

Внутрішньолікарняні заходи з антимікробного стюардшипу в дорослих пацієнтів із раком і реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин: огляд літератури

Pillinger K.E. та ін. Журнал *Ann Pharmacother*. 1060028019890886. Опубліковано онлайн 26 листопада 2019 р. ЦІО (doi): 10.1177/1060028019890886.

Мета. Оцінити застосування антимікробного стюардшипу в дорослих пацієнтів із раком і реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин.

Методи. У базі даних PubMed виконано пошук досліджень, опублікованих до 31 жовтня 2019 р., із використанням таких ключових слів: онкологія, гематологічні злоякісні новоутворення, антимікробний стюардшип, фебрильна нейтропенія, нейтропенічна лихоманка, деескалація, відміна, профілактика, практичні рекомендації, клінічний шлях, швидка діагностика, Filmarray, Verigene, MALDI-TOF, алергія на антибіотики, антимікробна резистентність. В огляд включали релевантні дослідження англійською мовою, які описували заходи, схвалені настановами «Імплементация програми антимікробного стюардшипу» Американського товариства з інфекційних хвороб (IDSA).

Результати. Останніми роками зросла кількість публікацій з антимікробного стюардшипу в онкології. Дослідження були присвячені ефектам заходів зі стюардшипу, зокрема попередньої авторизації, проспективного аудиту та зворотного зв'язку, впровадження клінічних шляхів, деескалації емпіричної антибіотикотерапії фебрильної нейтропенії до відновлення нейтрофілів, оцінки алергії, застосування експрес-тестів для діагностики. Багато із цих заходів дозволили зменшити призначення антибіотиків без негативних наслідків, як-от збільшення тривалості госпіталізації.

Висновки. Імунокомпрометовані популяції, включно з онкологічними хворими, часто виключаються з досліджень стюардшипу. Антимікробний стюардшип є ефективною стратегією зменшення нераціонального застосування антибіотиків і покращення результатів лікування в таких пацієнтів, хоча необхідні подальші дослідження.

Inpatient antibiotic stewardship interventions in the adult oncology and hematopoietic stem cell transplant population: a review of the literature

Pillinger KE et al. *Ann Pharmacother*. 2019 Nov 26;1060028019890886. doi: 10.1177/1060028019890886. [Epub ahead of print]

Objective. To review the use of antibiotic stewardship interventions in the adult oncology and hematopoietic cell transplantation (HCT) populations.

Methods. A literature search of PubMed was performed from inception to October 31, 2019. The general search terms used were oncology, cancer, hematologic malignancy, antimicrobial stewardship, antibiotic stewardship, febrile neutropenia, neutropenic fever, de-escalation, discontinuation, prophylaxis, practice guidelines, clinical pathway, rapid diagnostics, Filmarray, Verigene, MALDI-TOF, antibiotic allergy, and antimicrobial resistance. Relevant English-language studies describing interventions supported by the Infectious Diseases Society of America guidelines on «Implementing an Antibiotic Stewardship Program» were included.

Results. Antibiotic stewardship publications in the oncology population have increased in recent years. Studies have described the impact of stewardship interventions, including preauthorization, prospective audit and feedback, implementation of clinical pathways, de-escalation of empirical antibiotics for febrile neutropenia (FN) prior to neutrophil recovery, allergy assessments, and use of rapid diagnostic testing. Many of these interventions have been shown to decrease antibiotic use without increased negative consequences, such as affecting length of stay or mortality.

Conclusions. Immunocompromised populations, including oncology patients, have often been excluded from stewardship studies. Antibiotic stewardship is effective in reducing antibiotic consumption and improving outcomes in this patient population, although more quality data are needed.

Застосування антибіотиків та ефективність інгібіторів імунних контрольних точок в онкологічних хворих: об'єднаний аналіз 2740 пацієнтів із раком

Huang X.Z. та ін. Журнал *Oncoimmunology*. 2019 Sep 23; 8 (12): e1665973. ЦіО (doi): 10.1080/2162402X.2019.1665973. eCollection 2019.

Вступ. Кишкова мікробіота відіграє важливу роль у проти-пухлинній імунній відповіді. Усе більше даних свідчать, що антибіотики змінюють склад кишкової мікробіоти та впливають на ефективність інгібіторів імунних контрольних точок (ІІКТ). У цьому метааналізі вперше оцінили зв'язок між застосуванням антибіотиків та ефективністю ІІКТ у пацієнтів із раком.

Методи. У PubMed, Embase та базах даних конференцій виконали пошук досліджень з оцінки зв'язку між застосуванням антибіотиків та ефективністю ІІКТ. Первинними кінцевими точками були загальна виживаність і виживаність без прогресування, представлені у вигляді відношення ризиків (ВР) із 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Також здійснили аналізи підгруп та аналізи чутливості.

Результати. В аналіз включили 19 досліджень за участю 2740 пацієнтів із раком, які отримували ІІКТ. Застосування антибіотиків негативно асоціювалося із загальною виживаністю (ВР 2,37; 95 % ДІ 2,05-2,75; $p < 0,001$), без значної неоднорідності ($I^2 = 0,0$ %; $p = 0,851$). Крім того, антибіотикотерапія була пов'язана з нижчою виживаністю без прогресування (ВР 1,84; 95 % ДІ 1,49-2,26; $p < 0,001$; $I^2 = 56,2$ %). Подібні результати були отримані в аналізах підгруп пацієнтів, стратифікованих за часом застосування антибіотиків і типом раку. Аналізи чутливості підтвердили ці дані.

Висновки. Результати метааналізу свідчать, що в пацієнтів із раком, які отримують імунотерапію ІІКТ, застосування антибіотиків негативно асоціюється із загальною виживаністю та виживаністю без прогресування.

Antibiotic use and the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a pooled analysis of 2740 cancer patients

Huang XZ et al. *Oncoimmunology*. 2019 Sep 23; 8 (12): e1665973. doi: 10.1080/2162402X.2019.1665973. eCollection 2019.

Background. The gut microbiota plays a critical role in the anti-tumor immune response. There is increasing data showing that antibiotics (ATBs) change the composition of the gut microbiota and affect the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs). However, this is the first meta-analysis to evaluate the association between ATB use and ICI efficacy in cancer patients to provide a better understanding of the strength of this association.

Methods. We performed a literature search for relevant studies that evaluated the relationship between ATB use and ICI efficacy using the PubMed, Embase, and conference databases. The primary outcomes consisted of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) measured by hazard ratios (HR) and corresponding 95 % confidence intervals (CI). Subgroup and sensitivity analyses were also performed.

Results. A total of 19 eligible studies comprising 2,740 cancer patients treated with ICIs were included in the analysis. Our results indicated that ATB use was negatively associated with OS in cancer patients (HR = 2.37; 95 % CI = 2.05-2.75; $P < 0.001$), without heterogeneity ($I^2 = 0.0$ %; $P = 0.851$). Moreover, ATB use significantly reduced PFS in patients treated with ICIs (HR = 1.84; 95 % CI = 1.49-2.26; $P < 0.001$; $I^2 = 56.2$ %). Similar results were obtained in the subgroup analyses stratified by the time of ATB use and cancer type. Sensitivity analyses confirmed the stability of our results.

Conclusions. The findings of our meta-analysis indicated that ATB use is negatively associated with OS and PFS in cancer patients treated with ICI immunotherapy.

Фактори ризику інвазивного кандидозу у хворих на рак, які перебувають у критичному стані після різних гастроінтестинальних втручань: 4-річне ретроспективне дослідження

Xia R., Wang D. Журнал *Medicine* (Baltimore). 2019 Nov; 98 (44): e17704. ЦіО (doi): 10.1097/MD.00000000000017704.

Вступ. При ранній діагностиці та лікуванні інвазивного кандидозу (ІК) добре відомі фактори ризику не є надійними в пацієнтів відділень реанімації й інтенсивної терапії (ВРІТ). Метою цього ретроспективного дослідження було визначити фактори ризику – предиктори ІК та кандидемії в пацієнтів із раком, які отримували інтенсивну терапію після гастроінтестинальних хірургічних втручань.

Результати. В аналіз включили 229 пацієнтів, які отримували лікування в онкохірургічному ВРІТ у 2010-2014 роках. Найчастішими типами солідних гастроінтестинальних злоякісних пухлин були рак шлунка (49,8 %), рак товстої кишки (20,1 %) та рак стравоходу (18,3 %). У 31,9 % пацієнтів коригований індекс колонізації *Candida* (CCI) становив $\geq 0,4$. Інвазивний кандидоз був верифікований у 19 (8,3 %) хворих, летальність у ВРІТ сягала 15,8 %. *Candida albicans* була ідентифікована в 52,6 % усіх ізолятів патогенної *Candida*. У пацієнтів із CCI $\geq 0,4$ найчастіше мали місце злоякісні новоутворення серця (45 %) та шлунка (36 %) із летальністю у ВРІТ 20 та 4,9 % відповідно. Для діагностування кандидемії рівень (1-3)- β -D-глюкану ≥ 80 пг/мл мав чутливість і специфічність 25 та 82,7 % відповідно із позитивною і негативною предиктивною цінністю 6,7 та 95,7 % відповідно (AUC=0,512). Індекс CCI $\geq 0,4$ був єдиним статистично значимим предиктором ІК, натомість кількість органів із недостатністю функції була єдиним предиктором кандидемії ($p=0,001$ та $0,026$ відповідно).

Висновки. Індекс CCI $\geq 0,4$ є єдиним статистично достовірним фактором ризику – предиктором ІК, при цьому він більш чутливий щодо інтраабдомінального кандидозу, але не є предиктивним щодо кандидемії. У сумнівних випадках для підтвердження діагнозу рекомендовані культуральне дослідження крові та визначення рівня (1-3)- β -D-глюкану. Пацієнти можуть мати мультифокальну і тяжку колонізацію *Candida*, а отже, високий ризик ІК, який є серйозним ускладненням.

Risk factors of invasive candidiasis in critical cancer patients after various gastrointestinal surgeries: a 4-year retrospective study.

Xia R, Wang D. *Medicine* (Baltimore). 2019 Nov; 98 (44): e17704. doi: 10.1097/MD.00000000000017704.

Background and Objective. For early diagnosis and treatment of invasive candidiasis (IC), the well-known risk factors may not apply in the intensive care unit (ICU). This retrospective study identified the risk factors predicting IC and candidemia in cancer patients under intensive care after gastrointestinal surgery.

Results. Enrolled were 229 cancer patients admitted to our oncology surgical ICU after gastrointestinal surgery between January 1, 2010 and October 31, 2014. The most common types of solid gastrointestinal cancers were gastric (49.8 %), colon (20.1 %), and esophageal (18.3 %). The percentage of patients with corrected *Candida* colonization index (CCI) ≥ 0.4 was 31.9 %. IC was confirmed in 19 patients (8.3 %), and the ICU mortality was 15.8 %. *Candida albicans* accounted for 52.6 % of the total number of pathogenic *Candida* isolates. Among patients with CCI ≥ 0.4 , the cancers with the highest prevalence were cardiac (45 %) and gastric (36 %), with ICU mortalities of 20 % and 4.9 %, respectively. For the diagnosis of candidemia, (1-3)- β -D-glucan (BDG) ≥ 80 pg/mL showed a sensitivity and specificity of 25% and 82.7 %, respectively, positive and negative predictive values 6.7 % and 95.7 %, and area under the receiver operating characteristic curve 0.512. CCI ≥ 0.4 was the only significant predictor of IC, and number of organ failures was the only predictor of candidemia ($P = 0.000$ and 0.026).

Conclusion. CCI ≥ 0.4 was the only significant risk factor predicting IC, with greater prediction of intra-abdominal candidiasis but failure to predict candidemia. Blood culture and BDG detection are recommended to supplement diagnosis. Patients may have multifocal and high-grade *Candida* colonization after cardiac surgery, and; therefore, are at high risk of IC, which should be taken seriously.