

Abstracts of Poster Communications presented  
at the IX Raisa Gorbacheva Memorial Meeting  
"Haematopoietic Stem Cell Transplantation.  
Gene and Cellular Therapy"  
(September 18-20, 2015, Sochi, Russia)

Тезисы постерных докладов, представленных на  
IX международном Симпозиуме памяти Р. М. Горбачевой  
«Трансплантация гемопоэтических стволовых  
клеток. Генная и клеточная терапия»  
(18-20 сентября 2015 г., Сочи, Россия)

Epidemiology and risk factors for bacterial  
infections (BI) in children and adolescents  
after allogeneic hematopoietic stem cell  
transplantation (allo-HSCT)

Maria Yu. Averianova<sup>1</sup>, Vladimir N. Vavilov<sup>1</sup>, Natalia V. Stancheva<sup>1</sup>, Svetlana V. Razumova<sup>1</sup>, Anastasia S. Borovkova<sup>1</sup>, Olesya V. Paina<sup>1</sup>, Polina V. Kozhokar<sup>1</sup>, Kirill A. Ekushov<sup>1</sup>, Andrey V. Kozlov<sup>1</sup>, Yulia G. Fedukova<sup>1</sup>, Inna V. Markova<sup>1</sup>, Yana V. Gudozhnikova<sup>1</sup>, Anna A. Spiridonova<sup>1</sup>, Nadezhda A. Schaliapina<sup>2</sup>, Svetlana A. Riachovskych<sup>2</sup>, Anna V. Lubimova<sup>2</sup>, Ludmila S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, Boris V. Afanasyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Saint Petersburg I. Pavlov State Medical University St. Petersburg, Russian Federation; <sup>2</sup> I. I. Mechnikov Northwest State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Contact: Dr. Maria Yu. Averianova

E-mail: averyanova-mariya@rambler.ru

## Introduction

Infections are the most common complications in allo-HSCT. Over recent years, the origins of infectious complications have undergone some changes associated with

extended indications, usage of alternative HSC sources, introduction of new drugs, e.g., monoclonal antibodies (MAbs) and cytotoxic drugs, which exhibit specific immunosuppressive effects. The aim of present study was to epidemiological survey, evaluation of frequency, and specific

features of BI occurring in children and adolescents, during the first year after allo-HSCT of different types. Materials and methods. The study included 155 pediatric and adolescent patients observed following allo-HSCT. Prevention of infectious complications in the allo-HSCT recipients was performed in accordance with Recommendations of the European Conference on Infectious Complications in Leukemia (ECIL 1-4th Edition). Identification of the microbial isolates was performed using an automatic analyzer «VITEK-2» (BioMerieux, France). Results. Development of BI after allo-HSCT was registered in 80% of the patients. The five-year overall survival rate among patients undergoing BI versus BI-free patients was, respectively, 36,3% and 87,1% ( $p < 0,001$ ). When analysing pattern of the isolated pathogens, we have revealed an increased proportion of gram-positive (GP) bacteria with time (47% in 2010-2013 vs 42% in 2008-2009,  $p < 0,001$ ), at the expense of Enterococcus spp. (14% in 2008-2009 vs 19,5% in 2010-2013,  $p = 0,015$ ), vancomycin-resistant enterococci (VRE) (4% in 2008-2009 vs 9,5% in 2010-2013,  $p = 0,049$ ). A growing proportion of Enterococcus spp. over 2010-2013 was due to increased number of *E. faecalis* strains (from 10% to 13%), *E. faecium* (VRE), from 17,1% to 24,7%, respectively, for 2011 and 2013 ( $p = 0,05$ ). The spectrum of the BI pathogens proved to be dependent on the time period post-HSCT, i. e., Gram-positive agents were prevalent before the HSC engraftment ( $p = 0,037$ ). At the later terms, all the pathogens were found at lower rates, especially, *E. coli*, Enterobacter spp., Acinetobacter spp., Citrobacter ( $p = 0,001$ ). The BI clinical patterns, generally, did not depend on the period post-HSCT, most often presented with bacteremia (38,7%), respiratory infections (22,5%), ORL-, and soft tissue lesions (14%). Nevertheless, the urinary tract infections proved to be more common at the ear-

lier post-transplant terms as compared to the later period ( $p = 0,004$ ). The most significant underlying risk factors for BI were as follows: acute leukemia ( $p = 0,044$ ); severe infectious complications preceding allo-HSCT ( $p = 0,001$ ); oral cavity colonization with pathogenic and opportunistic microflora (e. g., Enterococcus spp., Gram-negative bacteria,  $p = 0,015$ ); acute GVHD of grade III-IV ( $p = 0,002$ ); prolonged corticosteroids for treatment of acute GVHD ( $p = 0,008$ ); administration of immunosuppressive MAbs in chronic GVHD ( $p = 0,036$ ); severe hypogammaglobulinemia requiring IVIG replacement therapy ( $p < 0,001$ ); CMV and/or HSV infection after allo-HSCT (resp.,  $p = 0,001$ , and  $p = 0,043$ ). The rate of microbial resistance to ciprofloxacin was 38% over the period of 2008-2009, then followed by increased resistance over 2010-2013 – 65% ( $p < 0,001$ ), especially for *Kl. pneumoniae* ( $p < 0,001$ ) and Enterobacter spp. ( $p = 0,005$ ), *E. coli* ( $p < 0,001$ ), as well as GP cocci, i. e., *S. epidermidis* ( $p < 0,001$ ). Conclusions. There are several important clinical factors associated with the risk of BI observed after allo-HSCT. Epidemiological monitoring of specific pathogens should be also performed. Changes in the microbial pattern and sensitivity to antibiotics among the BI pathogens makes it necessary to revise the intestinal decontamination programs, since gut is a reservoir for 90% of the multidrug-resistant strains. The strategy of empirical and targeted antimicrobial prescription should be considered as well.

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, bacterial infections, epidemiology, risk factors, antibiotic resistance.

# Эпидемиология и факторы риска развития бактериальных инфекций (БИ) у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

Мария Ю. Аверьянова<sup>1</sup>, Владимир Н. Вавилов<sup>1</sup>, Наталья В Станчева<sup>1</sup>, Светлана В. Разумова<sup>1</sup>, Анастасия С. Боровкова<sup>1</sup>, Олеся В. Паина<sup>1</sup>, Полина В. Кожокар<sup>1</sup>, Кирилл А. Екушов<sup>1</sup>, Андрей В. Козлов<sup>1</sup>, Юлия Г. Федюкова<sup>1</sup>, Яна В. Гудожникова<sup>1</sup>, Анна А. Спиридонова<sup>1</sup>, Надежда А. Шалыпина<sup>2</sup>, Светлана А. Ряховских<sup>2</sup>, Анна В. Любимова<sup>2</sup>, Людмила С. Зубаровская<sup>1</sup>, Борис В. Афанасьев<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

## Введение

Развитие инфекции – наиболее часто встречающееся осложнение после алло-ТГСК. За последние годы характер инфекционных осложнений претерпел изменения, связанные с расширением показаний, увеличением числа альтернативных источников ГСК, внедрением в практику новых препаратов – моноклональных антител (МАТ) и цитостатических препаратов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием.

## Цель

Изучить эпидемиологию, частоту и особенности БИ у детей и подростков, возникающих в течение первого года после различных видов алло-ТГСК.

## Материалы и методы

В исследование включено 155 пациентов детского и подросткового возраста после алло-ТГСК. Профилактику инфекционных осложнений у реципиентов алло-ТГСК проводили в соответствии с рекомендациями Европейской конференции по инфекционным осложнениям при лейкозах (ЕСИЛ 1-4th). Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием автоматического анализатора «VITEK-2» (bioMerieux, Франция).

## Результаты

Развитие БИ после алло-ТГСК наблюдалось у 80% больных. Пяти-летняя общая выживаемость составила 36,3% среди пациентов перенесших БИ, без БИ – 87,1% ( $p<0,001$ ). При анализе спектра выделенных микроорганизмов отмечено возрастание общей доли *Gr (+)* бактерий (42% в 2008-2009 гг. против 47% в 2010-2013 гг.,  $p<0,001$ ), в том числе *Enterococcus spp.* (14% в 2008-2009 гг. против 19,5% в 2010-2013 гг.,  $p=0,015$ ), резистентных к ванкомицину энтерококков (VRE) (4% в 2008-2009 гг. против 9,5% в 2010-2013 гг.,  $p=0,049$ ). Рост доли *Enterococcus spp.* в период 2010-2013 гг. обусловлен увеличением количества штаммов *E. faecalis* с 10% до 13%, *E. faecium* (VRE), с 17,1% до 24,7% в 2011 и 2013 гг., соответственно ( $p=0,05$ ). Спектр возбудителей БИ имеет различия в зависимости от периода после

алло-ТГСК – до приживления трансплантата преобладают инфекции, вызванные *Gr(+)* возбудителями ( $p=0,037$ ). В позднем периоде обнаружена более низкая частота встречаемости для всех возбудителей, в большей степени для *E.coli*, *Enterobacter sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter* ( $p=0,001$ ). Структура БИ не зависела от периода после алло-ТГСК, наиболее часто представлена бактериемией (38,7%), респираторными инфекциями (22,5%), инфекциями ЛОР-органов и мягких тканей – 14%, среди БИ только частота ИМВП в раннем периоде была выше, по сравнению с поздним периодом ( $p=0,004$ ). Наиболее значимыми факторами риска развития БИ являлись: острый лейкоз ( $p=0,044$ ), тяжелые инфекционные осложнения в анамнезе до алло-ТГСК ( $p=0,001$ ), колонизация ротовой полости патогенной и условно-патогенной микрофлорой (*Enterococcus spp.*, *Gr(-)* флора) ( $p=0,015$ ), острая РТПХ 3-4 ст. ( $p=0,002$ ), длительное использование ГКС в терапии острой РТПХ ( $p=0,008$ ), применение МАТ в терапии хронической РТПХ ( $p=0,036$ ), тяжелая гипогаммаглобулинемия, требующая заместительной терапии ВВИГ ( $p<0,001$ ), ЦМВ и ВПГ-инфекции после алло-ТГСК ( $p=0,001$  и  $p=0,043$ ). Резистентность микроорганизмов к ципрофлоксацину в период 2008-2009 гг. составила 38%, возросла в 2010-2013 гг. – 65% ( $p<0,001$ ), особенно для *Kl.pneumoniae* ( $p<0,001$ ) и *Enterobacter sp.* ( $p=0,005$ ), *E.coli* ( $p<0,001$ ), а так же *Gr(+)* кокков – *S.epidermidis* ( $p<0,001$ ).

## Выводы

Крайне важным является изучение факторов, ассоциированных с риском развития БИ после алло-ТГСК, мониторинг эпидемиологии возбудителей БИ. Изменение спектра и чувствительности к антибиотикам возбудителей БИ вызывает необходимость пересмотра программ деконтаминации кишечника, (являющегося резервуаром для полирезистентных штаммов в 90%), тактики эмпирического и направленного назначения противомикробных препаратов.

## Ключевые слова

Аллогенная трансплантация костного мозга, бактериальные инфекции, эпидемиология, факторы риска, антибиотикорезистентность.