

Katarzyna Darmofalska, Anna Skowrońska, Agnieszka Woźniak, Maria Pawelec, Joanna Skrzeczyńska, Elżbieta Ochman, Agnieszka Magdziak

## ETIOLOGICAL FACTORS OF BLOODSTREAM INFECTIONS IN ONCOLOGICAL PATIENTS, WHO WAS HOSPITALIZED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF MARIA SKŁODOWSKA-CURIE – NATIONAL RESEARCH INSTITUTE IN WARSAW IN 2020-2022

### ETIOLOGICZNE CZYNNIKI ZAKAŻEŃ KRWI U PACJENTÓW ONKOLOGICZNYCH HOSPITALIZOWANYCH W NARODOWYM INSTYTUCIE ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE – PAŃSTWOWYM INSTYTUTCIE BADAWCZYM W WARSZAWIE W LATACH 2020-2022

National Institute of Maria Skłodowska-Curie – National Research Institute  
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Narodowy Instytut Badawczy

#### ABSTRACT

**AIM OF THE STUDY.** The purpose of the study was the microbiological analysis of bloodstream infections in patients hospitalized at the National Institute of Oncology, Maria Skłodowska-Curie – National Research Institute in the period from 01/01/2020 to 31/10/2022.

**MATERIAL AND METHODS.** In the period from 01/01/2020 to 31/10/2022, 18,420 blood cultures obtained from patients hospitalized at the NIO-PIB were analysed in the Department of Clinical Microbiology (total for the presence of bacteria and fungi). Culture for the presence of bacteria was carried out in the BactAlert automatic system by bioMerieux, and for fungi in the Bactec FX automatic system by Becton Dickinson.

**RESULTS.** 1,184 strains of bacteria and 32 strains of fungi considered to be the etiological factor of the infection were cultured from clinical samples. Gram-positive bacteria accounted for 61.57%, while Gram-negative bacteria accounted for 32.26% of all isolated bacterial strains. The most frequently cultured strains were *Escherichia coli* – 13.77% (including 22.1% of ESBL strains), *Klebsiella pneumoniae* – 4.6% (44.4% of ESBL strains, 1.85% of NDM strains), *Enterobacter cloacae* – 2.7% (including 40.6% of multi-resistant strains: ESBL (15.6%) or with AmpC derepression (25%)), among the non-fermenting bacilli, *Pseudomonas aeruginosa* was the most frequently cultured - 4.18% (including 3.8% MBL) and *Acinetobacter baumannii* – 0.8% (including CRAB strains 50%, MBL 10%). Anaerobic microorganisms were responsible for 3.46% of blood infection cases. Yeast-like fungi were a factor in 2.7% of all fungemia cases. From blood samples taken Staphylococci were more frequently isolated directly from a vein or through a central venous catheter than aerobic Gram-negative bacilli (44.7% and 25.3% and 55.6% and 12.5%, respectively). The opposite situation occurred in the case of samples taken simultaneously directly from vein and through a central venous catheter, in which a higher share of aerobic Gram-negative bacilli (46.6%) than staphylococci (32.8%) in causing blood infections was observed.

**CONCLUSIONS.** Gram-positive bacteria are the major contributors to bloodstream infections in cancer patients. There is a growing tendency to develop BSI caused by multi-resistant strains.

**Key words:** blood infections, oncological patient

#### STRESZCZENIE

**CEL PRACY.** Celem pracy była analiza mikrobiologiczna czynników etiologicznych zakażeń krwi u pacjentów hospitalizowanych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym (NIO-PIB).

**MATERIAŁ I METODY.** W okresie 01.01.2020 – 31.10.2022 w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej wykonano 18 420 posiewów krwi pobranej od pacjentów hospitalizowanych w NIO-PIB (łącznie w kierunku obec-

ności bakterii i grzybów). Hodowlę w kierunku obecności bakterii prowadzono w systemie automatycznym BactAlert firmy bioMerieux, natomiast w kierunku grzybów w systemie automatycznym Bactec FX firmy Becton Dickinson.

**WYNIKI.** Z próbek materiału klinicznego wyhodowano 1184 szczepów bakterii oraz 32 szczepów grzybów uznanych za czynnik etiologiczny zakażenia. Bakterie Gram-dodatnie stanowiły 61,57%, natomiast bakterie Gram-ujemne 32,26% wszystkich izolowanych szczepów bakteryjnych. Najczęściej hodowano szczepy z gatunku *Escherichia coli* – 13,77% (w tym 22,1% szczepów ESBL), *Klebsiella pneumoniae* – 4,6% (44,4% szczepów ESBL, 1,85% szczepów NDM), *Enterobacter cloacae* – 2,7% (w tym 40,6% szczepów wieloopornych: ESBL (15,6%) lub z derepresją AmpC (25%)), spośród pałeczek niefermentujących najczęściej hodowano *Pseudomonas aeruginosa* – 4,18% (w tym 3,8% MBL) oraz *Acinetobacter baumannii* – 0,8% (w tym szczepy CRAB 50%, MBL 10%). Drobnoustroje beztlenowe były odpowiedzialne za 3,46% przypadków zakażeń krwi. Grzyby drożdżopodobne były czynnikiem 2,7% wszystkich przypadków fungemii. Z próbek krwi pobranych bezpośrednio z żyły lub przez żylny cewnik centralny częściej izolowano gronkowce niż tlenowe pałeczki Gram-ujemne (odpowiednio 44,7% i 25,3% oraz 55,6% i 12,5%). Odwrotna sytuacja występowała w przypadku próbek pobranych równocześnie bezpośrednio z żyły i przez żylny cewnik centralny, w którym obserwowano większy udział tlenowych pałeczek Gram-ujemnych (46,6%), niż gronkowców (32,8%) w wywoływaniu zakażeń krwi.

**WNIOSKI.** Przeprowadzona analiza wykazała, że u pacjentów z chorobą nowotworową największy udział w zakażeniach krwi mają bakterie Gram-dodatnie. Zauważalna jest narastająca tendencja rozwoju BSI wywołanych przez szczepy wielooporne.

**Słowa kluczowe:** zakażenia krwi, pacjent onkologiczny

## INTRODUCTION

Bloodstream infections (BSI) in cancer patients are a common and serious problem during anticancer treatment, and due to their severe course and high mortality, they are of particular clinical importance. The results of the study indicate that even a slight delay in the administration of the first dose of antibiotic, counted in hours, significantly worsens the prognosis of patients with sepsis (1).

The risk of developing infection is higher in patients with hematologic malignancies compared to patients with solid tumours, and the dominant cause of the increased risk of developing infection is neutropenia (2, 3). Frequent and long-term hospitalisations favour colonisation with multiresistant microorganisms, which are selected by broad-spectrum antibiotics used in empirical therapy. Invasive diagnostic and therapeutic methods, permanent vascular lines, extensive surgical procedures, radiotherapy enable translocation of the microbiota of the skin, digestive tract, oral cavity and contribute to the development of infections. Bloodstream infections, especially those caused by multiresistant microorganisms with impaired immune function, generate serious therapeutic problems and can lead to the death of the patient (4).

The changes in BSI epidemiology observed in recent years require a proper assessment of the current epidemiological situation in a given area.

## WSTĘP

Zakażenia krwi (BSI z ang. *Bloodstream Infections*) u pacjentów onkologicznych są częstym i poważnym problemem pojawiającym się w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, a ze względu na ciężki przebieg i wysoką śmiertelność mają szczególne znaczenie kliniczne. Wyniki badań wskazują, że nawet niewielkie, liczone w godzinach opóźnienie podania pierwszej dawki antybiotyku istotnie pogarsza rokowanie chorych w sepsie (1).

Ryzyko rozwoju zakażenia jest większe u chorych z chorobą nowotworową krwi w porównaniu do pacjentów z nowotworami litymi, zaś dominującą przyczyną wpływającą na wzrost ryzyka rozwoju zakażenia jest neutropenia (2, 3). Częste i długotrwałe hospitalizacje sprzyjają kolonizacji drobnoustrojami wieloopornymi, które są selekcjonowane przez szerokospektralne antybiotyki stosowane w terapii empirycznej. Inwazyjne metody diagnostyczne i terapeutyczne, trwałe linie naczyniowe, rozległe zabiegi chirurgiczne czy też radioterapia, umożliwiają translokację mikrobioty skóry, przewodu pokarmowego, jamy ustnej i przyczyniają się do rozwoju infekcji. Zakażenia krwi, szczególnie spowodowane drobnoustrojami wieloopornymi, przy upośledzonym działaniu układu odpornościowego, generują poważne problemy terapeutyczne i mogą prowadzić do śmierci pacjenta (4).

Obserwowane w ostatnich latach zmiany w epidemiologii BSI sprawiają, że konieczna jest właściwa ocena aktualnej sytuacji epidemiologicznej na danym obszarze.

## AIM OF THE STUDY

The purpose of the study was the microbiological analysis of bloodstream infections in patients hospitalized at the National Institute of Oncology, Maria Skłodowska-Curie – National Research Institute in the period from 01/01/2020 to 31/10/2022.

## MATERIAL AND METHODS

**Clinical material.** Blood samples were collected from a vein and/or through a central venous catheter, from patients hospitalised at the National Institute of Oncology Maria Skłodowska-Curie National Research Institute (NIO-PIB) in the period from 01 January 2020 to 31 October 2022.

**Blood culture techniques.** A blood sample (5-10 ml) was inoculated in culture medium securing the growth of aerobic and anaerobic bacteria and pathogenic fungi. The bacteria cultures were performed by the Bact/Alert automated system (bioMerieux) in Bact/Alert FA plus and Bact/Alert FN plus culture medium, while the fungi cultures were conducted by the Bactec FX automated system (Becton Dickinson) in Bactec Plastic Mycosis medium. The duration of the cultures varied depending on the rate of growth of the isolated microorganisms. Negative blood cultures for bacteria were incubated for 5 days, whereas for fungi, incubation lasted for 14 days.

**Positive blood culture test.** Cultures of Bact/Alert medium were inoculated in Columbia with 5% sheep blood, chocolate agar, MacConkey, Chapman and CNA medium with 5% blood and incubated under aerobic conditions in an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> at 37°C for 24-48 hours. Furthermore, for the search for anaerobic bacteria, Bact/Alert FN plus medium culture was inoculated on Columbia agar medium with 5% sheep blood with vitamin K, which was incubated under strictly anaerobic conditions generated using GENbag anaer anaer generators (bioMerieux) at 37°C for 24-96 h. For fungal growth, the material was inoculated in Sabouraud's agar medium and incubated for 24-96 hours. A sample was taken from each medium in which microbial growth was observed for microscopic examination.

**Identification, drug susceptibility, and resistance mechanisms of strains.** Identification of cultured microorganisms was performed using Bruker MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Analysis, Mass Spectrometry) mass spectrometry. The drug susceptibility of the cultured microorganisms was assessed using antibiotic panels in the WalkAway system (Beckman Coulter), cards in the VITEK system (bioMerieux) and the gradient diffusion method.

## CEL

Celem pracy była analiza mikrobiologiczna czynników etiologicznych zakażeń krwi u pacjentów hospitalizowanych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w okresie od 01.01.2020 r. do 31.10.2022 r.

## MATERIAŁ I METODY

**Materiał kliniczny.** Materiał do badania stanowiły próbki krwi pobrane bezpośrednio z żyły i/lub przez żylny cewnik centralny od pacjentów hospitalizowanych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie (NIO-PIB) w okresie od 01 stycznia 2020 r. do 31 października 2022 r.

**Opracowanie próbki krwi.** Od 5 do 10 ml krwi pobierano na podłoża do posiewu krwi: Bact/Alert FA plus (w kierunku bakterii tlenowych) oraz Bact/Alert FN plus (w kierunku bakterii beztlenowych), które inkubowano do 5 dni w analizatorze Bact/Alert firmy bioMerieux. W przypadku poszukiwania grzybów, krew posiewano na podłoże Bactec Plastic Mycosis, które inkubowano do 14 dób w analizatorze Bactec FX firmy Becton Dickinson.

**Identyfikacja i lekowrażliwość drobnoustrojów oraz badanie ich mechanizmów oporności.** Identyfikację wyhodowanych drobnoustrojów przeprowadzono przy użyciu spektrometrii mas MALDI-TOF MS (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Analysis, Mass Spectrometry*) firmy Bruker. Lekowrażliwość wyhodowanych drobnoustrojów oceniano przy użyciu paneli antybiotykowych w systemie WalkAway (Beckman Coulter), kart w systemie VITEK (bioMerieux) oraz metodą gradientowo-dyfuzyjną.

Oznaczenie mechanizmów oporności wykonano wg zaleceń Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD):

- w kierunku szczepów ESBP stosowano test dwóch krążków (z ceftazydymem 30µg i cefotaksymem 30µg), ułożonych w odległości 2 cm od środka krążka z amoksycyliną/kw.klawulanowy 20/10µg,
- w kierunku szczepów MBL stosowano krążki z imipenemem 10µg i ceftazydymem 30µg, ułożone w odległości 2 cm od środka krążka nasyczonego 10µg EDTA,
- w kierunku szczepów KPC stosowano 2 krążki z meropenemem 10µg. Na jeden z krążków nanoszono 20µg kwasu fenyloboronowego o stężeniu 15µg/ml,
- w kierunku VRE - oznaczono wrażliwość na glikopeptydy metodą E-testu,
- w kierunku MRSA oznaczono wrażliwość przy użyciu krążka z cefoksytyną 30µg,

The determination of resistance mechanisms was performed according to the recommendations of the National Reference Centre for Microbial Drug Susceptibility (KORLD):

- in the direction of ESBL strains, a test of two discs (with ceftazidime 30µg and cefotaxime 30µg) was used, placed 2 cm from the centre of the disc with amoxicillin/clavulanic acid 20/10µg,
- in the direction of MBL strains, discs with imipenem 10µg and ceftazidime 30µg were used, placed 2 cm from the centre of the disc saturated with 10µg EDTA
- 2 discs with meropenem 10µg were used against KPC strains. 20µg of phenylboronic acid was applied at a concentration of 15µg/ml was applied to one of the discs,
- in the direction of VRE - sensitivity to glycopeptides was determined using the E-test
- MRSA susceptibility was determined using a cefoxitin 30µg disc,
- towards DER, HL-AmpC - assessed according to the drug resistance pattern,
- additionally, in the direction of strains producing carbapenemases (KPC, MBL, NDM), a rapid test cassette NG Test/Carba-5 was performed by NG BIOTECH.

**Analysis.** All positive blood culture were analysed, without division into infection and contamination.

## RESULTS

Of the total numbers (18,420) of blood cultures performed in the Department of Clinical Microbiology of the NIO-PIB, between 2020 and 2022 (October 31, 2022), 11.9% were positive (number of positive cultures – 2,204) (Figure 1). 12,070 blood samples were collected directly from the vein and 6,350 blood samples were collected through a central venous catheter. The percentage of positive results was 11.2% and 13.4%, respectively (Figure 2).

1,184 strains of bacteria (aerobic and anaerobic) and 32 strains of fungi (reduced isolates) were isolated from clinical material.

The percentage of Gram-positive bacteria strains was 61.57%, with the highest percentage contribution of the genus *Staphylococcus*, 45.35%, being observed. In the population of coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus epidermidis* – 15.87% and *Staphylococcus hominis* – 13.18 % prevailed, with a very high percentage of methicillin-resistant strains (79.26% and 75%, respectively). *Staphylococcus aureus* strains were isolated in 7% of cases (including 9.75% of MRSA). Other species of the *Staphylococcus* genus were isolated sporadically, with an equally high proportion of methicillin-resistant strains. The

- w kierunku DER, HL-AmpC – oceniono wg wzoru lekooporności,
- dodatkowo, w kierunku szczepów wytwarzających karbapenemazy (KPC, MBL, NDM) wykonywano szybki test kasetkowy NG Test/Carba-5 firmy NG BIOTECH.

**Analiza.** Analizie poddano wszystkie próbki krwi, w których uzyskano wzrost drobnoustrojów bez podziału na zakażenie i kontaminację.

## WYNIKI

W okresie 01.01.2020 – 31.10.2022 w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej NIO-PIB wykonano 18 420 posiewów krwi, uzyskując w 2204 (11,9%) przypadkach dodatni wynik hodowli (Rycina 1). Większość próbek krwi (12 070) pobrano bezpośrednio z żyły, a tylko 6350 próbek krwi pobrano przez żylny cewnik centralny. W zależności od miejsca pobrania krwi, odsetek dodatnich wyników stanowił odpowiednio 11,2% i 13,4% (Rycina 2).

Z próbek materiału klinicznego wyhodowano 1184 szczepów bakterii oraz 32 szczepy grzybów uznanych za czynnik etiologiczny zakażenia. Odsetek szczepów należących do bakterii Gram-dodatnich wynosił 61,57% przy czym obserwowano największy udział ziarniaków Gram-dodatnich z rodzaju *Staphylococcus* – 45,35%. W populacji gronkowców dominowały *Staphylococcus epidermidis* – 15,87% oraz *Staphylococcus hominis* – 13,18%, z bardzo wysokim odsetkiem szczepów metycylinoopornych (odpowiednio 79,26% i 75%). Szczepy *Staphylococcus aureus* izolowano w 7% przypadków (w tym 9,75% MRSA). Pozostałe gatunki z rodzaju *Staphylococcus* izolowano sporadycznie, z równie wysokim udziałem szczepów metycylinoopornych. Rodzaj *Enterococcus* odpowiadał za 6,84% zakażeń, z czego *E. faecium* – 3,46% (w tym szczepy VRE – 34,15%), natomiast *E. faecalis* – 2,87% (w tym szczepy VRE – 2,94%). W 0,25% przypadków wyhodowano *Listeria monocytogenes* (Tabela 1).

Bakterie Gram-ujemne stanowiły 32,26% wszystkich wyhodowanych drobnoustrojów, przy czym najczęściej izolowano pałeczki z rodziny *Enterobacterales* (79,84%), głównie szczepy z gatunku *Escherichia coli* – 13,77% (w tym 22,1% szczepów ESBL), *Klebsiella pneumoniae* – 4,6% (44,4% szczepów ESBL, 1,85% szczepów NDM), *Enterobacter cloacae* – 2,7% (w tym 40,6% szczepów wieloopornych: ESBL – 15,6%) lub z derepresją AmpC (25%). Spośród pałeczek niefermentujących najczęściej hodowano *Pseudomonas aeruginosa* – 4,18% (w tym 3,8% MBL) oraz *Acinetobacter baumannii* – 0,8% (w tym szczepy CRAB 50%, MBL 10%) (Tabela 1).

Flora beztlenowa była odpowiedzialna za 3,46% wszystkich przypadków zakażeń. Najczęściej izolo-



Table 1. Microorganisms isolated from blood samples from patients NIO-PIB between 2022-2022

Tabela 1. Drobnoustroje wyhodowane z próbek krwi pobranych od pacjentów NIO-PIB w latach 2020-2022

Organism	Blood drawn from vein	Blood culture drawn through the central vascular catheter	Blood drawn from vein and blood culture drawn through central vascular catheter at the same time
	No. of isolates (including no of isolates with resistance mechanism)	No. of isolates (including no of isolates with resistance mechanism)	No. of isolates (including no of isolates with resistance mechanism)
Total	N=1,184 (100%)		
	685 (57.85%)	295 (24.92%)	204 (17.23%)
Gram-positive bacteria	729 (61.57%)		
	431	207	91
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>	50 (6) <sup>1</sup>	11 (2) <sup>1</sup>	21 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>			3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>1</sup>	99 (80) <sup>1</sup>	62 (46) <sup>1</sup>	27 (23) <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>1</sup>	97 (69) <sup>1</sup>	49 (39) <sup>1</sup>	10 (9) <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>1</sup>	41 (38) <sup>1</sup>	31 (28) <sup>1</sup>	4 (4) <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus koag(-) other</i>	19 (4) <sup>1</sup>	11 (5) <sup>1</sup>	2
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>2</sup>	26 (8) <sup>2</sup>	5 (1) <sup>2</sup>	10 (5) <sup>2</sup>
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>2</sup>	23 (1) <sup>2</sup>	8	3
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2	1	
<i>Enterococcus avium</i>	2		
<i>Enterococcus durans</i>	1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2	
<i>Streptococcus z gr. viridans</i>	28	8	6
<i>Streptococcus B-hem.</i>	2	1	1
<i>Aerococcus urinae</i>	1		
<i>Lactococcus lactis</i>	2		
<i>Listeria monocytogenes</i>	3		
<i>Corynebacterium sp.</i>	6	6	1
<i>Rothia sp.</i>	2	5	
<i>Lactobacillus sp.</i>	1		
<i>Bacillus sp.</i>	10	4	3
<i>Kocuria sp.</i>	1	1	
<i>Micrococcus sp.</i>	11	2	
<i>Microbacterium spp.</i>	1		
<i>Delftia acidovorans</i>	1		
Gram-negative bacteria	382 (32.26%)		
	206	68	103
<i>Escherichia coli</i> <sup>3</sup>	97 (22) <sup>3</sup>	16 (4) <sup>3</sup>	50 (10) <sup>3</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>3/4</sup>	26 (13) <sup>3/4</sup>	9 (3) <sup>3/4</sup>	19 (9) <sup>3/4</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	2	1

<i>Klebsiella variicola</i>	3		1 (1)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	3 (1) <sup>3</sup>	1 (1) <sup>3</sup>	2 (1) <sup>3</sup>
<i>Raoultella ornithinolytica</i>			1
<i>Raoultella planticola</i>	1	1	
<i>Enterobacter cloacae</i> <sup>5</sup>	16 (7) <sup>5</sup>	6 (1) <sup>5</sup>	10 (5) <sup>5</sup>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>6</sup>	3 (1) <sup>6</sup>		
<i>Salmonella sp.</i>	2		
<i>Hafnia alvei</i> <sup>6</sup>		1 (1) <sup>6</sup>	
<i>Serratia marcescens</i> <sup>6</sup>	8		4
<i>Proteus mirabilis</i>	4	1	6
<i>Morganella morganii</i>	3 (1) <sup>6</sup>		1
<i>Providencia rettgerii</i>	2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>7</sup>	22	17 (1) <sup>7</sup>	7
<i>Pseudomonas putida</i>		1	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>8</sup>	5 (3) <sup>8</sup>	4 (2) <sup>8</sup>	1 (1) <sup>8</sup>
<i>Acinetobacter junii</i>		3 (1) <sup>8</sup>	
<i>Acinetobacter ursingii</i>		1	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	3	1
<i>Aeromonas veronii</i>	1		1
<i>Chryseobacterium indologenes</i>			1
<i>Elizabethkingia</i>		1	
<i>Campylobacter jejunii</i>	2		1
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1	
<b>Anaerobic bacteria</b>		41 (3.46%)	
	28	12	1
<i>Bacteroides sp.</i>	12	1	
<i>Prevotella sp.</i>	1		
<i>Fusobacterium sp.</i>	2	1	
<i>Bifidobacterium sp.</i>	2		
<i>Cutibacterium sp.</i>	8	3	1
<i>Granulicatella adiacens</i>		2	
<i>Paracoccus yeei</i>		1	
<i>Clostridium perfringens</i>	1	1	
<i>Clostridium sp.</i>	2	1	
<i>Actinomyces oris</i>		1	
<i>Actinotignum schaalii</i>		1	
<b>Yeasts</b>		32 (2.7%)	
	20	8	4
<i>Candida albicans</i>	6	2	1
<i>Candida glabrata</i>	4	3	
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1	2
<i>Candida tropicalis</i>	2		1
<i>Candida colliculosa</i>		1	
<i>Pichia kudriavezevi</i>	2		

<i>Clavispora lusitaniae</i>	2		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		1	
<i>Trichoderma sp.</i>	3		

<sup>1</sup> MRS – Methicillin-resistant *Staphylococcus*

<sup>2</sup> VRE – Vancomycin-Resistant *Enterococcus*

<sup>3</sup> ESBL – Extended-spectrum beta-lactamases

<sup>4</sup> NDM – New Delhi metallo-β-lactamase

<sup>5</sup> ESBL or DER – extended-spectrum beta-lactamases or AmpC derepression

<sup>6</sup> DER – AmpC derepression

<sup>7</sup> MBL – Metallo-β-lactamase)

<sup>8</sup> CRAB – Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

*Enterococcus* genus was responsible for 6.84% of infections, with *E. faecium* accounting for 3.46% (including VRE strains – 34.15%), and *E. faecalis* – 2.87% (including VRE strains – 2.94%). *Listeria monocytogenes* were cultured in 0.25% of the cases (Table 1).

Gram-negative bacteria accounted for 32.26 % of all cultured microorganisms, with the *Enterobacterales* family being the most common (79.84%), mainly *Escherichia coli* strains – 13.77% (including 22.1% of ESBL strains), *Klebsiella pneumoniae* – 4.6 % (44.4% of ESBL strains, 1.85% of NDM strains), *Enterobacter cloacae* – 2.7% (including 40.6% of multi-drug resistant strains: ESBL – 15.6% or with AmpC derepression – 25%). Among the nonfermenting bacilli, *Pseudomonas aeruginosa* – 4.18% (including 3.8% MBL) and *Acinetobacter baumannii* – 0.8% (including 50% CRAB strains, MBL – 10%) were the most common (Table 1).

Anaerobic flora infections accounted for 3.46% of all culture-positive cases (Table 1). *Bacteroides sp.* – 1.1%, *Cutibacterium sp.* (former *Propionibacterium sp.*) – 1% and were the most frequently isolated. Yeast represented 2.7% of all positive blood cultures (Table 1). *Candida albicans* – 0.8% and *Candida glabrata* – 0.6% of the cases and of the cases were most frequently isolated. Staphylococci were more frequently isolated from blood samples drawn from a vein or through a central vascular catheter than aerobic Gram-negative bacilli (44.7% and 25.3% and 55.6% and 12.5%, respectively). The opposite situation occurred in the case of samples drawn at the same time from a vein and through a central vascular catheter. Aerobic Gram-negative bacilli were responsible for blood infection of 46.6%, staphylococci of 32.8% (Figure 1).

Regardless of where blood samples were collected, *Enterobacterales* bacilli with resistance mechanisms were isolated in a similar percentage (27.0%). Less frequently, only 9.1% of blood samples collected through a central vascular catheter, nonfermenting bacilli with resistance mechanisms, were isolated. In the case of

wano *Bacteroides spp* – 1,1% oraz *Cutibacterium spp* (dawne *Propionibacterium sp.*) – 1% (Tabela 1).

W przypadku 2,7% wszystkich dodatnich wyników posiewu próbek krwi czynnikiem zakaźnym były grzyby drożdżopodobne (Tabela 1). Najczęściej izolowano grzyby *Candida albicans* – 0,8% przypadków oraz *Candida glabrata* – 0,6% przypadków.

Z próbek krwi pobranych bezpośrednio z żyły lub przez żylny cewnik centralny częściej izolowano gronkowce niż tlenowe pałeczki Gram-ujemne (odpowiednio 44,7% i 25,3% oraz 55,6% i 12,5%). Odwrotna sytuacja występowała w przypadku próbek pobranych równocześnie bezpośrednio z żyły i przez żylny cewnik centralny, w którym obserwowano większy udział tlenowych pałeczek Gram-ujemnych (46,6%), niż gronkowców (32,8%) w wywoływaniu zakażeń krwi (Rycina 1).

Bez względu na miejsce pobrania próbek krwi, szczepy z mechanizmami oporności z rzędu *Enterobacterales* izolowano w podobnym odsetku (27,0%). Rzadziej, bo tylko w 9,1% próbek krwi pobranych przez żylny cewnik centralny, wyizolowano niefermentujące pałeczki z mechanizmami oporności.

W przypadku gronkowców najwyższy odsetek szczepów MRS obserwowano w posiewach próbek krwi pobranych przez żylny cewnik centralny (72%), najniższy zaś odsetek, w posiewach próbek krwi pobranych równocześnie bezpośrednio z żyły i przez żylny cewnik centralny (53,7%). Ziarenkowe *Enterococcus* VRE najczęściej izolowano z próbek krwi pobranych równocześnie bezpośrednio z żyły i przez żylny cewnik centralny (38,5%) (Rycina 2).

## DYSKUSJA

Częstość występowania zakażeń krwi u pacjentów onkologicznych waha się od 11% do 38% (3). W badaniach przeprowadzonych przez Islas-Muñoz i wsp. (4) odsetek ten wynosił 11,7%. W przeprowadzonych przez nas badaniach odsetek był podobny i wynosił 11,9%. Czynniki etiologiczne zakażeń krwi są selekcyonowane przez stosowane antybiotyki oraz zabiegi

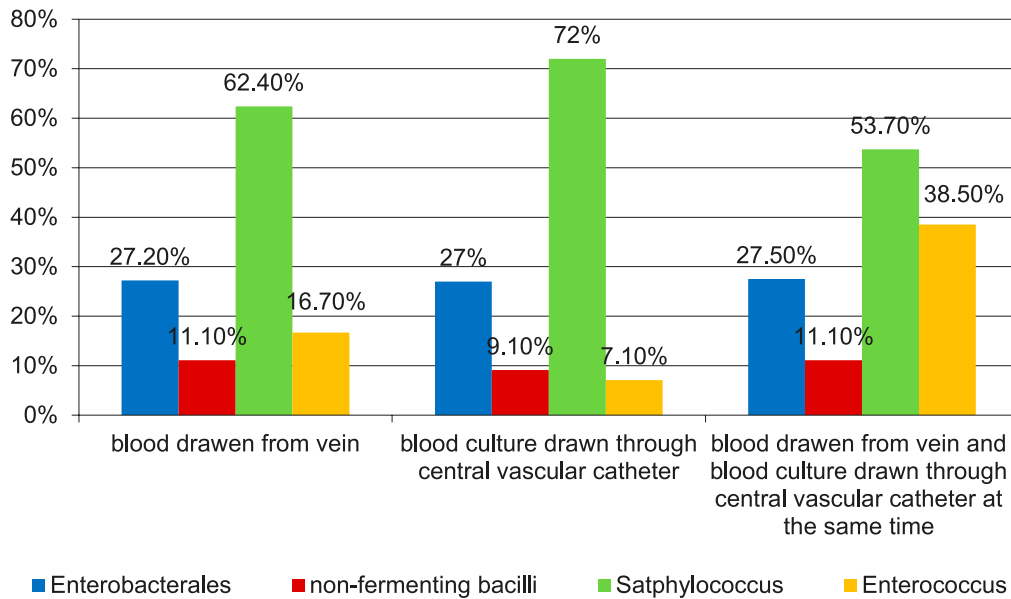


Figure 1. Percentage of Gram-negative bacilli, staphylococci and enterococci in blood cultures collected from NIO-PIB patients depending on the place of blood collection

Rycina 1. Procentowy udział pałeczek Gram-ujemnych, gronkowców i enterokoków w posiewach krwi pobranych od pacjentów NIO-PIB w zależności od miejsca pobrania krwi

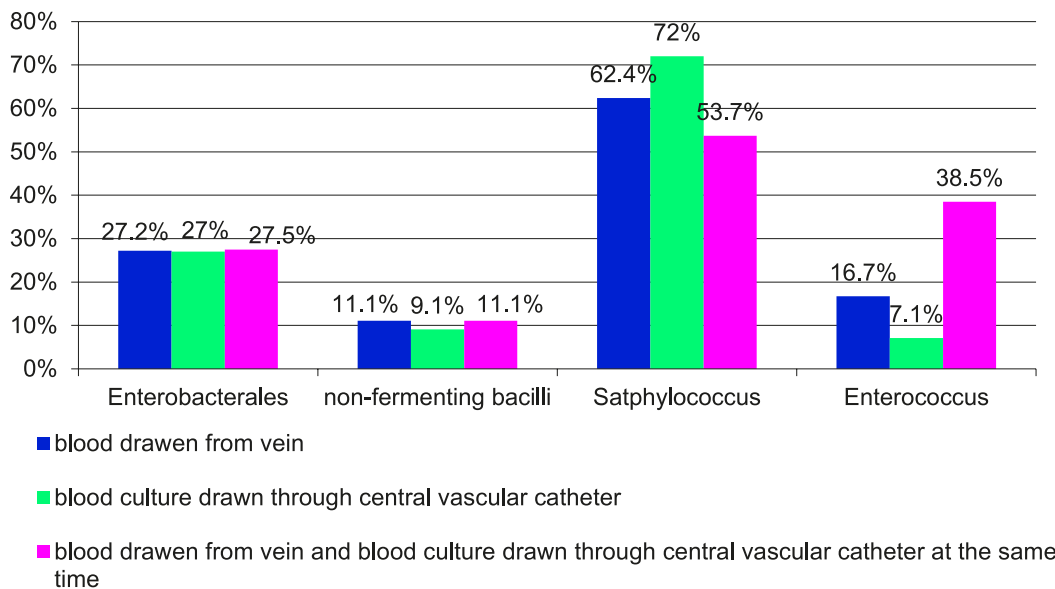


Figure 2. Percentage of Gram-negative bacilli, staphylococci and enterococci with resistance mechanisms in cultures of blood samples collected from NIO-PIB patients depending on the place of blood collection

Rycina 2. Procentowy udział pałeczek Gram-ujemnych, gronkowców i enterokoków z mechanizmami oporności w posiewach próbek krwi pobranych od pacjentów NIO-PIB w zależności od miejsca pobrania krwi

staphylococci, the highest percentage of MRS strains was observed in cultures of blood samples collected through a central vascular catheter (72%), and the lowest percentage was observed in cultures of blood samples collected at the same time from a vein and through a central vascular catheter (53.7%). *Enterococcus* VRE was most often isolated from blood samples collected at the same time from a vein and through a central vascular catheter (38.5%) (Figure 2).

diagnostyczne i lecznicze, dlatego bakteryjne zakażenia krwi występują najczęściej. Zgodnie z naszymi badaniami, za 97,3% zakażeń krwi odpowiadała flora bakteryjna, natomiast tylko w 2,7% przypadków wyhodowano grzyby. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują również na większy udział bakterii Gram-dodatnich w BSI. Odsetek ten wynosił 61,57%, podczas gdy flora Gram-ujemna stanowiła 32,26%. Przewaga flory Gram-dodatniej nad Gram-ujemną, czy



## DISCUSSION

The incidence of bloodstream infections in cancer patients ranges from 11% to 38% (3). In a study by Islas-Muñoz et al. (4), the percentage was 11.7%. In our research, the percentage was similar and amounted to 11.9%. The etiological factors of blood infections are selected by the antibiotics used, as well as diagnostic and therapeutic procedures, which is why bacterial blood infections are the most common. According to our research, 97.3% of blood infections were caused by bacteria, while only 2.7% of cases were caused by fungi. The results of our study also indicate a higher proportion of Gram-positive bacteria in BSI. This percentage was 61.57%, while Gram-negative bacteria accounted for 32.26%. The predominance of Gram-positive over Gram-negative or Gram-negative over Gram-positive bacteria in patients with BSI has changed in recent years. According to Islas-Muñoz B et al. (4) and Marin et al. (5), a higher contribution of Gram-positive or Gram-negative bacteria in BSI is related to the group of patients studied (type of cancer, presence of neutropenia) and geographical region. Therefore, a higher proportion of Gram-negative bacteria was observed in BSI in the United States and Latin America, while in Europe Gram-positive bacteria accounted for the majority of BSI (4, 5). The higher of Gram-positive bacteria in blood infections is probably related to the use of antibiotic prophylaxis in patients with neutropenia, especially fluoroquinolones, which eliminate Gram-negative bacteria and promote the proliferation of Gram-positive bacteria, and the use of central venous catheters (1).

It was observed that among gram-positive bacteria, *Staphylococcus sp.* was the most common etiological factor of infections when the central vascular catheter was the starting point of infection (5, 6). This is consistent with our results. In blood samples collected by central venous catheter, the proportion of staphylococci (55.6%) was more than double that of aerobic Gram-negative bacilli (12.5%). The most numerous genus of *Staphylococcus* was represented by *Staphylococcus epidermidis* (15.9%) and *Saphylococcus hominis* (13.2%), with a very high percentage of methicillin-resistant strains (79.3% and 75%, respectively). *Staphylococcus aureus* was isolated in 7% of the cases (including 9.8% of MRSA). However, it should be noted that the presence of coagulase-negative staphylococci may be the result of contamination.

The results of our study indicate a greater contribution of Gram-negative bacilli (53.0%) than Gram-positive microorganisms (37.2%) in BSI when blood samples were collected at the same time from a vein and through a central vascular catheter. Due to

Gram-ujemnej nad Gram-dodatnią u pacjentów z BSI zmieniała się w ostatnich latach. Według Islas-Muñoz i wsp. (4) oraz Marin i wsp. (5) większy udział w BSI flory Gram-dodatniej lub Gram-ujemnej związany jest z grupą badanych pacjentów (rodzaj nowotworu, obecność neutropenii) oraz rejonem geograficznym. I tak, większy udział flory Gram-ujemnej w BSI obserwowano w Stanach Zjednoczonych oraz Ameryce Łacińskiej, podczas gdy w Europie za większość BSI odpowiadała flora Gram-dodatnia (4, 5). Większy udział w zakażeniach krwi bakterii Gram-dodatnich związany jest prawdopodobnie ze stosowaniem u pacjentów z neutropenią profilaktyki antybiotykowej, szczególnie fluorochinolonów, które eliminując bakterie Gram-ujemne sprzyjają namnażaniu się flory Gram-dodatniej oraz stosowaniem żylnych cewników centralnych (1).

Wielu autorów zaobserwowało, że spośród bakterii Gram-dodatnich, rodzaj *Staphylococcus sp.* był najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń, gdy punktem wyjścia zakażenia był centralny cewnik naczyniowy (5, 6). Jest to zbieżne z naszymi wynikami. W przypadku próbek krwi pobranych przez żylny cewnik centralny stwierdzono większy udział gronkowców (55,6%) w porównaniu do tlenowych pałeczek Gram-ujemnych (12,5%). Najliczniej rodzaj *Staphylococcus* był reprezentowany przez *Staphylococcus epidermidis* (15,9%) oraz *Saphylococcus hominis* (13,2%), z bardzo wysokim odsetkiem szczepów metycylinoopornych (odpowiednio 79,3% i 75%). *Staphylococcus aureus* izolowano w 7% przypadków (w tym 9,8% MRSA). Należy jednak zwrócić uwagę, że obecność gronkowców koagulazo-ujemnych może być wynikiem kontaminacji.

Wyniki naszych badań wskazują na większy udział pałeczek Gram-ujemnych (53,0%) niż drobnoustrojów Gram-dodatnich (37,2%) w wywoływaniu BSI, w przypadku równoczesnego pobrania próbek krwi bezpośrednio z żyły i przez centralny cewnik naczyniowy. Z uwagi na brak danych dotyczących czasu wzrostu drobnoustrojów trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy przyczyną wywoływania BSI był centralny cewnik naczyniowy. Niemniej jednak, szczególnie obecność gronkowców koagulazo-ujemnych w posiewach próbek krwi może wskazywać, że drobnoustroje te stanowią czynnik etologiczny BSI.

Istotnym czynnikiem etiologicznym BSI jest rodzaj *Enterococcus*. Marin i wsp. wykazali 21,3% udział *Enterococcus sp.* w BSI u pacjentów hematologicznych oraz 7,4% udział tego patogenu u pacjentów z nowotworami litymi (obie grupy pacjentów z neutropenią) (5). Z kolei Schelenz i wsp. wykazali 4,2% udział tego drobnoustroju w BSI u pacjentów hematologicznych oraz 4,5% udział tego drobnoustroju w BSI u pacjentów z guzami litymi (obie

the lack of data on the growth time of microorganisms, it is difficult to clearly determine whether the central vascular catheter was the cause of BSI. However, especially the presence of coagulase-negative staphylococci in blood samples may indicate that these microorganisms are the ethological factor of BSI.

An important etiological agent of BSI is the *Enterococcus* species. According to Marin et al. *Enterococcus sp.* was responsible for 21.3% in BSI in patients with hemato-oncology and 7.4% in patients with solid tumours (both groups of patients with neutropenia) (5). In turn, according to Schelenz et al. *Enterococcus sp.* was responsible for 4.2% BSI in patients with hemato-oncology and 4.5% s in patients with solid tumours (both groups of patients with and without neutropenia) (7). In our studies, *Enterococcus sp.* accounted for 6.8% (18.51% VRE) of all isolated microorganisms. Due to the lack of characteristic of patient groups in our study, it is not possible to directly compare the results with the cited studies (8, 9).

Data from the literature indicate a small contribution of *Listeria monocytogenes* to BSI in cancer patients. A study by Anderson et al. showed that in 2.9% of cases this microorganism was responsible for BSI in patients with chronic lymphocytic leukemia who had previously been treated with antibiotics (7), while in this study the percentage was even lower and amounted to 0.25%. Despite a small contribution of *Listeria monocytogenes* to BSI, attention should be paid to its presence due to its high mortality rate. A study by Vahedian-Ardakani et al. (10), showed that in 87.4% of BSI cases, aerobic Gram-negative bacilli belonging to the *Enterobacterales* family and nonfermenting bacilli were the etiological factors. *Escherichia coli* (38.68%) and *Klebsiella pneumoniae* (14.15%), *Pseudomonas aeruginosa* (14.60%) and *Acinetobacter sp.* (11.32%) were the most frequently isolated. Furthermore, a study by Jamal et al. (11), indicated that *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, as well as *Pseudomonas aeruginosa*, were the dominant species isolated from blood infections. In terms of the appearance of specific species of microorganisms, our results are consistent with the reported data. In our study, *Escherichia coli* was responsible for 13.5% of BSI cases (including 22.1% of ESBL), *Klebsiella pneumoniae* for 4.6% of BSI cases (including 44.4% of ESBL and 1.9% of NDM), *Pseudomonas aeruginosa* for 3.9% of BSI cases (including 2.2% MBL), and *Acinetobacter baumannii* behind 0.8% of BSI cases (including 50% CRAB, 10% MBL).

We observed an increase in MDR (multi-drug resistant) strains in blood infections in the years 2020-2022 in our own research. These observations are consistent with emerging reports (12, 13). The high

grupy pacjentów z neutropenią i bez neutropenii) (7). W naszych badaniach *Enterococcus sp.* stanowił 6,8% (w tym 18,51% VRE) wszystkich izolowanych drobnoustrojów. Ze względu na brak wyszczególnienia grup pacjentów w naszym badaniu nie jest możliwe porównanie wyników wprost z zacytowanymi badaniami (8, 9)

Dane z piśmiennictwa wskazują na niewielki udział *Listeria monocytogenes* w BSI u pacjentów onkologicznych. Badanie przeprowadzone przez Anderson i wsp. (7) wykazało obecność tego drobnoustroju tylko u 2,9% pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową poddawanych antybiotykoterapii, u których doszło do zakażenia krwi. Warto nadmienić, że niniejszym badaniu odsetek ten był jeszcze niższy i wynosił zaledwie 0,25%. Jednakże, stwierdzenie obecności *Listeria monocytogenes* w BSI jest niezwykle istotne, gdyż drobnoustrój ten powoduje wysoką śmiertelność.

Badanie przeprowadzone przez Vahedian-Ardakani i wsp. (10) wykazało, że w 87,4% przypadków BSI czynnikiem etiologicznym były tlenowe pałeczki Gram-ujemne należące do rodziny *Enterobacterales* oraz pałeczki niefermentujące. Najczęściej izolowano *Escherichia coli* (38,68%) i *Klebsiella pneumoniae* (14,15%) oraz *Pseudomonas aeruginosa* (14,60%) i *Acinetobacter sp.* (11,32%). Również badanie przeprowadzone przez Jamal i wsp. (11) wskazało *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Pseudomonas aeruginosa* jako dominujące gatunki izolowane z zakażeń krwi. Uzyskane przez nas wyniki są zbieżne z przytoczonymi danymi. W naszym badaniu *Escherichia coli* była odpowiedzialna za 13,5% przypadków BSI (w tym 22,1% ESBL), *Klebsiella pneumoniae* za 4,6% przypadków BSI (w tym 44,4% ESBL i 1,9% NDM), *Pseudomonas aeruginosa* za 3,9% przypadków BSI (w tym 2,2% MBL), a *Acinetobacter baumannii* za 0,8% przypadków BSI (w tym 50% CRAB i 10% MBL).

Z badań własnych wynika również, że w latach 2020-2022 w zakażeniach krwi wzrósł udział szczepów MDR (ang. *multidrug-resistant*). Obserwacje te zgodne są z pojawiającymi się doniesieniami w dostępnym piśmiennictwie (12, 13). Według Si-Hyun Kim i wsp. (14), tak wysoki udział szczepów wieloopornych w wywoływaniu BSI może być spowodowany nadużywaniem antybiotyków oraz stosowaniem szerokospektralnych antybiotyków w terapii empirycznej. Obecność patogenów alarmowych w zakażeniach krwi: MRSA, VRE czy pałeczek ESBL, MBL NDM, CRAB zwiększa ryzyko niepowodzenia terapii, a w konsekwencji jest przyczyną zwiększonej śmiertelności. Według Kuderer i wsp. u pacjentów z gorączką neutropeniczną śmiertelność z powodu zakażenia krwi wywołanego przez pałeczki Gram-ujemne MDR wynosiła 33,9% (15).

percentage of multi-drug resistant strains responsible for BSI may be due to the overuse of antibiotics or the use of broad-spectrum antibiotics in empirical therapy, as indicated by Kim et al. (14). The presence of alarm pathogens in blood infections: MRSA, VRE, or ESBL, MBL NDM, CRAB bacilli increases the risk of therapy failure and, consequently, causes increased mortality. According to Kuderez et al., in patients with febrile neutropenia, the mortality rate due to bloodstream infection caused by MDR Gram-negative bacilli was 33.9% (15).

The anaerobic flora is also one of the etiological factors of BSI. According to the data from the literature, anaerobic bacteria were responsible for 1% to 3.5% of cases of BSI, depending on the patient population (4, 5) and was consistent with our results. Anaerobic bacteria were responsible for 3.5% of cases of BSI. *Bacteroides spp* was most often isolated.

The contribution of fungi to bloodstream infections (BSI) is insignificant. The study carried out showed that yeast-caused fungemia accounted for only 2.7% of all cases. Marin et al. obtained similar results, yeast accounted for 2.2% of cases of BSI (5). Different data are presented by Chen et al. (16), fungi were responsible for BSI twice more often and amounted to 5%. In our study, *C. albicans* – 0.8% and *C. glabrata* – 0.6 % were the most isolated. The high proportion of *C. glabrata* BSI in our study is probably related to the selective pressure of fluconazole, which is used for prophylaxis, and to which *C. glabrata* has a naturally reduced susceptibility.

In conclusion, it should be stated that knowledge of the etiological factors causing BSI and their resistance mechanisms is the basis for the correct assessment of the epidemiological situation, the preparation of an epidemiological map, and thus the appropriate empirical therapy.

## CONCLUSIONS

1. Gram-positive bacteria are the most common cause of bloodstream infections in cancer patients.
2. There is a growing tendency to develop BSI caused by multi-drug resistant strains.

## REFERENCES

1. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl1):S30-3
2. Ferreira Leal H, Azevedo J, Oliveira Silva GE, et al. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):609

Do czynników etiologicznych BSI należy również flora beztlenowa. Według danych z piśmiennictwa, w zależności od grupy pacjentów, udział flory beztlenowej w zakażeniach krwi wynosi 1-3,5% (4, 5). W naszych badaniach wynik ten był bardzo podobny i wynosił 3,5% przypadków. Najczęściej izolowano pałeczki Gram-ujemne z rodzaju *Bacteroides sp*.

Udział grzybów w zakażeniach krwi (BSI) jest nieznaczny. Przeprowadzone badanie wykazało, że fungemia spowodowana przez grzyby drożdżopodobne stanowiła jedynie 2,7% wszystkich przypadków zakażeń krwi. Również w badaniach przeprowadzonych przez Marin i wsp., grzyby drożdżopodobne odpowiadały za 2,2% przypadków BSI (5). Odmienne dane prezentuje Chen i wsp. (16), według których odsetek udziału grzybów był ponad dwukrotnie większy i wynosił 5%. W naszym badaniu najczęściej izolowano *Candida albicans* – 0,8% oraz *Candida glabrata* – 0,6%. Duży udział w BSI *C. glabrata* w naszym badaniu jest prawdopodobnie związany z selekcyjną presją flukonazolu, który jest stosowany w profilaktyce, a na który *C. glabrata* wykazuje naturalnie obniżoną wrażliwość.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że znajomość czynników etiologicznych powodujących BSI oraz ich mechanizmów oporności jest podstawą do prawidłowej oceny sytuacji epidemiologicznej, sporządzania mapy epidemiologicznej, a tym samym właściwej terapii empirycznej.

## WNIOSKI

1. U pacjentów z chorobą nowotworową największy udział w zakażeniach krwi mają bakterie Gram-dodatnie.
2. Narasta częstość wywoływania zakażeń krwi przez szczepy wielooporne.

3. Montassier E, Batard E, Gastinne T, et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:841-850
4. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, et al. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis* 2018;71:59-64.
5. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect* 2014;69(5):417-423
6. Qiang Zhu, Yan Yue, Lichen Zhu, et al. Epidemiology and microbiology of Gram-positive bloodstream infections in a tertiary-care hospital



- in Beijing, China: a 6-year retrospective study. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:107.
7. Schelenz S, Nwaka D, Hunter PR. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1431-8.
  8. Mikulska M, Del Bono V, Prinapori R, et al. Risk factors for enterococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12(6):505-12.
  9. Lisboa LF, Miranda BG, Vieira MB, et al. Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Int J Infect Dis* 2015;33:171-6.
  10. Vahedian-Ardakani HA, Moghimi M, Shayestehpour M, et al. Bacterial Spectrum and antimicrobial resistance pattern in Cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(5):1471-4.
  11. Jamal A, Fatima N, Shaikh S, et al. Pattern of antimicrobial sensitivity in microbiologically documented infections in neutropenic patients with Haematological malignancies: A single center study. *Indian J Microbiol* 2019;59(2):188-92.
  12. Righi E, Peri AM, Harris PN, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(3):668-77.
  13. Zhou C, Jin L, Wang Q, et al. Bloodstream infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacterales: risk factors for mortality, antimicrobial therapy and treatment outcomes from a prospective multicenter study. *Infect Drug Resist* 2021;14:731-742.
  14. Kim S, Kwon J, Choi S, et al. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol* 2013;92(4):533-41.
  15. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Cancer* 2006;15:106(10):2258-2266.
  16. Chen C, Tien F, Sheng W, et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections among patients with haematological malignancies with and without neutropenia at a medical centre in northern Taiwan, 2008-2013. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(3):272-281

**Received:** 14.08.2023

**Accepted for publication:** 21.11.2023

**Address for correspondence:**

Agnieszka Magdziak  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej Curie  
Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Roentgena 5,  
02-781 Warszawa  
e-mail: agnieszka.magdziak@nio.gov.pl