

### Профілактичне застосування левофлоксацину для попередження інфекцій у пацієнтів з уперше діагностованою мієломою: рандомізоване клінічне дослідження

Drayson M.T. et al. *Журнал Health Technol Assess.* 2019 Nov; 23 (62): 1-94. ЦіО (doi): 10.3310/hta23620.

**Вступ.** Мієлома зумовлює глибокий імунodefіцит і тяжкі рекурентні інфекції. У Великій Британії щороку діагностується близько 5500 нових випадків цього злого новоутворення, при цьому приблизно у чверті цих хворих у перші 3 міс після встановлення діагнозу розвиваються тяжкі інфекції. Пацієнти з уперше діагностованою мієломою можуть отримувати користь від профілактичного призначення антибіотиків із метою попередження інфекцій, проте цей підхід не є стандартним при мієломі та може асоціюватися з ятрогенними інфекціями, як-от *Clostridium difficile*. Отже, необхідно оцінити користь і фармакоeкономічний ефект антибактеріальної профілактики в аспекті будь-яких асоційованих ризиків.

**Методи.** У дослідженні за участю 93 лікарень Англії, Північної Ірландії й Уельсу пацієнтів з уперше діагностованою мієломою рандомізували у співвідношенні 1:1 для перорального прийому левофлоксацину або плацебо протягом 12 тиж від початку протимієломної терапії. Розподіл пацієнтів на групи здійснювався подвійним сліпим шляхом і був добре збалансованим за клінічним центром, розраховано швидкістю клубочкової фільтрації та плануванням високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин. Пацієнтів спостерігали кожні 4 тиж протягом 16 тиж, потім раз на рік. Первинною кінцевою точкою була кількість фебрильних епізодів (або смерті) у перші 12 тиж після рандомізації. Вторинні кінцеві точки включали кількість випадків смерті (загалом і пов'язаних з інфекцією), тривалість госпіталізації, частоту носійства й інвазивної інфекції, відповідь на протимієломну терапію та її зв'язок з інфекцією, якість життя, загальну виживаність протягом перших 12 тиж і в подальшому.

**Результати.** Загалом було рандомізовано 977 пацієнтів – 489 у групу левофлоксацину та 488 у групу плацебо. У цілому було зафіксовано 134 (27 %) подій (фебрильних епізодів, n = 119; випадків смерті, n = 15) у групі плацебо та 95 (19 %) подій (фебрильних епізодів, n = 91; випадків смерті, n = 4) у групі левофлоксацину. Це відповідало зниженню ризику фебрильного епізоду або смерті протягом перших 12 тиж на 34 % у групі левофлоксацину (95 % ДІ 14-49 %; p=0,002). Левофлоксацин також знижував ризик інших інфекцій порівняно з плацебо (144 випадки у 116 пацієнтів проти 179 випадків у 133 пацієнтів; p=0,06). За частотою інфікування *C. difficile*, метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus* чи грамнегативними мікроорганізмами – продуцентами β-лактамаз розширеного спектра дії при оцінці до 16 тиж групи терапії статистично не відрізнялися. Левофлоксацин забезпечував дещо більше набуття

### Prophylactic levofloxacin to prevent infections in newly diagnosed symptomatic myeloma: the TEAMM RCT

Drayson M.T. et al. *Health Technol Assess.* 2019 Nov; 23 (62): 1-94. doi: 10.3310/hta23620.

**Background.** Myeloma causes profound immunodeficiency and recurrent serious infections. There are approximately 5500 new UK cases of myeloma per annum, and one-quarter of patients will have a serious infection within 3 months of diagnosis. Newly diagnosed patients may benefit from antibiotic prophylaxis to prevent infection. However, the use of prophylaxis has not been established in myeloma and may be associated with health-care-associated infections (HCAIs), such as *Clostridium difficile*. There is a need to assess the benefits and cost-effectiveness of the use of antibacterial prophylaxis against any risks in a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial.

**Objective.** To assess the risks, benefits and cost-effectiveness of prophylactic levofloxacin in newly diagnosed symptomatic myeloma patients.

**Methods.** Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. A central telephone randomisation service used a minimisation computer algorithm to allocate treatments in a 1:1 ratio. From 93 NHS hospitals throughout England, Northern Ireland and Wales a total 977 patients with newly diagnosed symptomatic myeloma were included. Patients were randomised to receive levofloxacin or placebo tablets for 12 weeks at the start of antimyeloma treatment. Treatment allocation was blinded and balanced by centre, estimated glomerular filtration rate and intention to give high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Follow-up was at 4-week intervals up to 16 weeks, with a further follow-up at 1 year. The primary outcome was to assess the number of febrile episodes (or deaths) in the first 12 weeks from randomisation. Secondary outcomes included number of deaths and infection-related deaths, days in hospital, carriage and invasive infections, response to antimyeloma treatment and its relation to infection, quality of life and overall survival within the first 12 weeks and beyond.

**Results.** In total, 977 patients were randomised (levofloxacin, n = 489; placebo, n = 488). A total of 134 (27 %) events (febrile episodes, n = 119; deaths, n = 15) occurred in the placebo arm and 95 (19 %) events (febrile episodes, n = 91; deaths, n = 4) occurred in the levofloxacin arm; the hazard ratio for time to first event (febrile episode or death) within the first 12 weeks was 0.66 (95 % confidence interval 0.51 to 0.86; p = 0.002). Levofloxacin also reduced other infections (144 infections from 116 patients) compared with placebo (179 infections from 133 patients; p-trend of 0.06). There was no difference in new acquisitions of *C. difficile*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase Gram-negative organisms when assessed up to 16 weeks. Levofloxacin produced slightly higher quality-adjusted life-year gains over 16 weeks, but had associated higher costs for health resource use. With a median follow-up of 52 weeks, there was no significant difference in overall survival (p = 0.94).

## ДАЙДЖЕСТ: ОНКОЛОГІЯ

QALY (років життя, стандартизованих за його якістю) протягом 16 тиж, але асоціювався з більшими витратами ресурсів охорони здоров'я. При медіані спостереження 52 тиж загальна виживаність була однаковою в обох групах ( $p=0,94$ ).

**Висновки.** Протягом 12 тиж від встановлення діагнозу додавання до активної терапії меланоми профілактичного лікування левофлоксацином значно зменшувало вірогідність фебрильних епізодів і смерті без підвищення частоти ятрогенних інфекцій або носійства. У майбутніх дослідженнях необхідно встановити оптимальну тривалість антибіотикопрофілактики, а також за допомогою лабораторних методів вивчити вплив профілактичного застосування антибіотиків на імунітет, запалення й активність хвороби.

### Зв'язок між кандидозом ротової порожнини та тяжкістю дисфагії, зумовленої хіміотерапією, у пацієнтів із раком голови та шиї: ретроспективне когортне дослідження

Saito H. *et al.* Журнал Clin Transl Radiat Oncol. 2019 Oct 31; 20: 13-18. ЦіО (doi): 10.1016/j.ctro.2019.10.006. eCollection 2020 Jan.

**Вступ.** Одночасна хіміопроменева терапія (ОХПТ) при раку голови та шиї є фактором ризику кандидозу ротової порожнини (КРП). Оскільки *Candida spp.* є високовірулентними, ми виконали ретроспективне дослідження, щоб встановити, чи підвищує КРП тяжкість дисфагії, пов'язаної з мукозитом, у пацієнтів, які отримували ОХПТ.

**Методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із карциномами ротової порожнини, глотки та гортані, які отримували променеву терапію з одночасною хіміотерапією на основі цисплатину. Діагноз КРП ґрунтувався на макроскопічному вигляді слизової оболонки. Можливий зв'язок між КРП і розвитком дисфагії 3 ступеня (за критеріями гострої токсичності Онкологічної групи з радіотерапії – RTOG) оцінювали за допомогою регресійного аналізу. Крім того, порівнювали максимальну добову дозу опіоїдів у пацієнтів із КРП та без нього.

**Результати.** Загалом в аналіз включили 138 пацієнтів із раком голови та шиї, які отримували ОХПТ в одному клінічному центрі Японії. На момент встановлення діагнозу КРП 19 (37 %) пацієнтів уже мали дисфагію 3 ступеня. Серед 30 хворих, які отримували протигрибкову терапію, у 12 (40 %) спостерігалось клінічне погіршення. Регресійний аналіз із поправкою на численні фактори показав, що КРП незалежно асоціювався з дисфагією 3 ступеня (OR 2,75; 95 % ДІ 1,22-6,23;  $p=0,015$ ). Пацієнти з КРП потребували значно вищої дози опіоїдів (у морфіновому еквіваленті 45 vs 30 мг/добу;  $p=0,029$ ).

**Висновки.** Кандидозна інфекція спричиняє рефрактерну дисфагію. Доцільним є проведення проспективних досліджень, щоб встановити, чи може протигрибкова профілактика зменшити тяжкість дисфагії, пов'язаної з кандидозом.

**Conclusions.** During the 12 weeks from new diagnosis, the addition of prophylactic levofloxacin to active myeloma treatment significantly reduced febrile episodes and deaths without increasing HCAs or carriage. Future work should aim to establish the optimal duration of antibiotic prophylaxis and should involve the laboratory investigation of immunity, inflammation and disease activity on stored samples funded by the TEAMM (Tackling Early Morbidity and Mortality in Myeloma) National Institute for Health Research Efficacy and Mechanism Evaluation grant (reference number 14/24/04).

### The association between oral candidiasis and severity of chemoradiotherapy-induced dysphagia in head and neck cancer patients: a retrospective cohort study

Saito H. *et al.* Clin Transl Radiat Oncol. 2019 Oct 31; 20: 13-18. doi: 10.1016/j.ctro.2019.10.006. eCollection 2020 Jan.

**Background.** Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for head and neck cancer (HNC) is a risk factor for oral candidiasis (OC). As *Candida spp.* are highly virulent, we conducted a retrospective study to determine whether OC increases the severity of dysphagia related to mucositis in HNC patients.

**Methods.** We retrospectively analyzed the cases of consecutive patients with carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx who underwent CCRT containing cisplatin (CDDP) at our hospital. The diagnosis of OC was based on gross mucosal appearance. We performed a multivariate analysis to determine whether OC was associated with the development of grade 3 dysphagia in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Acute Toxicity Criteria. The maximum of the daily opioid doses was compared between the patients with and without OC.

**Results.** We identified 138 HNC patients. OC was observed in 51 patients (37 %). By the time of their OC diagnosis, 19 (37 %) had already developed grade 3 dysphagia. Among the 30 patients receiving antifungal therapy, 12 (40 %) showed clinical deterioration. In the multivariate analysis, OC was independently associated with grade 3 dysphagia (OR 2.75; 95 % CI 1.22-6.23;  $p = 0.015$ ). The patients with OC required significantly higher morphine-equivalent doses of opioids (45 vs 30 mg/day;  $p = 0.029$ ).

**Conclusion.** Candida infection causes refractory dysphagia. It is worth investigating whether antifungal prophylaxis reduces severe dysphagia related to candidiasis.

### Фактори ризику з боку пацієнта індукованих хіміотерапією нудоти та блювання: систематичний огляд

Mohammad Mosa A.S. та ін. Журнал *Front Pharmacol.* 2020; 11: 329. ЦіО (doi): 10.3389/fphar.2020.00329.

**Обґрунтування.** Індуковані хіміотерапією нудота та блювання (ІХНБ) є одними з найнеприємніших побічних ефектів цього лікування. Еметогенність хіміотерапії поділяється на 4 категорії ризику: мінімальний, низький, помірний і високий. Виділення цих категорій ґрунтується на відсотковій частці пацієнтів, які страждають на ІХНБ за відсутності антиеметичного лікування: 1) мінімально еметогенна хіміотерапія – <10 %; 2) низькоеметогенна хіміотерапія – 10-30 %; 3) помірно еметогенна хіміотерапія – 30-90 %; 4) високоеметогенна хіміотерапія – >90 %.

**Мета.** Виявлення факторів із боку пацієнта, що істотно впливають на ризик ІХНБ, на основі систематичного огляду літератури.

**Методи.** Проведено пошук у базі даних MEDLINE за ключовими словами «антиеметики», «ІХНБ», «фактори ризику». У дослідження було включено 49 публікацій.

**Результати.** 27 досліджень показали, що вік є фактором ризику ІХНБ, причому 26 із них виявили, що ризик для молодих пацієнтів є достовірно вищим, аніж для осіб похилого віку. У ході аналізу 5 досліджень, які розглядали вік як безперервну змінну, було з'ясовано, що на кожен 1 рік віку ризик ІХНБ зростає на 4 %. Стаття проаналізовано в 32 дослідженнях, 18 з яких підтвердили, що ризик ІХНБ є вищим для жінок, аніж для чоловіків. Сумарне відношення шансів (СВШ) становило 2,79 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,26-3,44). Вищим ризиком ІХНБ характеризувалися пацієнти з нижчим рівнем уживання алкоголю, проте слід зазначити, що в дослідженнях спостерігалися істотні відмінності в методах визначення рівня вживання алкоголю, що могло стати джерелом похибки. Хворим з ІХНБ під час попередніх циклів хіміотерапії також був притаманний вищий ризик ІХНБ при проаналізованому циклі (СВШ 5,14; 95 % ДІ 4,15-6,36). Інші фактори ризику включали ранкову нудоту, тривожність помірного/високого рівня, очікування ІХНБ, незадовільний функціональний стан, приналежність до азійської раси, відсутність прийому їжі перед хіміотерапією тощо. Пацієнти на ранніх циклах хіміотерапії (<3) мали вищий ризик ІХНБ.

**Висновки.** Цей систематичний огляд виявив й узагальнив фактори ризику, що достовірно підвищують імовірність ІХНБ. Виявлення пацієнтів високого ризику ІХНБ до початку хіміотерапії є вкрай важливим, оскільки дає онкологам змогу селективно призначити їм антиеметичну терапію.

### Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review

Mohammad Mosa A.S. et al. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 329. doi: 10.3389/fphar.2020.00329.

**Background.** Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is one of the most unpleasant side effects of chemotherapy. The emetogenicity of chemotherapy is divided into 4 risk categories: minimal, low, moderate, and high. These categories are divided based on the percentages of patients who suffer from CINV without antiemetics: (1) minimal emetogenic chemotherapies have <10 % risks, (2) low emetogenic chemotherapy – 10-30 %, (3) moderate emetogenic chemotherapies – 30-90 %, and (4) high emetogenic chemotherapies – >90 %.

**Objective.** To identify patient-related factors that significantly impact the risk of CINV by conducting a systematic review of the literature.

**Methods.** Search in the MEDLINE database. The search terms were included “antiemetics”, “CINV” and “risk factors”. Finally, 49 articles were included in this study.

**Results.** 27 studies confirmed that age is a risk factor of CINV. Out of those 27 studies, 26 studies confirmed that younger patients are at higher risk of CINV than older patients. 5 studies that regarded age as a continuous variable showed that the risk of CINV is reduced by 4 % with the increase of age by 1 year. Sex was analyzed in 32 studies and of those, 18 studies confirmed that female patients are at higher risk of CINV than male patients. The summary odds ratio (SOR) was estimated to be 2.79 (95 % confidence interval (CI) 2.26-3.44). Patients with lower alcohol intake were at higher risk of CINV. It is important to acknowledge that the studies may have inherent biases due to the limitations of measuring alcohol use. Patients experiencing CINV during the prior chemotherapy treatment cycle were at higher risk of CINV during their current cycle (SOR 5.14; 95 % CI 4.15-6.36). Other risk factors included morning sickness, moderate to high anxiety, expectancy of CINV, poor performance status, Asian race, having no meal before chemotherapy etc. Patients in earlier cycles (<3) also were at higher risk of CINV.

**Conclusions.** This systematic review study has identified and summarized patient-related factors that significantly impact the risk of CINV. The identification of patients at high risk for CINV prior to the initiation of a chemotherapy regimen is imperative. Oncologists may be able to selectively focus on more comprehensive antiemetic treatments on high risk patients.