



**SAHLGRENKA AKADEMIN**

## **Gramnegativ sepsis hos barncancerpatienter i Göteborg; kliniska aspekter.**

Examensarbete, 30 hp

Ida Lundgren

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2018

Handledare: Torben Ek, överläkare

Barncancercentrum, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus

## Innehållsförteckning

INNEHÅLLSFÖRTECKNING.....	2
1. ABSTRACT .....	3
2. BAKGRUND.....	5
2.1 Patofysiologi .....	5
2.2 Barnonkologiska diagnoser.....	7
2.3 Behandling .....	8
2.4 Komplikationer.....	10
2.5 Antibiotikaresistens.....	12
3. SYFTE .....	14
3.1 Vetenskaplig frågeställning .....	14
4. MATERIAL OCH METODER .....	15
4.1 Studiepopulation.....	15
4.2 Inklusionskriterier.....	15
4.3 Insamling av data .....	15
4.4 Statistik .....	16
5. ETIK .....	18
6. RESULTAT.....	19
6.1 Årlig förekomst och fördelning av gramnegativ sepsis.....	19
6.2 Diagnoser och utfall.....	21
6.3 Bakteriologi och resistensmönster .....	23
6.4 Bakteriologins inverkan på vårdförloppet.....	25
6.5 Komplicerade vårdförlopp.....	27
6.6 Lab- och mätvärden .....	28
7. DISKUSSION .....	30
7.1 Styrkor och svagheter .....	33
8. SLUTSATS .....	35
9. POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING.....	36
10. TACK .....	38
11. REFERENSER .....	39
12. BILAGOR .....	42
Bilaga 1 .....	42
Bilaga 2 .....	43
Bilaga 3 .....	44

## 1. Abstract

*“Gram-negative sepsis in pediatric cancer patients in Gothenburg; clinical aspects.”*

Author: Ida Lundgren

Supervisor: Torben Ek

Degree project, Programme in Medicine

Children’s Cancer Centre, Queen Silvia Children’s Hospital, Sweden, 2018.

**Background:** Children with cancer or children after stem cell transplantation have an increased risk of neutropenic infections. Previous studies have shown that the incidence of gram-negative bacteraemia has increased in these patients and is also associated with a greater morbidity and mortality.

**Aim:** To describe the bacteriological and clinical data associated with gram-negative sepsis in pediatric cancer patients in Gothenburg during a five-year period.

**Methods:** The study population consisted of all cases of fever and concomitant finding of gram-negative bacteria in blood cultures between July 2013 and June 2018 at Children’s Cancer Centre in Gothenburg. The study was conducted in a retrospective manner and 29 selected variables including diagnosis, age, gender, bacteria, antibiotic resistance, blood cell count and outcome variables were collected by reviewing medical records. Outcome variables were defined as; home discharge, prolonged hospitalization and either admission to intensive care or death.

**Results:** A total of 56 infectious episodes due to gram-negative bacteria were included. The most common bacteria *E. coli* (n=19), *Pseudomonas* (n=11) and *Klebsiella* (n=7) made up 66

% of all cases. 25 cases were discharged to home, 22 cases had prolonged hospitalization and nine cases were admitted to the ICU (n=6) or died (n=3). All children with non-malignant haematological diseases had undergone stem cell transplantation and had a higher risk for prolonged hospitalisation (p=0.049). None of the patients with solid tumours neither died nor were in need of intensive care.

In 16 of 56 episodes the bacterial isolate was resistant to an antibiotic in the initial regimen. A significantly higher risk of antibiotic resistance was seen in infections caused by *Pseudomonas* (p=0.047) and *Stenotrophomonas* (p=0.022). No correlation to outcome variables was found.

**Conclusion:** Children with haematological malignancies and after stem cell transplantation have a higher risk of complicated outcome of a gram-negative sepsis than patients with solid tumours. *Pseudomonas* and *Stenotrophomonas* show the highest rate of resistance to the commonly used antibiotics. The results can be used to improve the clinical guidelines for febrile neutropenia in paediatric cancer patients in Sweden.

**Key words:** Paediatric, cancer, gram-negative, sepsis, febrile neutropenia, stem cell transplantation, oncology

## 2. Bakgrund

Varje år insjuknar cirka 300 barn i cancer i Sverige, varav omkring en tredjedel av fallen hör till den västra regionen (1). Jämfört med den vuxna populationen, där cirka 50 000 drabbas årligen, är dessa cancertyper vanligtvis både aggressivare och har en högre tendens till spridning redan tidigt i sjukdomsförloppet. Trots detta ligger den genomsnittliga femårsöverlevnaden idag på drygt 80 % (2, 3). Barn drabbas sällan av samma cancerformer som vuxna gör, utan barncancer domineras av hematologiska maligniteter, solida tumörer med ursprung i CNS samt övriga solida tumörer. Orsaken till att barn drabbas av cancer är fortfarande okänd, men forskare tror att upp till 10 % kan förklaras av ärftliga komponenter (4). Övriga 90 % har ännu inte någon fastställd orsak. I de allra flesta fall inleds en aggressiv behandling med cytostatika. Dessa läkemedel slår inte bara ut de sjuka cellerna i kroppen, utan också de friska. Till följd av detta kan en mängd olika komplikationer uppstå under behandlingstidens gång (5). En av de vanligaste och absolut farligaste komplikationerna är bakteriella infektioner (3, 6). Majoriteten av dessa uppkommer under neutropena episoder och medför en ökad risk för organsvikt (7-9). Infektioner är också den i särklass största orsaken till behandlingsrelaterad mortalitet (10).

### 2.1 Patofysiologi

Immunsystemet delas in i två delar; det medfödda immunförsvaret och det förvärvade immunförsvaret. Det medfödda immunförsvaret är icke-specifikt och aktiveras snabbt, men saknar immunologiskt minne. Det består av fysiska barriärer, fagocyter, natural killer-celler (NK-celler) samt icke-specifika T- och B-celler. Cancerbehandling har en negativ effekt på dessa, vilket gör det lättare för bakterier och andra patogener att invadera kroppen (11).

Både cancersjukdomen och cancerbehandlingen påverkar de immunologiska cellerna i antal och funktion. Därför kontrolleras regelbundet de absoluta värdena på antalet neutrofiler, ANC (absolute neutrophil count) (12-14). Ett ANC under  $0,5 \times 10^9/l$  klassas som allvarlig neutropeni och medför större risk för infektion (15, 16). Infektionsbenägenheten ökar samtidigt som immunsystemet är supprimerat och har svårare att ta hand om infektionen (17, 18).

Samtidigt som det medfödda immunförsvaret påträffar ett agens börjar successivt det förvärvade immunförsvaret aktiveras. Huvudsakligen är systemet grundat på två celltyper; B- och T-lymfocyter. B-cellernas uppgift är att mogna ut till plasmaceller, vilka i sin tur producerar antikroppar. Antikropparna förenklar för det medfödda immunförsvarets fagocyterande celler att känna igen och avdöda främmande agens. De har också en neutraliserande effekt på antigen och toxiner som vissa bakterier kan utsöndra. T-cellerna finns både i lymfnoderna och i blodbanan. I lymfnoderna presenteras antigen för T-cellerna med hjälp av antigenpresenterande celler, varpå de aktiveras och släpps ut i blodbanan. En specificitet för ett antigen tillhörande en viss mikroorganism har nu förvärvats och nästa gång det påträffas i blodbanan kommer systemet starta mycket snabbare.

Hos cancersjuka barn kommer både den B-cellsreglerade humoral immuniteten liksom den cellmedierade T-cellsreglerande immuniteten vara försämrade (7). Detta leder till minskat antal B-celler och plasmaceller, vilket resulterar i en defekt syntes av antikroppar. Barnet drabbas då av så kallad hypogammaglobulinemi. Med tanke på antikropparnas betydelse för fagocytos av kapslade bakterier ökar risken för infektioner orsakade av just dessa. I takt med att det cellulära immunförsvaret försämras uppstår också en betydande infektionskänslighet för intracellulärt replikerande bakterieinfektioner samt virus- och svampinfektioner.

## 2.2 Barnonkologiska diagnoser

Barnonkologiska diagnoser kan grovt delas in i tre stora grupper; hematologiska maligniteter 40 %, solida tumörer med ursprung i CNS 30 % samt övriga solida tumörer 30 % (19). De hematologiska neoplasierna kan i sin tur delas in i leukemier, lymfom och histiocytoser, där leukemi är den vanligaste. CNS-tumörer är en form av solida tumörer, men klassificeras som en egen grupp, bland annat på grund av att det är den vanligaste typen av solid tumör. Övriga solida tumörer utgörs främst av embryonala tumörer (exempelvis neuroblastom och Wilms tumör) och sarkom (16).

### 2.2.1 Leukemier

Leukemi är en sjukdom med ursprung i benmärgen där de friska cellerna trängs undan av leukemiceller. Dessa är omogna/onormala förstadier till vita blodkroppar, vilka prolifererar okontrollerat. Utan behandling resulterar sjukdomen i död inom en till sex månader (16).

Barn drabbas nästan uteslutande av akuta leukemier. Akut lymfatisk leukemi, ALL, står för cirka 85 % av leukemierna (16, 20). Av totalantalet episoder av febril neutropeni är ALL den vanligaste grunddiagnosen och jämfört med solida tumörer är dessa episoder vanligtvis längre (21, 22). De som drabbas av leukemi är företrädesvis barn mellan två och fem år. Vid ALL är det den lymfatiska cellinjen som är drabbad. Pre-B-cells-ALL är den absolut vanligaste typen och utgör cirka 85 % av all ALL. Denna typ är också förknippad med mest fördelaktig prognos. Den andra stora undergruppen av ALL är T-cells-ALL, vars incidens ökar med åldern och har något sämre prognos än pre-B-cells-typen (10).

Vid akut myeloisk leukemi, AML, trängs myeloiska celler undan av leukemiceller med myeloisk fenotyp. Det är drygt 10 % av leukemierna som är av denna typ och

långtidsöverlevnaden är låg jämfört med övriga leukemier. Forskningen har de senaste 30 åren däremot gjort stora framsteg och från att vara en nästan obotlig sjukdom ligger långtidsöverlevnaden nu ändå på 80 % (1, 16, 23).

I studier som jämfört hematologiska maligniteter med solida tumörer har en dubbelt så stor förekomst av sepsis, liksom högre mortalitet och morbiditet påvisats bland patienter med hematologiska maligniteter (24).

### *2.2.2 CNS-tumörer*

Hjärntumörer kan ha olika histologisk typ, men är alla utgående från celltyper i CNS. De olika tumörerna skiljer sig åt både i allvarlighetsgrad, tillväxtmönster och histologi. Dessa faktorer samt tumörens lokalisering har stor betydelse för prognosen. Sammantaget innebär det att tioårsöverlevnaden kan variera från över 90 % till under 10 % (16, 20).

### *2.2.3 Solida tumörer*

De solida tumörerna brukar delas in i två stora huvudgrupper innefattande tumörer med embryonalt ursprung och sarkom, där de senare innebär tumörer med ursprung från skelett eller mjukdelar. Det finns även andra solida tumörer som exempelvis levertumörer och germinalcellstumörer. Åldersspannet för dessa tumörer är brett och vanligen insjuknar äldre barn i sarkom, medan de embryonala tumörerna företrädesvis drabbar yngre barn (16, 20).

## 2.3 Behandling

Målet med behandlingen är att bota sjukdomen i så hög grad som möjligt, samtidigt som hänsyn tas till de biverkningar behandlingen medför. Den låga incidensen omöjliggör lokala behandlingsrutiner och därför har nästan alla cancerdiagnoser internationellt och nationellt



utformade behandlingsprotokoll som följs, exempelvis NOPHO-ALL 2008 vid akut lymfatisk leukemi (1).

Cytostatika är ett cellgift som syftar till att utrota alla sjuka celler och är i de flesta fall grunden i behandlingen. Läkemedlet ges i cykler för att de friska cellerna ska hinna återhämta sig, samtidigt som det ökar möjligheterna att komma åt alla tumörceller. Cytostatika ges vanligtvis i botande syfte, men kan också ges som adjuvant eller neoadjuvant behandling för att krympa tumören inför en eventuell operation eller för att minska risken för spridning och komma åt redan befintliga metastaser. Det finns många olika preparat inom gruppen och vanligen används kombinationer av dessa. Kombinationsbehandling syftar främst till att nå tumörcellerna via flertalet olika verkningsmekanismer, samt att minimera biverkningarna. Läkemedlen administreras på olika sätt under olika perioder i behandlingsschemat; intravenöst, intratekalt och peroralt (1, 16, 20).

Stamcellstransplantation, SCT, utförs främst vid de former av hematologiska sjukdomar där chansen till bot med konventionell behandling är låg. I dessa fall tas stamceller ut från en matchad donator, så kallad allogen SCT. Donatorn är företrädevis ett syskon till patienten, men om matchning i familjen saknas används ett register med över 30 miljoner HLA-typade obesläktade givare. Efter behandlingen krävs en lång tids isolering, restriktioner och övervakning (16, 20). Infektionsrisken är hög och risken för gramnegativ sepsis är som högst under den tre till fem veckor långa apasifasen efter konditioneringen (25). Vissa studier har även påvisat ett sämre utfall vid septiska episoder efter hematologisk SCT jämfört med barncancerpatienter som inte genomgått SCT (26).

Kirurgi har en viktig roll i diagnosticeringen och kan i en del fall räcka för att bota en lokaliserad tumörsjukdom (16). I andra fall är det en del av en kombinerad behandling med cytostatika.

Radioterapi undviks i största möjliga mån på grund av dess biverkningar. Trots detta är det en extremt viktig botande behandling för de flesta högmaligna hjärntumörer och högrisk neuroblastom, liksom för många sarkom, Hodgkins lymfom och Wilms tumör. Radioterapi kan också användas immunosuppressivt (16).

#### 2.4 Komplikationer

Den aggressiva cancerbehandlingen resulterar i benmärgspåverkan. Allmänna cytostatikarelaterade biverkningar är anemi, trombocytopeni och neutropeni (15, 27). Det ger också en suppression av immunsystemet som leder till en ökad infektionskänslighet. Slemhinnor skadas och hårceller dör. Aptitlöshet, illamående och kräkningar är biverkningar som är vanligt förekommande under cytostatikabehandlingen (16).

Akuta tillstånd kan vara tumörorsakade eller uppstå till följd av behandlingen. Mediastinalt syndrom är en viktig biverkan vid hematologiska maligniteter och medför risk för kompression av trachea. Disseminerad intravasal koagulation, DIC, är ett annat fruktat tillstånd. Hyperviskositetssyndrom ses vid leukemier med LPK  $>200 \times 10^9/L$  på grund av högt antal leukemiceller och ger en påverkan på mikrocirkulationen. Dessa komplikationer och spinal kompression är problem orsakade av tumören (16, 20). Tumörlyssyndrom är en komplikation som kan uppkomma till följd av behandlingsstarten och kan ge allvarliga skador på njurarna (28). En av de mest fruktade komplikationerna är infektioner, framförallt infektioner som debuterar då patienterna är neutropena (11, 29).

#### 2.4.1 Febril neutropeni

Febril neutropeni är ett resultat av den kraftiga påverkan på benmärgen och är alltid allvarligt. Studier har visat att de allvarligaste episoderna uppkommer till följd av aggressiv behandling mot framförallt hematologiska eller recidiverande maligniteter och hos stamcellstransplanterade patienter (8, 11, 22, 29, 30). Ett ANC under  $0,5 \times 10^9/l$  klassas som en svår neutropeni. Detta är den vanligaste biverkan av cytostatikabehandling och det krävs snabb handläggning av dessa patienter med inläggning och behandling med intravenös bredspektrumantibiotika, enligt *bilaga 1* (15, 27). Därefter följer minst fyra till sex timmar noggrann observation på grund av den höga risken för septisk chock, som visats ge en betydande ökning av mortalitetsrisken (31, 32).

I cirka 20 % av fallen identifieras en bakteriell patogen och med den växande antibiotikaresistensen är riskerna vid gramnegativ sepsis hög (32-34). Bland episoder med antibiotikaresistenta mikroorganismer är utfallet allvarligt, med både högre mortalitet och morbiditet (32-35). Infektionsperioderna blir längre och upp till 37 % av alla gramnegativa infektionsepisoder har orsakats av resistentam stammar (25, 33). Tidigare studier har påvisat att patienter med feber i över sju dagar tenderar att i högre grad drabbas av multiresistenta, MDR, bakterier. (35). De främsta riskfaktorerna för att infekteras av MDR stammar är långa vårdtillfällen, lågt ANC, långa neutropena perioder samt tidigare antibiotikabehandling (35, 36).

Sepsis hos neutropena patienter har visat sig vara den faktor som genererar högst behandlingsrelaterad mortalitet och morbiditet inom barncancersjukvården (10, 37). Det leder ofta till långa inläggningar och ibland även behov av intensivvårdsbehandling (2, 15, 36, 38). Av de barn som behandlas på en intensivvårdsavdelning har cancerpatienter visats sig ha en

mer än dubbelt så hög mortalitetsrisk jämfört med barn utan cancerdiagnos (9, 24). Behovet av intensivvård är stort för detta patientklientel. Störst är det bland hematologiska maligniteter, vilka också är de som i högst utsträckning drabbas av gramnegativa infektioner (27, 39). De allvarligaste infektionerna har ofta ett gramnegativt bakteriellt ursprung och tenderar till att leda till fler systemiska komplikationer än vad infektion med övriga patogener gör (7). Bland de gramnegativa bakterierna är Pseudomonas en av de mest aggressiva (28, 30, 36). Benägenheten till resistensutveckling mot empirisk antibiotikabehandling är större hos detta släkte, vilket ökar mortalitetsrisken ytterligare. Risken är störst för de med recidiverande malignitet eller långtidsbehandling (>2 veckor) med antibiotika (7, 40, 41). Det finns också studier som tyder på att risken för komplicerade vårdförlopp, KVF, är högre hos flickor än hos pojkar (28, 30).

## 2.5 Antibiotikaresistens

Förr var infektioner ett stort problem bland neutropena patienter. Problemet finns kvar än idag, men i betydligt lägre utsträckning. Sedan bredspektrumantibiotika, inkluderande täckning för gramnegativa bakterier, kom har mortaliteten minskat för detta patientklientel. Det senaste årtiondet har dock en ökning av antibiotikaresistensen påvisats i stora delar av världen. Till en början (1980–1990) kunde en ökning av infektioner med grampositiva bakterier ses till följd av den profylaktiska antibiotikabehandling neutropena patienter fick (32). Nu bevittnas även en ökning av infektioner orsakade av gramnegativa bakterier liksom en ökning av antibiotikaresistensutvecklingen, både bland gramnegativa och grampositiva bakterier. Ökningen ses inte enbart hos neutropena patienter, utan är stor hos flertalet patientklientel, inte minst på IVA-enheter. Allt mer ofta förekommer dessutom en multiresistens bland bakterierna, vilket är associerat med en hög dödlighet (32, 42). Multiresistens har visats vara särskilt vanligt hos Pseudomonas och Klebsiella. Inom vården

har antibiotikaresistensen bland gramnegativa bakterier ökat vid nosokomials infektioner.

Orsaker till detta är att en olämplig empirisk antibiotikabehandling givits eller att patienten i annan utsträckning fått en felaktig behandling, vilket i sin tur har lett till en ytterligare ökning av mortaliteten (32, 35).

### 3. Syfte

Målet med studien är att kartlägga kliniskt förlopp av gramnegativ sepsis hos barn som behandlas för cancer eller genomgått stamcellstransplantation i västra Sverige. Extra fokus kommer läggas på att studera bakteriers resistensmönster, då den ständigt växande antibiotikaresistensen är ett stort problem inom sjukvården. Förbättrade kunskaper inom området kan vara till hjälp för att modifiera behandlingsrutinerna vid febril neutropeni.

#### 3.1 Vetenskaplig frågeställning

Hur stor är den årliga förekomsten av gramnegativ sepsis hos barncancerpatienter och/eller stamcellstransplanterade barn, under en femårsperiod, på Barncancercentrum i Västsverige? Hur ser fördelningen ut avseende ålder, kön och grunddiagnos? Hur många av episoderna leder till komplicerat vårdförlopp, definierat som intensivvård eller dödsfall? I hur många av fallen är bakterierna resistenta mot det/de antibiotikum som enligt behandlingsprotokoll gavs vid bakteriemi hos patienter med febril neutropeni?

## 4. Material och Metoder

### 4.1 Studiepopulation

Studien är gjord retrospektivt under en femårsperiod från och med juli 2013 till och med juni 2018. Det är en deskriptiv studie utförd på Barncancercentrum på Drottning Silvias Barn och Ungdomssjukhus, DSBUS. Göteborgs barnonkologiska centrum har ett upptagningsområde som innefattar landets västra delar, det vill säga utöver Göteborg även länssjukhus inom Västra Götalandsregionen, Halland och Värmland. Sjukhuset i Jönköping skickar också en del av sina tumörpatienter hit. Diagnostik slutförs och behandling startar i Göteborg. Större delen av fortsatt behandling sker på respektive länssjukhus.

### 4.2 Inklusionskriterier

I studien ingick alla patienter mellan 0–17 år tillhörande avdelning 321–322 DSBUS, som haft en odlingsverifierad bakteriemi med någon gramnegativ patogen under given tidsperiod. Totalt fanns 67 fall med odlingsverifierad växt av gramnegativa bakterier i steril lokal. Av dessa exkluderades 11 stycken. En patient fanns inte med i journalsystemet, varför denne kom att exkluderas. Ytterligare fem patienter tillhörde infektionskliniken och exkluderades på grund av att de inte hade någon cancerdiagnos eller genomgången stamcellstransplantation. Återstående fem episoder exkluderades under analysen då det inte förelåg någon gramnegativ sepsis och antibiotikabehandling uteblev. Vanligaste orsaken till detta var en koloniserad CVK utan tecken till klinisk infektion. Totalantalet infektionsepisoder var 56 stycken fördelat på 40 olika patienter.

### 4.3 Insamling av data

I samarbete med Baktlab togs alla odlingspositiva fynd fram med avdelning 321-322 som sökkriterium. Varje patient tilldelades en analyskod för respektive odlingsfynd för att sedan

kunna avidentifieras. Därefter undersöktes variabler som inkluderade ålder, kön, grunddiagnos, lab- och mätvärden, läkemedel, stamcellstransplantation, bakterie, antibiotikaresistens och utfallet av vårdtillfället. För att finna all relevant information användes journalsystemet Melior och SieView. Under sökningen ingick både genomsökning i journaltext och sökningar i program som LabBest och Cytobase. Definitionen av initial erhållen antibiotika (*bilaga 1*) var det/de preparat patienten initialt fick vid vårdtillfället samt om denne stod på några antibiotikum sedan tidigare. Det var för dessa läkemedel som antibiotikaresistensen undersöktes och analyserades.

Totalt samlades information in om 29 olika variabler (*bilaga 2*). Av dessa valdes de mest relevanta ut för analys, vilket till stor del avgjordes till följd av arbetets omfattning. Detta gjordes genom värdering efter klinisk relevans utefter klinisk erfarenhet och observationer i tidigare studier.

#### 4.4 Statistik

För analys av de olika variablerna sammanställdes dessa först i en Excel-fil som sedan konverterades till SPSS (version 25 för Mac). Funktionen Frequencies användes för den deskriptiva analysen, liksom funktioner för skapande av grafer. Vid analys av huruvida det förelåg några samband gentemot utfallet eller antibiotikaresistensen utfördes  $Chi^2$ -test och Fisher's Exact Test följt av multinominal regressionsanalys med Likelihood Ratio Test av signifikanta värden.

Diagnosgruppen slogs ihop till tre större grupper; hematologiska neoplasier, solida tumörer och övriga hematologiska sjukdomar. Likaså slogs utfallsgrupperna ihop till tre grupper. Den första gruppen definierad som *hemgång* bestod av de som kunde gå hem direkt efter utläkt



infektion. Grupp två, *AV*, innefattades av de som av annan orsak behövde fortsätta vårdas på sjukhus (exempelvis på grund av behov av vård efter genomgången stamcellstransplantation) och av de där behandling på annan vårdenhet krävdes (ej IVA). Den tredje gruppen bestod av patienter med utfallen IVA-vård eller död och definierades som komplicerat vårdförlopp, *KVF*. Dessa sammanslagningar gjordes för att grupperna skulle bli tillräckligt stora för att skapa förutsättningar för en mer korrekt statistisk analys.

## 5. Etik

Tillstånd enligt GDPR-lagen har ansökts om och godkänts av enhetschef. Detta krävdes för att få tillgång till odlingsvaren och upprätta en lokal databas. Alla positiva odlingsresultat avidentifierades och den anonymiserade databasen skapades. För respektive vårdtillfälle tilldelades varje patient en specifik kod istället för personnummer.

## 6. Resultat

### 6.1 Årlig förekomst och fördelning av gramnegativ sepsis

Totalt inträffade 56 episoder av gramnegativ sepsis under den studerade perioden. Den årliga förekomsten, inklusive utfall och antal antibiotikaresistenta bakterier, presenteras i *Tabell 1*.

Episoderna med gramnegativ sepsis var jämt fördelade över de fem tolv månadersperioderna.

Majoriteten av alla komplicerade vårdförlopp, KVF, uppstod under period 3, medan nästan hälften av de som fick stanna på sjukhuset av annan orsak, AV, inträffade under period 5. Sex av KVF-episoderna innebar vård på intensivvårdsavdelning och tre episoder ledde till döden.

**Tabell 1:** Årlig förekomst av gramnegativ sepsis, inklusive utfall och antibiotikaresistens.

	<i>Hem</i>	<i>AV</i>	<i>KVF</i>	<i>Total</i>	<i>R</i>
<i>Period 1 (130701–140630)</i>	7	2	1	10	2
<i>Period 2 (140701–150630)</i>	7	2	2	11	2
<i>Period 3 (150701–160630)</i>	4	2	5	11	3
<i>Period 4 (160701–170630)</i>	5	6	1	12	5
<i>Period 5 (170701–180630)</i>	2	10	0	12	4
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>56</b>	<b>16</b>

*I tabellen visas antalet episoder med gramnegativ sepsis och dess utfall för respektive tolv månadersperiod, inklusive i hur många fall bakterien var resistent mot initialt given antibiotikabehandling.*

*AV = Till annan vårdenhhet/Kvar på sjukhus av annan orsak*

*KVF = Komplicerat vårdförlopp*

*R = Antibiotikaresistens mot initial antibiotikabehandling*

*Statistisk analys med frekvensanalys*

Av 56 episoder inträffade 24 hos 18 flickor och 32 hos 22 pojkar. De vanligaste diagnoserna var hematologiska maligniteter (ALL, AML och KML), solida tumörer (neuroblastom, osteogent sarkom, Ewing sarkom, glioblastom och ATRT), samt benigna blod- och

immunbristsjukdomar (thalassemi, fanconianemi, CGD, SCID och HLH). Fördelningen framgår av *tabell 2*.

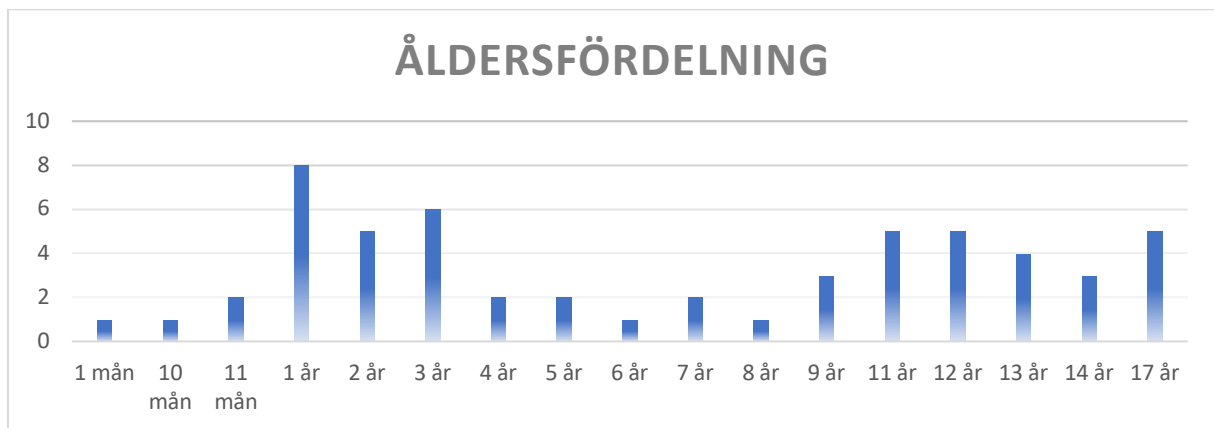
**Tabell 2:** Diagnoser, könsfördelning och antalet stamcellstransplanterade

<i>Diagnos</i>	<i>Flicka</i>	<i>Pojke</i>	<i>Total</i>	<i>SCT</i>
<i>ALL</i>	11 (7)	14 (9)	25 (16)	3
<i>AML</i>	3 (3)	6 (4)	9 (7)	4
<i>KML</i>	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1
<i>Neuroblastom</i>	2 (2)	2 (2)	4 (4)	1
<i>Glioblastom</i>	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0
<i>Osteogent sarkom</i>	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0
<i>Ewings sarkom</i>	0 (0)	2 (1)	2 (1)	0
<i>Atypisk teratoid rhabdoid tumör (ATRT)</i>	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0
<i>Thalassemi</i>	2 (1)	3 (2)	5 (3)	5
<i>Fanconianemi</i>	0 (0)	2 (1)	2 (1)	2
<i>Kronisk granulomatös sjukdom (CGD)</i>	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1
<i>Svår kombinerad immunbrist (SCID)</i>	2 (1)	0 (0)	2 (1)	2
<i>Hemofagocyterande lymfhistiocyots (HLH)</i>	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1
<b><i>Total</i></b>	<b>24 (18)</b>	<b>32 (22)</b>	<b>56 (40)</b>	<b>20 (13)</b>

*I tabellen visas antalet episoder av gramnegativ sepsis för respektive diagnos, kön och antalet stamcellstransplanterade. Inom parentes beskrivs antalet individer av varje kön liksom inom respektive diagnosgrupp.*

I studien ingick barn mellan 0–17 år, där den yngsta var en månad gammal och de äldsta 17 år. Medelåldern var 7,2 år och medianåldern 6,5 år. I *figur 1* presenteras åldersfördelningen och noterbart är att frekvensen av gramnegativ sepsis är högst hos barn i ettårsåldern, samt en mindre topp hos barn >10 år.

**Figur 1:** Åldersfördelning av gramnegativ sepsis



## 6.2 Diagnoser och utfall

Majoriteten av patienterna som drabbats av gramnegativ sepsis hade en hematologisk malignitet (61,0 %) i botten. Resterande fall var barn med solida tumörer (19,5 %) eller övriga hematologiska sjukdomar (19,5 %). De med hematologiska maligniteter eller övriga hematologiska sjukdomar tenderade att drabbas av mer komplicerade vårdförlopp, det vill säga AV eller KVF ( $p=0,026$ ). Fördelningen av dessa utfall kan ses i *Tabell 3*. Inga av episoderna hos de med solida tumörer ledde till ett KVF och 73 % kunde gå hem efter att infektionen var utläkt. Sambandet var omvänt för de övriga hematologiska sjukdomarna där enbart en patient gick hem efter infektionsepisoden och resterande tio fall ledde till AV eller KVF. De komplicerade vårdförloppen inträffade uteslutande bland barn med hematologiska sjukdomar, varav två tredjedelar var hematologiska maligniteter.

Nästan två tredjedelar av AV inträffade bland barn med övriga hematologiska sjukdomar.

Denna diagnosgrupp visade en signifikant ökad risk för just detta utfall ( $p=0,049$  jämfört med hematologiska maligniteter,  $p=0,021$  jämfört med solida tumörer).

**Tabell 3:** Utfallsfördelning mellan diagnosgrupperna, samt förekomst av resistensutveckling

	<i>Hem</i>	<i>AV</i>	<i>KVF</i>	<i>Total</i>	<i>R</i>
<i>Hematologiska maligniteter</i>	16	12	6	34	12
<i>Solida tumörer</i>	8	3	0	11	1
<i>Övriga hematologiska sjukdomar</i>	1	7	3	11	3
<b><i>Total</i></b>	<b>25</b>	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>56</b>	<b>16</b>

*I tabellen ses antalet episoder med gramnegativ sepsis för respektive diagnosgrupp och förekomsten av de olika utfallen och i hur många fall bakterien var resistent mot initialt given antibiotikabehandling.*

*AV = Till annan vårdenhhet/Kvar på sjukhus av annan orsak*

*KVF = Komlicerat vårdförlopp*

*R = Antibiotikaresistens mot initial antibiotikabehandling*

*Statistisk analys med Fisher's Exact Test och Likelihood Ratio Test*

I 20 av de 56 episoderna hade patienten genomgått en stamcellstransplantation, SCT. Dessa var fördelade över 13 olika patienter och fördelningen avseende grunddiagnos kan ses i *bilaga 3*. I en fjärdedel av episoderna kunde patienten gå hem efter att infektionen var utläkt, men resterande 55 % respektive 20 % resulterade i AV och KVF. Fördelningen bland de som inte genomgått SCT var omvänd, det vill säga att det primära utfallet blev hemgång. Vid analys med hjälp av Crosstabs var denna skillnad inte signifikant ( $p=0,084$ ). Vid Likelihood Ratio

Test däremot, påvisas en ökad risk för AV hos de som genomgått SCT ( $p=0,035$ ) samt en minskad risk för KVF för icke-stamcellstransplanterade ( $p=0,006$ ).

Av alla infektioner orsakade av antibiotikaresistenta bakterier hade hälften genomgått SCT och bland de stamcellstransplanterade kunde resistens påvisas hos 40 %. Den konstaterade skillnaden mellan grupperna genererade en ökad risk att bli infekterad av antibiotikaresistenta bakterier för de med genomgången SCT ( $OR=2,25$ ). Dock var denna riskökning inte signifikant ( $p=0,223$ ).

**Tabell 4:** Utfallsfördelning bland stamcellstransplanterade, samt förekomst av resistensutveckling

	<i>Hem</i>	<i>AV</i>	<i>KVF</i>	<i>Total</i>	<i>R</i>
<i>SCT</i>	5	11	4	20	8
<i>Ingen SCT</i>	20	11	5	36	8
<b><i>Total</i></b>	<b>25</b>	<b>22</b>	<b>9</b>	<b>56</b>	<b>16</b>

*I tabellen ses antalet episoder med gramnegativ sepsis bland stamcellstransplanterade och förekomsten av de olika utfallen och i hur många fall bakterien var resistent mot initialt given antibiotikabehandling*

*AV = Till annan vårdenhhet/Kvar på sjukhus av annan orsak*

*KVF = Kompllicerat vårdförlopp*

*R = Antibiotikaresistens mot initial antibiotikabehandling*

*SCT=Stamcellstransplantation*

*Statistisk analys med Fisher's Exact Test*

### 6.3 Bakteriologi och resistensmönster

Av totalt 56 episoder, kunde 16 fall av antibiotikaresistenta bakterier påvisas. I 39 av fallen var bakterien känslig mot initialt given antibiotikabehandling och i ett fall saknades

resistensmönstret i odlingsvaret. Resistens tendensen var relativt jämn över hela femårsperioden ( $p=0,448$ ) och visade inga nämnvärda tecken till att varken öka eller minska.

Sammanlagt identifierades 11 olika stammar gramnegativa bakterier. De fyra vanligaste var i turordning; *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* och *Stenotrophomonas*. Förekomst, utfall och resistensmönster presenteras i *Tabell 5*. *Stenotrophomonas* uppvisade förekomst av antibiotikaresistens i 66,7 % av fallen ( $p=0,022$ ) och i en av episoderna saknades resistensbestämning. Likaså var infektioner orsakade av *Pseudomonas* resistent mot den initialt givna antibiotikabehandlingen i 54,5 % av episoderna ( $p=0,047$ ). Infektion orsakad av *Acinetobacter lwoffii* var ovanligt och enbart en patient var drabbad, men i detta fall var bakterien resistent mot det givna antibiotikapreparatet. Bland övriga patogener påvisades ingen eller låg förekomst av antibiotikaresistens där endast *E. coli* och enterobacter var resistent i en minoritet av episoderna.

Antibiotikaresistens var sällsynt hos de med solida tumörer. Bara 6,3 % av dessa episoder innefattades av patienter med solida tumörer. Det innebär att 93,7 % av infektionerna med resistent bakterier påvisades hos barn med hematologiska sjukdomar. Av det totala antalet var 75 % leukemier varav 50 % patienter med ALL. Någon signifikant skillnad mellan diagnosgrupperna kunde däremot inte påvisas ( $p=0,228$ ).



**Tabell 5:** Bakteriestammarnas utfall och antibiotikaresistenstendens

	<i>Hem</i>	<i>AV</i>	<i>KVF</i>	<i>Total</i>	<i>R</i>	<i>R %</i>
<i>E. coli</i>	9	7	3	19	4	21,1 %
<i>Pseudomonas</i>	5	4	2	11	6	54,5 %
<i>Klebsiella</i>	2	2	3	7	0	0 %
<i>Stenotrophomonas</i>	3	3	0	6	4	66,7 %
<i>Moraxella</i>	1	1	0	2	0	0 %
<i>H. influenzae</i>	1	0	1	2	0	0 %
<i>Neisseria</i>	1	1	0	2	0	0 %
<i>P. agglomerans</i>	1	0	0	1	0	0 %
<i>S. marcescens</i>	0	1	0	1	0	0 %
<i>Enterobacter</i>	1	3	0	4	1	25 %
<i>A. lwoffii</i>	1	0	0	1	1	100 %

*I tabellen visas förekomsten av varje bakteriestam i form av antalet fall för respektive patogen orsakade infektionsepisoden, liksom utfallsfördelningen av dessa episoder. Till höger visas, i antal och procent, hur ofta varje bakteriestam var resistent mot initialt given antibiotikabehandling.*

*AV = Till annan vårdenhet/Kvar på sjukhus av annan orsak*

*KVF = Komlicerat vårdförlopp*

*R = Antibiotikaresistens mot initial antibiotikabehandling*

*R % = Procentandel med positivt resistensmönster inom bakteriestammen*

*Statistisk analys med Fisher's Exact Test och Likelihood Ratio Test*

#### 6.4 Bakteriologins inverkan på vårdförloppet

Inga signifikanta samband kunde påvisas mellan antibiotikaresistens och vårdförlopp ( $p=0,495$ ). Varje utfallsgrupp dominerades av infektionsepisoder orsakade av icke-resistenta mikroorganismer. Fördelningen av utfallen mellan de resistenta och icke-resistenta bakterierna visas i *Tabell 6*.

Signifikanta samband hittades inte heller mellan de olika patogenernas inverkan på vårdförloppet ( $p=0,920$ ). Dess fördelning presenteras i *Tabell 5*. En tredjedel av alla KVF

orsakades av *E. coli*, ytterligare en tredjedel av *Klebsiella*, 22,2 % av *Pseudomonas* samt 11,1 % av *H. influenzae*. Nästan hälften av alla infektioner orsakade av *Klebsiella* ledde till ett KVF och över 70 % hade ett utfall annat än hemgång. Trots att *Stenotrophomonas* visade en högre förekomst av antibiotikaresistens orsakade de inga KVF. Utfallen efter infektion orsakad av *Pseudomonas* visade sig i 45,5 % av fallen vara helt okomplicerade medan 18,2 % av episoderna ledde till ett KVF. För *Acinetobacter lwoffii* var utfallet hemgång, trots att odlingssvaret visade att resistens mot initial antibiotikabehandling förelåg.

**Tabell 6:** Utfallsfördelning av infektionsepisoder orsakade av resistent och icke-resistent gramnegativa bakterier

	<i>Hem</i>	<i>AV</i>	<i>KVF</i>	<i>Total</i>
<i>Resistent</i>	31,3 %	50,0 %	18,8 %	100 % (n=16)
<i>Ej resistent</i>	48,7 %	35,9 %	15,4 %	100 % (n=39)

*I tabellen visas procentfördelningen för de olika utfallen av de infektionsepisoder där patogenen var resistent mot initialt given antibiotikabehandling samt då den ej var resistent.*

*AV = Till annan vårdenhhet/Kvar på sjukhus av annan orsak*

*KVF = Komplicerat vårdförlopp*

*Statistisk analys med Fisher's Exact Test*

## 6.5 Komplicerade vårdförlopp

I *Tabell 7* redovisas samtliga komplicerade vårdförlopp och dess fördelning avseende kön, grunddiagnos, bakteriologi och antibiotikaresistens. Åldern hade ingen betydelse för vårdförloppet ( $p=0,175$ ) och åldrarna hos de patienter med ett KVF var spritt fördelade mellan 1–17 år.

**Tabell 7:** Sammanställning av samtliga episoder med KVF i kronologisk ordning

<i>KVF</i>	<i>Kön</i>	<i>Ålder</i>	<i>Diagnos</i>	<i>Bakterie</i>	<i>Resistens</i>	<i>Utfall</i>
<i>Fall 1</i>	<i>Pojke</i>	<i>12</i>	<i>ALL</i>	<i>E. Coli</i>	<i>Icke R</i>	<i>Död</i>
<i>Fall 2</i>	<i>Flicka</i>	<i>17</i>	<i>Thalassemi*</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Icke R</i>	<i>IVA</i>
<i>Fall 3</i>	<i>Pojke</i>	<i>7</i>	<i>Fanconianemi*</i>	<i>E. Coli</i>	<i>Icke R</i>	<i>IVA</i>
<i>Fall 4</i>	<i>Flicka</i>	<i>3</i>	<i>ALL</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>R</i>	<i>IVA</i>
<i>Fall 5</i>	<i>Flicka</i>	<i>9</i>	<i>ALL</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Icke R</i>	<i>IVA</i>
<i>Fall 6</i>	<i>Flicka</i>	<i>11</i>	<i>ALL*</i>	<i>E. Coli</i>	<i>R</i>	<i>Död</i>
<i>Fall 7</i>	<i>Pojke</i>	<i>1</i>	<i>ALL</i>	<i>H. Influenzae</i>	<i>Icke R</i>	<i>IVA</i>
<i>Fall 8</i>	<i>Flicka</i>	<i>1</i>	<i>Hemofagocytisk lymfohistiocytos*</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>R</i>	<i>Död</i>
<i>Fall 9</i>	<i>Pojke</i>	<i>8</i>	<i>ALL</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Icke R</i>	<i>IVA</i>

\* *Diagnoserna markerade med asterisk innebär att patienten även genomgått SCT*

Inget samband mellan kön och vårdförlopp kunde påvisas ( $p=0,170$ ). Däremot var 55,6 % av alla med ett KVF flickor och av de med utfallet AV var 72,7 % pojkar. Av totalantalet pojkar var det endast 37,5 % som gick hem direkt efter utläkt infektion, medan motsvarande siffra hos flickor var 54,2 %. För de episoder där bakterien var resistent mot den initiala antibiotikabehandlingen var 62,5 % flickor.

Patienter med hematologiska maligniteter eller andra hematologiska sjukdomar uppvisade ett samband med de mer komplicerade vårdförloppen, AV och KVF ( $p=0,026$ ). De episoder som resulterade i ett KVF bestod till 66,7 % av patienter med diagnosen ALL, resterande 33,3 % var barn med övriga hematologiska sjukdomar.

Som beskrivet i *Avsnitt 6.4* dominerar *E. coli* och *Klebsiella* de infektionsepisoder som resulterade i ett KVF. Trots att inget signifikant samband kunde påvisas mellan infektiöstagens och vårdförlopp ( $p=0,920$ ) var det enbart fyra olika patogener som ledde till KVF. Resterande episoder var orsakade av *Pseudomonas* och *H. Influenzae*.

I de infektionsepisoder som slutade med ett KVF var bakterien resistent mot initialt given antibiotikabehandling i 33,3 % av fallen. Majoriteten av alla KVF var alltså orsakade av en patogen som inte uppvisade någon antibiotikaresistens. Som beskrivet i *Avsnitt 6.4* kunde inte heller något samband påvisas mellan antibiotikaresistensen och vårdförloppet ( $p=0,495$ ).

## 6.6 Lab- och mätvärden

Inga av de olika lab- eller mätvärdena kunde påvisa något samband varken med utfallet eller antibiotikaresistensen. Dessa värden presenteras i *Tabell 11*. Patienter med KVF hade alla ett  $CRP_{max} > 140$  mg/L och bland episoderna med påvisad antibiotikaresistens var  $CRP_{max}$  nästan uteslutande över 100 mg/L.

Samtliga KVF hade ett lägsta LPK-värde  $\leq 1,0 \times 10^9/L$ , varav 88,5 % hade ett värde mindre än  $0,5 \times 10^9/L$ . Allvarlig neutropeni förekom hos alla patienter utom en av de med KVF. Hos dessa patienter var dessutom ANC-värdet  $\leq 0,1 \times 10^9/L$ . I förhållande till resistensmönstret

visade 81,6 % av alla infektionsepisoder orsakade av antibiotikaresistenta bakterier ett minimalt LPK-värde  $\leq 1,0 \times 10^9/L$  och nästan 75 % hade ett ANC  $\leq 0,2 \times 10^9/L$ .

En högre kroppstemperatur uppmättes hos barn med KVF jämfört med övriga utfall ( $p=0,214$ ). Av de med KVF hade 62,5 % en maxtemperatur över  $40^\circ$ . Hos resterande utfallsgrupper var motsvarande siffror 27,3 % för AV och 24 % för hemgång. Något signifikant samband kunde inte heller påvisas mellan den maximala kroppstemperaturen och antibiotikaresistensen ( $p=0,259$ ). I nästan hälften av episoderna med positiva resistensmönster uppmättes en kroppstemperatur över  $40^\circ$  ( $p=0,192$ ).

**Tabell 11:** Lab- och mätvärden

	<i>CRPstart</i> (mg/L)	<i>CRPmax</i> (mg/L)	<i>LPKstart</i> $\times 10^9/L$	<i>LPKmin</i> $\times 10^9/L$	<i>Neutrofila</i> $\times 10^9/L$	<i>Maxtemp</i> ( $^\circ C$ )	
<i>Hem</i>	48 (4-290)	150 (24-320)	0,40 (0,05-29,4)	0,40 (0,05-10,9)	0,05 (0,05-25,4)	39,3 (37,2-41,7)	<i>Median</i> <i>(range)</i>
<i>AV</i>	37 (3-340)	170 (21-400)	0,15 (0,05-11,4)	0,15 (0,05-9,40)	0,05 (0,05-6,20)	39,5 (38,2-41,7)	<i>Median</i> <i>(range)</i>
<i>KVF</i>	100 (8-190)	240 (140-490)	0,20 (0,05-11,2)	0,20 (0,05-1,00)	0,05 (0,05-10,6)	40,2 (38,7-41,0)	<i>Median</i> <i>(range)</i>
<i>Resistent</i>	65 (6-330)	190 (29-490)	0,40 (0,05-7,50)	0,25 (0,05-3,70)	0,05 (0,05-5,70)	39,9 (38,2-40,9)	<i>Median</i> <i>(range)</i>
<i>Ej resistent</i>	47 (3-340)	160 (21-400)	0,25 (0,05-29,4)	0,20 (0,05-10,9)	0,05 (0,05-25,4)	39,4 (37,7-41,7)	<i>Median</i> <i>(range)</i>
<i>Total</i>	47 (3-340)	160 (21-490)	0,25 (0,05-29,4)	0,20 (0,05-10,9)	0,05 (0,05-25,4)	39,5 (37,2-41,7)	<i>Median</i> <i>(range)</i>

*I tabellen presenteras median- samt medelvärde av de labvärden av relevans fördelat på de olika vårdförloppen samt värdena för de antibiotikaresistenta och icke-antibiotikaresistenta episoderna.*

*Statistisk analys med ANOVA non parametric test*

## 7. Diskussion

Incidensen av gramnegativ sepsis hade ett medianvärde på 11 fall/år under en femårsperiod i en population (Barncancercentrum) med totalt 405 antal barncancerdiagnoser (varav 133 leukemier och 272 solida tumörer), vilket motsvarar ett genomsnitt på 81 fall/år (43). Åldersfördelningen visade att incidensen var högst bland barn i ettårsåldern, vilket är anmärkningsvärt eftersom åldersfördelningen för den vanligaste cancerdiagnosen bland barn (leukemi) uppvisar en insjuknandetopp hos barn mellan 2-4 år (44). Orsaker till att de yngre barnen uppvisade en högre risk att drabbas av gramnegativa infektioner kan vara att immunsystemet är omoget. Därför är det viktigt att beakta detta som en risk för eventuell confounding, där grunddiagnos och ålder kan vara vilseledande faktorer.

Relationen mellan pojkar och flickor var 1,22 (22/18), vilket motsvarar den förväntade fördelningen bland barncancerpatienter där man observerat en liten övervikt för manligt kön (1,17) (44). Däremot finns det studier som påvisat en ökad risk för mer avancerade utfall hos flickor jämfört med pojkar (28, 30). Denna komponent beaktades därför i studien, men inga påvisbara samband fanns mellan kön och utfall eller kön och antibiotikaresistens.

Hematologiska maligniteter utgjorde 60 % av patienterna med gramnegativ sepsis. Detta kan jämföras med att de står för 30 % av alla barncancerdiagnoser i Sverige (44). Hematologiska maligniteter är oftare associerade med långvarig neutropeni och associeras med högrisk-neutropeni i flera studier (45). Innan slutgiltiga slutsatser dras om detta måste även frekvensen SCT i denna patientgrupp beaktas. Totalt var det 13 patienter som genomgått SCT fördelade på 20 infektionsepisoder, att jämföra med 78 stamcellstransplanterade patienter i populationen (43). I 35 episoder med gramnegativ sepsis förelåg diagnosen hematologisk malignitet och åtta av dessa hade dessutom genomgått en SCT, vilket ger en frekvens på nästan 23 %. Bland

övriga hematologiska sjukdomar hade 100 % av patienterna genomgått SCT. Det är därför troligt att genomgången SCT är en av de bakomliggande, och kanske även den viktigaste, orsaken till det påvisade sambandet mellan övriga hematologiska sjukdomar och utfallet AV. Majoriteten av patienterna i denna diagnosgrupp var ineliggande på grund av SCT i första hand. Det är därför troligt att SCT var den viktigaste orsaken till utfallet AV. Trots detta kunde inte några signifikanta samband påvisas mellan SCT och AV vid analys med hjälp av Fisher's Exact Test. På grund av den lilla gruppstorleken behövde signifikans påvisas vid just denna analys för att vara pålitligt. Vid multinominal regressionsanalys och Likelihood Ratio Test fanns nämligen ett signifikant samband mellan SCT och AV ( $p=0,035$ ). Det är därför av stort värde att studera detta vidare med en större gruppstorlek för att ta reda på om det finns något verkligt samband eller inte.

Barn som behandlades för solida tumörer hade inte i något fall ett KVF och i endast en infektionsepisod förekom resistens mot insatt antibiotika. Detta har visats i andra studier där solida tumörer ofta anges som en faktor associerad med lågrisk-neutropeni. Sepsis med positiv blododling är definitionsmässigt aldrig en lågrisk-episod, men en ny hypotes kan vara att patienter med solida tumörer utgör en lågrisk-grupp i den specifika patientgruppen med odlingsverifierad gramnegativ sepsis (45).

Nio av 56 episoder (16 %) ledde till ett KVF. Detta motsvarar genomsnittet för febril neutropeni där incidensen i andra studier legat på 18,5 % (46). Dödlig utgång inträffade hos tre av 40 patienter (7,5 %) i studien. Denna siffra anses hög i jämförelse med att 3 % av alla barn med ALL avlidit i infektionskomplikationer, liksom 4 % av alla barn med AML (23, 28, 30). Gramnegativ sepsis är alltså en mycket allvarlig infektionskomplikation vid framförallt leukemi eller SCT.

De fyra vanligaste bakteriella fynden var E. Coli, Pseudomonas, Klebsiella och Stenotrophomonas. I studien kunde skillnader i resistens påvisas för infektioner orsakade av Pseudomonas och Stenotrophomonas. Resistens mot given empirisk antibiotikabehandling var alltså vanligast hos dessa bakterier, med en frekvens på 54 % för Pseudomonas och 67 % för Stenotrophomonas, vilket är känt sedan tidigare (47). Dock ledde just dessa infektionsepisoder inte till så många KVF. Majoriteten av alla KVF var istället orsakade av E. Coli och Klebsiella, vilka i mycket högre utsträckning tenderade att vara antibiotikaresistenta. Förekomsten av multiresistens, MDR, definierat som resistens mot tre eller fler antibiotikaklasser, var låg. Enbart sex av 56 (10,7 %) fall uppvisade MDR. I världen ser man en kraftig ökning av MDR gramnegativa bakterier hos patienter med hematologiska maligniteter, vilket leder till en ökad mortalitet (32). Detta har dock inte påvisats i vårt material.

Till skillnad från antibiotikaresistensen visade sig grunddiagnosen vara betydande för vilket utfall infektionen medförde. Påvisbara signifikanta samband fanns mellan övriga hematologiska sjukdomar och utfallet AV. För resterande diagnosgrupper fanns numeriska skillnader mellan de olika utfallen, men dessa skillnader var ej signifikanta. En påverkande faktor kan vara att antalet barn med febril neutropeni i de olika diagnosgrupperna skiljer sig åt. Vid fortsatta studier inom området hade det varit värdefullt att inkludera detta i analysen och se om det är möjligt att hitta ytterligare samband.

Precis som korrelationen mellan grunddiagnos och utfall är det viktigt att fortsätta studera risken att drabbas av infektion orsakad av antibiotikaresistenta bakterier för de olika diagnosgrupperna. Vidare studier med större gruppstorlek hade varit värdefullt då enbart 6,3 % av de antibiotikaresistenta bakteriestammarna drabbade barn med solida tumörer. Flera av



studiens patienter står på profylaktisk antibiotikabehandling med Trimetoprim Sulfametoxazol (*bilaga 1*), vilket kan ha en roll i huruvida bakterier tenderar att utveckla en antibiotikaresistens. Dessa preparat samt den initiala antibiotikabehandlingen som gavs borde studeras närmare för att se vilka samband som kan föreligga. I den här studien dokumenterades de antibiotika patienten stod på, samt fick vid infektionens start. Dock var omfattningen av arbetet inte tillräckligt stort för att ta med allt i analysen, varför detta prioriterades bort.

Forskning har tidigare visat innebörden av adekvata leukocytnivåer, framförallt neutrofiler, för att undvika infektioner (3, 7-9). Trots att inga signifikanta samband hittades är det därför viktigt att fortsätta mäta och analysera lab- och mätvärden. Patienterna i denna studie är alla svårt sjuka och marginalerna är små. Detta leder i sin tur till att även de labmässiga skillnaderna kommer vara väldigt små. För att ha möjlighet att säkerställa att det inte finns någon skillnad hos de som redan är immunsupprimerade, krävs en betydligt större gruppstorlek.

#### 7.1 Styrkor och svagheter

Trots den lilla gruppstorleken på 56 patienter är alla patienter inkluderade, det vill säga att det är ett totalmaterial. Detta ger bra förutsättningar för ett tillförlitligt resultat. Den lilla gruppstorleken är dessutom kompenserad för vid analys i SPSS med hjälp av tillägget Fisher's Exact Test i Crosstabs. Efter kompensationen fås ändå ett par signifikanta värden fram. Likaså är både ålders- och könsfördelningen relativt jämn. Studien innefattar en svårt sjuk patientgrupp med strikta riktlinjer om vad som ska göras och vad som ska undvikas. En stor del av vården är baserad på PM, riktlinjer och nationella protokoll. Detta gör att generaliserbarheten i resterande delar av landet är väldigt god.

Studiens främsta svaghet är som tidigare nämnt dess lilla gruppstorlek. Även om gruppen i helhet är tillräckligt stor för att dra relevanta slutsatser, finns risken att de olika undergrupperna inte blir tillräckligt stora. Detta problem har i den mån det går kompenseras för genom att slå ihop grupper, exempelvis utfallsgrupperna och diagnosgrupperna som vardera slogs ihop till tre större grupper. Svårare var det med bakteriestammarna där infektion med vissa bakterier endast förekom i ett fåtal fall.

Ytterligare en svaghet studien har är att det är en journalstudie, vilket bygger på att allt finns dokumenterat och att allt är dokumenterat korrekt. För denna patientgrupp, där vikten av dokumentation är så pass stor, är risken för feltolkning eller att något saknas liten men kan dock inte försummas.

## 8. Slutsats

På ett barnonkologiskt center identifieras årligen ett visst antal fall av gramnegativ sepsis. För de patienter som är diagnosticerade med övriga hematologiska sjukdomar, det vill säga ej cancer, finns påvisbara samband för mer avancerade vårdförlopp i form av längre sjukhusvistelser efter infektionsepisodens slut, eller av annan orsak behov av vård på annan vårdenhet. Samtidigt är den växande antibiotikaresistensutvecklingen ett stort problem, inte minst i denna patientgrupp. En betydande riskökning för antibiotikaresistens har påvisats bland infektioner orsakade av både *Pseudomonas* och *Stenotrophomonas*. För att kunna förhindra så många fall av gramnegativ sepsis som möjligt, samt förhindra infektionsrelaterad mortalitet och morbiditet är det viktigt att fortsätta samla in data från dessa episoder och göra studien på nytt, fast med en större studiegrupp.

## 9. Populärvetenskaplig sammanfattning

*“Gramnegativ sepsis hos barncancerpatienter i Göteborg; kliniska aspekter.”*

Författare: Ida Lundgren

Handledare: Torben Ek

Examensarbete, Läkarprogrammet

Barncancercentrum, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Sverige, 2018.

Varje år drabbas 100 barn av cancer i västra Sverige. De flesta cancerdiagnoser kräver en intensiv behandling med cellgifter och i vissa fall även transplantation av stamceller från benmärgen. Dessa aggressiva behandlingar leder till att kroppens egna celler också slås ut, vilket ger en ökad risk för behandlingsrelaterade komplikationer. En av de vanligaste komplikationerna är feber i kombination med att kroppens immunförsvar är kraftigt nedsatt. Detta är en allvarlig biverkan och infektion hos immunnedsatta patienter har visats vara en av de största riskerna för behandlingsrelaterad sjuklighet och dödlighet. Denna risk ökar ytterligare vid infektion av vissa bakterietyper.

I samarbete med Baktlab plockades alla odlingspositiva fynd för infektionsepisoder orsakade av en viss typ av bakterier fram. Samtliga fynd är påvisade hos patienter inom barncancer vården i västra Sverige under en femårsperiod som sträcker sig mellan juli 2013 till och med juni 2018. Studien syftar till att kartlägga kliniskt förlopp av dessa infektionsepisoder. Via journalgranskning studerades 29 olika variabler med avseende på kön, ålder, grunddiagnos, stamcellstransplantation, labvärden, bakteriestam, antibiotikaresistens och utfallsvariabler. De med störst klinisk relevans valdes ut för analys.

Resultaten visade att patienter med icke-cancerösa blodsjukdomar sjukdomar löpte en högre risk för behov av vård på annan vårdenhet eller att vara kvar på sjukhuset av övrig orsak än infektionen och hade därmed längre sjukhusvistelser generellt. Majoriteten av de komplicerade vårdförloppen, definierade som intensivvårdsbehandling eller dödsfall, bestod av blodcancersjukdomar, varav främst av sorten akut lymfatisk leukemi (ALL). Inga infektioner hos patienter med övriga tumörer ledde till ett komplicerat vårdförlopp.

De mest avancerade vårdförloppen visade sig inte ha någon koppling till antibiotikaresistensen. Däremot sågs en betydande skillnad i vilka bakterier som hade störst tendens att vara antibiotikaresistenta. Av dessa var *Pseudomonas* och *Stenotrophomonas* mest framträdande. I knappt en tredjedel av alla infektionsperioder var den orsakande bakterien resistent mot initialt given antibiotikabehandling. Av dessa var endast 6,3 % patienter med tumörsjukdom annan än blodcancer, det vill säga att i 93,7 % av fallen drabbade barn med någon form av blodsjukdom.

Det är av stort medicinskt och kliniskt värde att fortsätta studera bakteriella infektioner inom barncancervården i Sverige. Via noggrann dokumentation av relevanta variabler och kliniskt förlopp kan studiegruppen utökas och fler och säkrare slutsatser kommer kunna dras.

Potentialen att modifiera och förbättra nuvarande behandlingsstrategier ökar i takt med att kunskaperna inom området förbättras. Detta skapar möjligheter att minska den behandlingsrelaterade sjukligheten och dödligheten för denna patientgrupp.

## 10. Tack

Jag vill tacka min handledare Torben Ek som tog sig an och skapade det här projektet i samband med mitt examensarbete. Jag vill också tacka Cecilia Langenskiöld och Karin Mellgren som introducerade mig på barnonkologen och därmed gjorde detta arbete möjligt.

## 11. Referenser

1. Olle Bergman LF, Gabor Hont, Elizabeth Johansson, Per Ljungman, Eva Munck-Wikland, Hareth Nahi, Jan Zedenius. Cancer i siffror 2018 Socialstyrelsen; 2018 2018. Report No.: 2018-6-10.
2. Laws HJ, Schneider DT, Janssen G, Wessalowski R, Dilloo D, Meisel R, et al. Trends in infections in children with malignant disease in 2000: comparison of data of 1980/81. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24(5):343-54.
3. Phillips RS, Sutton AJ, Riley RD, Chisholm JC, Picton SV, Stewart LA. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol). *Systematic Reviews*. 2012;1(1).
4. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(24):2336-46.
5. Rosolem MM, Rabello LSCF, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JVR, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: Clinical course and prognostic factors. *Journal of Critical Care*. 2012;27(3):301-7.
6. Iwarson S. *Infektionsmedicin: epidemiologi, klinik, terapi*. Sävedalen: Säve förlag; 2014 2014.
7. Kuo FC, Wang SM, Shen CF, Ma YJ, Ho TS, Chen JS, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(4):507-13.
8. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres--leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):675-86.
9. Dursun O, Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Tosun O, Yesilipek A. Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(7):481-4.
10. Lekshminarayanan A, Bhatt P, Linga VG, Chaudhari R, Zhu B, Dave M, et al. National Trends in Hospitalization for Fever and Neutropenia in Children with Cancer, 2007-2014. *J Pediatr*. 2018;202:231-7 e3.
11. Castagnola E, Mikulska M, Ginocchio F, Viscoli C. Infectious Complications of Antineoplastic Chemotherapy in Children with Acute Leukemia or Solid Tumors. *Pediatric Cancer, Volume 4*. *Pediatric Cancer*2013. p. 121-38.
12. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(2):414-9.
13. Starke ID, De Beer FC, Donnelly JP, Catovsky D, Goldman JM, Galton DAG, et al. Serum C-reactive protein levels in the management of infection in acute leukaemia. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1984;20(3):319-25.
14. Rose PE, Johnsdon SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *Journal of Clinical Pathology*. 1981;34(3):263-6.
15. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(3):525-44.
16. Moëll C, Gustafsson J. *Pediatrisk*2017 2017.

17. Pickering LK, Anderson DC, Choi S, Feigin RD. Leukocyte function in children with malignancies. *Cancer*. 1975;35(5):1365-71.
18. Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DE, Murrmann SM. Transient Bactericidal Defect of Peripheral Blood Phagocytes from Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Craniospinal Irradiation. *New England Journal of Medicine*. 1973;289(23):1209-13.
19. Cheng J, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia - Acute myeloid leukemia. *MedGenMed Medscape General Medicine*. 2005;7(1).
20. *Pediatric oncology: a comprehensive guide*. 2nd ed ed. Heidelberg ; New York: Springer; 2011 2011. 246 p.
21. Stabell N, Nordal E, Stensvold E, Gammelsrud KW, Lund B, Taxt A, et al. Febrile neutropenia in children with cancer: a retrospective Norwegian multicentre study of clinical and microbiological outcome. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(4):301-7.
22. Koçak Ü, Rolston KV, Mullen CA. Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 2014;10(1):58-64.
23. Oncology NSoPHa. The NOPHO-AML Group – working group report 2018 2018 [Access via Överläkare Torben Ek]. Available from: <http://www.nopho.org/welcome/frame.htm>.
24. Zinter MS, DuBois SG, Spicer A, Matthay K, Sapru A. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1536-44.
25. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(12):775-81.
26. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: Factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(Supplement):S87-S91.
27. Nachman JB, Honig GR. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease: an analysis of 158 episodes. *Cancer*. 1980;45(2):407-12.
28. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4):551-9.
29. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(10):1296-304.
30. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014;124(7):1056-61.
31. Costa Pde O, Atta EH, Silva AR. Predictors of 7- and 30-day mortality in pediatric intensive care unit patients with cancer and hematologic malignancy infected with Gram-negative bacteria. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(6):591-9.
32. Blennow O, Ljungman P. The challenge of antibiotic resistance in haematology patients. *British Journal of Haematology*. 2016;172(4):497-511.



33. Lee JH, Kim SK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, et al. Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. *Infect Chemother.* 2016;48(3):181-9.
34. Reddy R, Pathania S, Kapil A, Bakhshi S. Review of spectrum and sensitivity of bacterial bloodstream isolates in children with malignancy: A retrospective analysis from a single center. *Indian J Cancer.* 2014;51(4):425-7.
35. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer.* 2011;57(2):283-8.
36. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ES, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2013;21(9):2417-26.
37. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC infectious diseases.* 2008;8:70.
38. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(9):e219-25.
39. Ali AM, Sayed HA, Mohammed MM. The Outcome of Critically Ill Pediatric Cancer Patients Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit in a Tertiary University Oncology Center in a Developing Country: A 5-Year Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(5):355-9.
40. Kim HS, Park BK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC infectious diseases.* 2017;17(1):500.
41. Jackson MA, Wong KY, Lampkin B. *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in childhood cancer patients. *Pediatr Infect Dis.* 1982;1(4):239-41.
42. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2010;74(3):417-33.
43. Göteborg B. Intern patientregistrering. 2018.
44. G. Gustafsson PKaMH. Childhood Cancer Incidence and Survival in Sweden 1984-2010. 2013.
45. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017;35(18):2082-94.
46. ten Berg S, Loeffen EAH, van de Wetering MD, Martens DHJ, van Ede CM, Kremer LCM, et al. Development of pediatric oncology supportive care indicators: Evaluation of febrile neutropenia care in the north of the Netherlands. *Pediatric Blood and Cancer.* 2019;66(2).
47. Knight T, Glaser DW, Ching N, Melish M. Antibiotic Susceptibility of Bloodstream Isolates in a Pediatric Oncology Population: The Case for Ongoing Unit-specific Surveillance. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2019.

## 12. Bilagor

### Bilaga 1

#### *Riktlinjer för empirisk antibiotika-behandling vid febril neutropeni i Göteborgsregionen sedan 2012*

Initial behandling (2 alternativ anses likvärdiga):

1. Meropenem 20 mg/kg x 4
2. Piperacillin/tazobactam 80 mg/kg x 4

Vid låg risk för komplikationer (ex solida tumörer, ALL i underhållsfas, kort neutropeni, stabila vitalparametrar, inga associerade riskfaktorer) möjligt att välja:

Ceftazidim 50 mg/kg x 3

+ Tillägg vid allmänpåverkad patient (instabil cirkulation) / växt av gramnegativa bakterier i blodet:

Tobramycin 7-9 mg/kg x 1 (konc.best)

+ Tillägg i situationer där svår grampositiv sepsis kan misstänkas (instabil cirkulation, lokalinfektion i venport/CVK, mjukdelsinfektion, pneumoni) / växt av grampositiva bakterier i blodet med okänt resistensmönster:

Vancomycin 15-20 mg/kg x 3 (konc.best)

+ Pneumocystis-profylax med Trim-sulfa 2–3 dagar/vecka till alla patienter med hematologisk malignitet + SCT

Tänkbara initiala behandlingsregimer:

1. Meropenem
2. Piperacillin/Tazobactam
3. Ceftazidim
  
4. Meropenem + Tobramycin
5. Piperacillin/Tazobactam + Tobramycin
  
6. Meropenem + Vancomycin
7. Piperacillin + Vancomycin
  
8. Meropenem + Tobramycin + Vancomycin
9. Piperacillin/Tazobactam + Tobramycin + Vancomycin

## Bilaga 2

1. Odlingsdatum (årtal)
2. Kön
3. Grunddiagnos
4. Behandlingsfas
5. Senaste cytostatikapreparat
6. Antal dagar sedan senaste cytostatikabehandling
7. SCT
8. Annat komplicerande tillstånd vid start av episod
9. LPK vid start av episod
10. LPK minvärde
11. TPK vid start av episod
12. Hb vid start av episod
13. Hb minvärde
14. Neutrofila vid start av episod
15. Temp vid start av episod
16. Temp maxvärde
17. Dagar till feberfrihet
18. CRP vid start av episod
19. CRP maxvärde
20. Utskrivning inom 7 dygn
21. Laktat maxvärde
22. pH minvärde
23. Odlingslokal
24. Svampinfektion
25. Bakterie
26. Initialt erhållen antibiotika
27. Radiologi
28. Antibiotikaresistens mot initial antibiotikabehandling
29. Outcome

## Bilaga 3

### *Diagnoser som ingick i studien*

#### Hematologiska maligniteter

1. ALL	n=25 (16)	SCT=3
2. AML	n=9 (7)	SCT=4
3. KML	n=1 (1)	SCT=1
4. Hemofagocytisk lymfohistiocytos	n=1 (1)	SCT=1

#### Solida tumörer

1. Neuroblastom	n=4 (4)	SCT=1
2. Glioblastom	n=1 (1)	SCT=0
3. Osteogent sarkom	n=2 (2)	SCT=0
4. Ewing sarkom (extraskelletalt)	n=2 (1)	SCT=0
5. Atypisk teratoid rabhdoid tumör i lillhjärnan	n=1 (1)	SCT=0

#### Övriga hematologiska sjukdomar

1. Thalassemi	n=5 (3)	SCT=5
2. Fanconianemi	n=2 (1)	SCT=2
3. Kronisk granulomatös sjukdom (CGD)	n=1 (1)	SCT=1
4. Svår kombinerad immunbrist (SCID)	n=2 (1)	SCT=2

Totalt	n=56 (40)	SCT=20 (13)
--------	-----------	-------------