospitalizowanych są w dużej części przypadków wywoływane przez florę endogenną, co decyduje o ogromnej roli klinicznej kolonizacji szczepami opornymi na liczne antybiotyki.

Material i metody

Przeprowadzona analiza obejmuje wszystkie przypadki zakażeń krwi u dzieci z wtórnym upośledzeniem odporności w przebiegu terapii schorzeń onkologicznych oraz hematologicznych, leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu w okresie 1.01.1997–31.12.2000. W badanym okresie u dzieci stwierdzono 105 epizodów zakażeń krwi, które wystąpiły u 73 dzieci (40 chłopców oraz 33 dziewczynek) w wieku od roku do 22,5 lat. U 14 dzieci zakażenia tego typu wystąpiły dwukrotnie, u 6 – trzykrotnie, a u 2 pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki lim-

foblastycznej – grupy wysokiego ryzyka – czterokrotnie. Analizie poddano wszystkie przypadki posocznicy, stwierdzone zarówno podczas hospitalizacji, jak i leczenia ambulatoryjnego. Grupę kontrolną stanowiło 107 losowo wybranych przypadków zakażeń, występujących w porównywalnej pod względem płci, wieku i rodzaju schorzenia podstawowego grupie dzieci, u których nie zostało potwierdzone zakażenie krwi (pacjenci z ujemnymi posiewami krwi lub stwierdzona obecność w posiewach krwi drobnoustrojów będących zanieczyszczeniami).

W analizowanej grupie dzieci zakażenie krwi rozpoznawano, gdy stwierdzono dodatnie wyniki posiewów, obecność bakterii i/lub grzybów chorobotwórczych we krwi, które są pewnym lub wysoce prawdopodobnym czynnikiem sprawczym obserwowanego zakażenia. Posiewy krwi wykonywano u wszystkich pacjentów, u których w okresie prowadzonego leczenia doszło do rozwoju objawów zakażenia pod postacią: gorączki, zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), wstrząsu, zespołu niewydolności wielonarządowej (MODS), rozsiewu ognisk ropnych w organizmie czy znaczącego wzrostu CRP (> 50 mg/l). Gorączkę definiowano jako podwyższenie temperatury ciała powyżej $38,3^{\circ}\text{C}$ (przy pomiarze w jamie ustnej) lub temperaturę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ przez minimum godzinę [13]. Posiewy pobierano dwu- lub trzykrotnie w odstępach 15-minutowych w chwili narastania gorączki, przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku. U dzieci z założonym centralnym cewnikiem dożylnym, jeśli pozwalały na to warunki techniczne lub stan dziecka, pobierano próbki krwi zarówno z cewnika, jak i z żył obwodowych (2 posiewy z obwodu + 1 z cewnika). Pojedyncze izolacje bakterii kolonizujących skórę (koagulazoujemne gronkowce, *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp.) uznano za wątpliwe i wyłączono z analizy [3].

Do obliczenia związku między danym czynnikiem ryzyka a zakażeniem wykorzystano wskaźnik OR (*odds ratio*) – „iloraz (proporcji) szans”, typowy dla modeli typu „case-control” oraz test χ^2 z korekcją Yatesa (wartość p).

Wyniki

Wśród 105 dzieci z potwierdzonym zakażeniem krwi większość (90,5%) stanowili pacjenci ze schorzeniami nowotworowymi, w 9,5% przypadków stwierdzono nienowotworową chorobę hematologiczną. Rodzaj schorzenia podstawowego w badanej grupie dzieci przedstawiono w tabeli 1.

Ciężką neutropenię, w chwili pojawienia się pierwszych objawów infekcji, w grupie dzieci

Tabela 1. Rodzaj choroby podstawowej w badanej grupie dzieci

Table 1. Clinical characteristic of sepsis patients

Rozpoznanie (Diagnosis)	Liczba dzieci (No of children)
Ostra białaczka limfoblastyczna (Acute lymphoblastic leukemia)	44
Ostra białaczka mieloblastyczna (Acute myeloblastic leukemia)	14
Chłoniaki nieziarnicze (Non-Hodgkin lymphoma)	8
Zwojak zarodkowy współczulny (Neuroblastoma)	8
Inne nowotwory (Other kinds of cancer)	11
Ciężka anemia aplastyczna (Severe aplastic anemia)	5
Inne schorzenia (Other)	3

Tabela 2. Wartości odds ratio obrazujące wpływ poszczególnych czynników ryzyka na wystąpienie zakażenia krwi

Table 2. Odds ratio – the influence of risk factors on the occurrence of sepsis

Czynnik ryzyka (Risk factors)	Odds ratio (OR)	p
Neutropenia średniego stopnia (Moderate neutropenia)	1,17 (95% CI 0,6–2,28)	p = 0,67
Ciężka neutropenia (severe neutropenia)	1,81 (95% CI 0,78–4,22)	p = 0,062
Steroidoterapia (Steroid therapy)	1,52 (95% CI 0,51–4,56)	p = 0,23
Brak remisji nowotworu (Progressive cancer)	1,12 (95% CI 0,45–2,77)	p = 0,83
Centralny cewnik dożylny (Central venous catheter)	1,72 (95% CI 1,28–2,32)	p = 0,1

z potwierdzonym zakażeniem krwi stwierdzono w 45 przypadkach (43%) neutropenię średniego stopnia – w 9 (razem 51%). W grupie kontrolnej natomiast liczbę granulocytów $< 100/\mu\text{l}$ stwierdzano w 21 przypadkach (21%), liczbę granulocytów $< 500/\mu\text{l}$ w 18 (39%). OR obrazujący zwiększone ryzyko wystąpienia posocznicy u dzieci z upośledzoną odpornością wyniósł: 1,17 w grupie z neutropenią średniego stopnia i 1,81 wśród chorych z ciężką neutropenią.

Glikokortykosteroidy otrzymywało w chwili pojawienia się pierwszych objawów posocznicy 36 dzieci (34%), w grupie kontrolnej natomiast 25 pacjentów (25%) (OR = 1,52).

W badanym materiale cechy aktywnej choroby nowotworowej (brak remisji, progresja), stwierdzano w 38% przypadków, a w grupie kontrolnej u 34 chorych (42%) (OR = 1,12).

W grupie dzieci z posocznicą w 78 przypadkach (74%) w czasie wystąpienia pierwszych objawów zakażenia dziecko miało założony centralny cewnik dożylny, w 27 przypadkach (26%) zakażenie stwierdzono u chorych bez cewnika centralnego. Czterdzieści dziewięć zakażeń (47%) stwierdzono u dzieci z cewnikiem typu Broviak, 17 – z wszczepialnym zestawem podskórnym typu Port-a-cath (16%) oraz 12 z centralnym cewnikiem dożylnym bez tunelizacji, założonym do żył szyjnych, podobojczykowych bądź udowych (11%). W grupie kontrolnej objawy zakażenia wystąpiły w 62 przypadkach u dzieci z założonym cewnikiem centralnym (62%), w tym cewniki typu Broviak stanowiły 40 przypadków, cewnik typu Port-a-cath – 11, cewniki bez tunelizacji – 10 (OR = 1,72).

Podwyższone > 200 mg/dl stężenia glukozy w surowicy były stwierdzane przed pojawieniem się pierwszych objawów zakażenia u 5 dzieci w grupie z potwierdzonym zakażeniem krwi oraz u 1 dziecka w grupie kontrolnej. Prawie we wszystkich przypadkach nieprawidłowa tolerancja glukozy była bezpośrednio związana ze stosowaniem glikokortykosteroidów. U 3 dzieci hiperglikemia pojawiła się w czasie doustnej kortykoterapii, u 2 – bezpośrednio po jej zakończeniu, u jednego pacjenta natomiast występowała w przebiegu cukrzycy typu I. W związku z niewielką liczbą dzieci, u których zakażenie nałożyło się na wcześniej wykazane zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nie wyliczano w tym wypadku OR.

Kolonizacja chorych szczepami opornymi na liczne antybiotyki, najprawdopodobniej pochodzącymi ze środowiska szpitalnego, była potwierdzona przed pojawieniem się pierwszych objawów posocznicy u 12 dzieci (11% ogółu zakażeń). Patogenami kolonizującymi chorych były: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (po 3 przypadki), *Klebsiella pneumoniae* (2) oraz *Serratia liquefaciens* (1 dziecko). Miejscem kolonizacji były: przewód pokarmowy, śluzówki gardła, nosa oraz układu moczowo-płciowego.

Omówienie

Przeprowadzone badania potwierdziły istotną rolę wszystkich analizowanych czynników ryzyka w wywoływaniu bakteryjnych zakażeń krwi u dzieci z upośledzoną odpornością, leczonych na oddziale onkologiczno-hematologicznym. We

wszystkich przypadkach uzyskano wartości OR powyżej jedności, co jednoznacznie wskazuje na związek między analizowanym czynnikiem ryzyka a zakażeniem krwi. Ze względu jednak na wieloczynnikowy charakter upośledzenia odporności w badanej grupie chorych, przy danej wielkości analizowanej grupy nie udało się uzyskać wyników, które spełniałyby warunki istotności statystycznej.

Neutropenia, będąc istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ciężkich posocznic, jest jednocześnie objawem, którego współczesna medycyna nie potrafi całkowicie wyeliminować. W przypadku wielu nowotworów hematologicznych, rozśianych postaci guzów litych, a także wybranych schorzeń nienowotworowych, jest następstwem toczącego się procesu chorobowego, a także podstawowym objawem niepożądanym większości stosowanych metod terapii. Inni autorzy również wskazują na znaczącą rolę kliniczną, obniżonej < 100/μl liczby granulocytów [7].

Centralne cewniki dożylne są następnym, potwierdzonym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakażenia krwi. Centralne dostępy dożylne są niewątpliwie zagrożeniem dla chorego dziecka, począwszy od zabiegu założenia cewnika, obciążonego licznymi potencjalnymi powikłaniami. Korzystanie z cewnika niesie ze sobą ryzyko kolejnych (nawet zagrażających życiu) powikłań, w tym przede wszystkim zakażeń [14]. Pewne nadzieje na rozwiązanie problemu budzą doniesienia o stosowaniu cewników wykonanych z materiałów pokrytych warstwą antybiotyku. Cewniki impregnowane chlorheksydyną/sulfadiazyną, stosowane na oddziałach intensywnej terapii, są kolonizowane 2-krotnie rzadziej, 4-krotnie zmniejsza się liczba bakteriemii [15]. W miarę upływu czasu skuteczność tego typu ochrony zmniejsza się. Doniesienia o wpływie stosowania roztworów heparyny z antybiotykiem do przepłukiwania cewników były, jak dotychczas, bardzo niejednoznaczne. Badania randomizowane potwierdzają jednak znaczące zmniejszenie się częstości zakażeń, związanych z centralnymi cewnikami dożylnymi u pacjentów, u których do przepłukiwania cewników używano roztworów heparyny z wankomycyną lub heparyny z wankomycyną i ciprofloksacyną [16]. Trwają badania nad zastosowaniem nowych materiałów do produkcji doskonalszych cewników dożylnych, szczególne nadzieje budzą substancje o właściwościach zapobiegających przyleganiu patogenów do ich powierzchni – podstawowemu czynnikowi sprzyjającemu występowaniu zakażeń związanych z centralnymi cewnikami dożylnymi.

Innym czynnikiem o potwierdzonej roli w wywoływaniu zakażeń krwi u dzieci z upośledzoną

odpornością są glikokortykosteroidy. Możliwości ograniczenia wpływu steroidoterapii, ze względu na kluczową rolę tych leków w leczeniu wielu schorzeń hematologicznych, są niewielkie. Równie ważne jest wywoływanie przez glikokortykosteroidy jatrogennej hiperglikemii, będącej kolejnym czynnikiem sprzyjającym występowaniu zakażeń. Nieprawidłowe stężenia glukozy stwierdzano zarówno podczas leczenia z użyciem steroidów kory nadnerczy, jak i przez pewien czas po jego zakończeniu. W związku z poważnym przebiegiem klinicznym zakażeń współistniejących z hiperglikemią pomiar stężenia glukozy w surowicy staje się niezbędnym elementem oceny chorego z ciężką infekcją.

W analizowanej grupie dzieci pacjenci leczeni z powodu schorzeń nowotworowych stanowili znaczącą większość. Stan choroby podstawowej: remisja całkowita/brak remisji wpływał na rozwój i przebieg zakażenia krwi. Niekorzystny wpływ braku remisji nowotworu na występowanie i rozwój zakażeń wykazują również inni autorzy.

Następnym potwierdzonym czynnikiem ryzyka wystąpienia zakażenia krwi u dzieci w stanie immunosupresji jest kolonizacja chorego florą szpitalną. Ponieważ większość zakażeń u tych chorych jest pochodzenia endogennego (czynnikiem etiologicznym są drobnoustroje pochodzące ze skóry i błon śluzowych pacjenta), kolonizacja wyselekcjonowaną, oporną na liczne antybiotyki florą szpitalną odgrywa istotną klinicznie rolę

[17]. Kolonizacja obejmuje większość przebywających na oddziale pacjentów. Próbą rozwiązania tego problemu jest „decentralizacja” terapii, mająca na celu ograniczenie do minimum kontaktów dziecka z oddziałem szpitalnym. Można tego dokonać prowadząc część niezbędnej chemioterapii w warunkach ambulatoryjnych, w ramach szpitala dziennego, poza oddziałem stacjonarnym. Również tworzenie hoteli przyszpitalnych pozwala zmniejszyć ryzyko kolonizacji szpitalnymi szczepami bakterii o dużej zjadliwości i szerokiej oporności na antybiotyki. Terapia ewentualnego zakażenia wywołanego szczepami nie pochodzącymi ze środowiska szpitalnego, najczęściej wrażliwymi na stosowane w terapii empirycznej antybiotyki o szerokim spektrum, jest także dużo łatwiejsza.

Podstawowym sposobem walki z zakażeniami jest, obok doskonalenia metod terapeutycznych, troska o wyeliminowanie czynników, potencjalnie sprzyjających wystąpieniu zakażenia u chorego dziecka. Jak dotychczas nie istnieje jeden prosty sposób pozwalający na usunięcie wszystkich istniejących zagrożeń, a zakażenia są wciąż podstawowym problemem onkologii i hematologii dziecięcej. Pozostaje skrupulatne doskonalenie protokołów leczniczych, terapii wspomagającej oraz dążenie do zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakażenia. Jedynie długotrwałe, wielokierunkowe działania pozwolą na poprawę obecnej sytuacji chorego dziecka.

Piśmiennictwo

- [1] **Radwańska U** (red.): Zakażenia u chorych na białaczkę. Białaczki u dzieci. Volumed, Wrocław 1998, 193–214.
- [2] **Kubler A**: Zakażenia łożyska krwi/zakażenia uogólnione. Zakażenia w intensywnej terapii. Wydawnictwo Urban i Partner, Wrocław 2000, 52–56.
- [3] **Gonzales-Barca E, Fernandez-Sevila A, Carratala J, Salar A, Peris J, Granena A, Gudiol F**: Prognostic Factors Influencing Mortality in Cancer Patient with Neutropenia and Bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18, 539–544.
- [4] **Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F**: Prospective Study of 288 Episodes of Bacteremia in Neutropenic Cancer Patients in a Single Institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15, 291–296.
- [5] **Marie JP, Veckhoff A, Pico JL, Guy H, Andreumont A, Richet H**: Neutropenic infections: a review of the French Febrile Aplasia Study Group trials in 608 febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998, 41, Suppl D, 57–64.
- [6] **Lowell J, Bothe A**: Venous Access Preoperative, Operative and Postoperative Dilemmas. *Surg Clin N Am* 1991, 71 (6), 1231–1246.
- [7] **Lucas KG, Brown A, Armstrong D, Chapman D, Heller G**: The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complication of sepsis. *Cancer* 1996, 77, 791–798.
- [8] **Kostowski W, Kubikowski P** (red.): Farmakologia. Podstawy farmakologii i farmakoterapii klinicznej. PZWL, Warszawa 1991, 247–256.
- [9] **Pizzo PA**: Granulocytopenia and Cancer Therapy Past Problems, Current Solutions, Future Challenges. *Cancer* 1984, 54, 2649–2661.
- [10] **Reiss J**: Zakażenia szpitalne. Ryzyko, możliwości ograniczenia. *Medycyna* 2000. 1995, 51/52 (VI), 2–9.
- [11] **Wróbel G**: Infections in cancer patients. Recent advances in the knowledge of cancer. Wrocław Medical University 1999, 421–427.
- [12] **Gransden WR**: Predictors for bacteriaemia. *J Hosp Infect* 1991, 18, Suppl. A, 308–316.
- [13] **Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, Brown A, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston K, Shenep JL, Young L**: Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *Clin Infect Dis* 1997, 25, 551–573.

- [14] **Velasco E, Thuler LCS, Martins CA, Dias LM, Goncalves VM:** Risk Factors for Bloodstream Infections at a Cancer Center. *Eur J Clin Microbiol* 1998, 17, 587–590.
- [15] **Ellis M, Rhydderch D, Zwaan F, Lou Guy M, Baillie F:** High Incidence of Line Related Infection and Mechanical Failure of an Antiseptic Impregnated Central Venous Catheter in Highly Immunocompromised Patients. *Scand J Infect Dis* 1996, 28, 91–93.
- [16] **Henrickson K, Axtel RA, Hoover SM, Kuhn S, Pritchett J, Kahl S, Klein JP:** Prevention of central venous catheter-related infectious and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ ciprofloxacin/ heparin flush solution: a randomized, multicenter double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000, 18, 1269–1278.
- [17] **Bow EJ:** Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1998, 41, Suppl D, 1–5.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Szmyd
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław
e-mail: krzysztooszmyd@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.01.2004 r.

Po recenzji: 16.02.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 23.02.2004 r.

Received: 13.01.2004

Revised: 16.02.2004

Accepted: 23.02.2004