

Вплив віку, наявних супутніх захворювань і стадії раку за класифікацією FIGO на вибір лікування та смертність у літніх пацієнтів із гінекологічними раковими захворюваннями в Данії: ретроспективне реєстрове когортне дослідження

Sambavy Nadaraja та ін. Журнал «Drugs Real World Outcomes». грудень 2018 р.; 5(4): 225–235. Опубліковано в Інтернеті 20 листопада 2018 р. ЦіО (doi): 10.1007/s40801-018-0145-x

Загальна інформація. Кількість літніх пацієнтів, хворих на рак, загалом збільшується, а рак яєчників та ендометрію значною мірою є видами раку, що уражає, переважно, літніх жінок. Хворі на рак літні пацієнти мають вищий рівень супутніх захворювань. Разом із стадією захворювання та загальним станом хворого, супутні захворювання і вік можуть дозволити спрогнозувати вибір лікування та смертність літніх пацієнтів від раку.

Цілі. Метою цього дослідження був опис супутніх захворювань літніх пацієнтів із гінекологічними раковими захворюваннями в Данії та оцінка прогностичного значення супутніх захворювань і віку на вибір лікування, а також смертність внаслідок раку і загальну смертність.

Матеріали й методи. В це ретроспективне дослідження включили 459 пацієнтів віком 70 років і старше. Пацієнтам було діагностовано рак шийки матки, ендометрію або яєчників у період із 1 січня 2007 р. по 31 грудня 2011 р., і вони проходили обстеження та/або лікувалися в лікарні університету Оденсе. Супутні захворювання оцінювалися за індексом коморбідності Чарлсона. Лікування класифікувалося як лікування, направлене на вилікування, паліативне або відсутнє.

Результати. Було виявлено, що вік, стадія захворювання за класифікацією Федерації гінекології й акушерства (FIGO) та загальний стан пацієнта є значущими прогностичними факторами для вибору лікування, тоді як супутні захворювання ними не є. Багатофакторний аналіз показав, що і смертність від раку, і загальна смертність мають суттєвий зв'язок із вибором лікування, стадією раку за класифікацією FIGO і загальним станом. Вік не мав зв'язку зі смертністю, за винятком раку яєчників, де загальна смертність залежала від віку. Супутні захворювання не були незалежним прогностичним фактором визначення лікування або смертності.

Висновки. В популяції літніх пацієнтів у Данії з гінекологічними раковими захворюваннями вік, стадія раку за класифікацією FIGO, загальний стан пацієнта були прогностичними факторами для визначення лікування, тоді як супутні захворювання такими не були. Вибір лікування, стадія раку за класифікацією FIGO і загальний стан хворого мали суттєвий зв'язок як зі смертністю через рак, так і з загальною смертністю. Вік мав зв'язок зі смертністю тільки у випадку раку яєчників, тоді як супутні захворювання не були пов'язані зі смертністю.

Impact of Age, Comorbidity, and FIGO Stage on Treatment Choice and Mortality in Older Danish Patients with Gynecological Cancer: A Retrospective Register-Based Cohort Study

Sambavy Nadaraja et al. *Drugs Real World Outcomes*. 2018 Dec; 5(4): 225–235. Published online 2018 Nov 20. doi: 10.1007/s40801-018-0145-x

Background. The number of older patients with cancer is increasing in general, and ovarian and endometrial cancer are to a large extent cancers of the elderly. Older patients with cancer have a high prevalence of comorbidity. Comorbidity and age may be predictive of treatment choice and mortality in older patients with cancer along with stage and performance status.

Objectives. The aim of this study was to describe comorbidity in a population of older Danish patients with gynecological cancer, and to evaluate the predictive value of comorbidity and age on treatment choice and cancer-specific and all-cause mortality.

Materials and methods. In this retrospective study, we included 459 patients aged ≥ 70 years. Patients were diagnosed with cervical, endometrial, or ovarian cancer from 1 January, 2007 to 31 December, 2011 and were evaluated and/or treated at Odense University Hospital. Comorbidity was assessed using the Charlson Comorbidity Index. Treatment was classified as curative intended, palliative intended, or no treatment.

Results. Age, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, and performance status were found to be significant predictors of treatment choice, while comorbidity was not. Multivariate analyses showed that both cancer-specific and all-cause mortality were significantly associated with treatment choice, FIGO stage, and performance status. Age was not associated with mortality, with the exception of ovarian cancer, where age was associated with all-cause mortality. Comorbidity was not an independent predictor of treatment choice or mortality.

Conclusions. In our population of older Danish patients with gynecological cancer, age, FIGO stage, and performance status were predictors of treatment choice, while comorbidity was not. Treatment choice, FIGO stage, and performance status were significantly associated with both cancer-specific and all-cause mortality. Age was only associated with mortality in ovarian cancer, while comorbidity was not associated with mortality.

Вплив супутніх захворювань на строки діагностування й смертність від раку легень: Національне популяційне когортне дослідження в Тайвані

Shinechimeg Dima та ін. Журнал «BioMed Research International». 2018; 2018: 1252897. Опубліковано в Інтернеті 4 листопада 2018 р. ЦІО (doi): 10.1155/2018/1252897

Загальна інформація. Вплив супутніх захворювань на виживаність пацієнтів із раком легень широко досліджувався. **Метою** цього дослідження було вивчення впливу супутніх захворювань на встановлення діагнозу раку легень і виживаність пацієнтів із раком легень у Тайвані.

Матеріали і методи. Це дослідження охопило пацієнтів із різними супутніми захворюваннями, і в ньому аналізувалися дані щодо діагностування раку легень та виживаності протягом наступного шістнадцятирічного періоду (1995-2010 роки). Загалом у дослідження було включено дані 101 776 пацієнтів із раком легень, серед яких було 44 770 осіб із супутніми захворюваннями та 57 006 без них. Використовувалася множна оцінка Каплана-Мейєра для порівняння загальної виживаності хворих на рак легень із супутніми захворюваннями та без них.

Результати. Пацієнти з хронічним бронхітом, у яких розвинувся рак легень, мали найнижчий показник загальної виживаності протягом одного (45 %), п'яти (28,6 %) і десяти років (26,2 %) після діагностування раку легень. Серед пацієнтів із раком легень із нелегеновими супутніми захворюваннями найнижчі показники загальної виживаності через рік (47,9 %), п'ять (30,5 %) і десять (28,2 %) років після діагностування раку легень виявилися у пацієнтів із гіпертонією. У 2010 р. пацієнти з супутніми захворюваннями та без них здійснили відповідно 14,86 та 9,31 клінічних відвідувань. Пацієнти з раком легень, супутні захворювання в яких з'явилися до основного захворювання, відвідували лікарів частіше. Наявність супутніх захворювань мала зв'язок із ранньою діагностикою раку легень.

Чи існує зв'язок між супутніми захворюваннями й довгостроковим прогнозом виживаності при раку легень? Популяційне когортне дослідження з канцер-реєстрів Франції

A. Seigneurin та ін. Журнал «BMC Cancer». 2018; 18: 1091. Опубліковано в Інтернеті 12 листопада 2018 р., ЦІО (doi): 10.1186/s12885-018-5000-7

Загальна інформація. Відсоток осіб, що вижили при раку легень, лишається низьким, і аналізується вплив супутніх

Effect of Comorbidity on Lung Cancer Diagnosis Timing and Mortality: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan

Shinechimeg Dima et al. Biomed Res Int. 2018; 2018: 1252897. Published online 2018 Nov 4. doi: 10.1155/2018/1252897

The effect of comorbidity on lung cancer patients' survival has been widely reported. The aim of this study was to investigate the effects of comorbidity on the establishment of the diagnosis of lung cancer and survival in lung cancer patients in Taiwan by using a nationwide population-based study design. This study collected various comorbidity patients and analyzed data regarding the lung cancer diagnosis and survival during a 16-year follow-up period (1995–2010). In total, 101,776 lung cancer patients were included, comprising 44,770 with and 57,006 without comorbidity. The Kaplan–Meier analyses were used to compare overall survival between lung cancer patients with and without comorbidity. In our cohort, chronic bronchitis patients who developed lung cancer had the lowest overall survival in one (45%), five (28.6%), and ten years (26.2%) since lung cancer diagnosis. Among lung cancer patients with nonpulmonary comorbidities, patients with hypertension had the lowest overall survival in one (47.9%), five (30.5%), and ten (28.2%) years since lung cancer diagnosis. In 2010, patients with and without comorbidity had 14.86 and 9.31 clinical visits, respectively. Lung cancer patients with preexisting comorbidity had higher frequency of physician visits. The presence of comorbid conditions was associated with early diagnosis of lung cancer.

Are comorbidities associated with long-term survival of lung cancer? A population-based cohort study from French cancer registries

A. Seigneurin et al. BMC Cancer. 2018; 18: 1091. Published online 2018 Nov 12. doi: 10.1186/s12885-018-5000-7

Background. Survival rates of lung cancer remains poor and the impact of comorbidities on the prognosis is discussed.

патологій на прогнози виживаності. Метою цього дослідження була оцінка того, чи індекс коморбідності Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) має зв'язок із показниками виживаності за 8 років за гістологічним типом.

Методи. Було проведено когортне дослідження з використанням випадково відібраних випадків із 10 французьких канцер-реєстрів. Відсотки чистої виживаності вираховувалися за допомогою методу оцінки Погар-Перме (Pohar-Perme estimator) чистого сумарного коефіцієнта. Було незалежно побудовано три моделі регресії Кокса для аденокарцином, плоскоклітинного і дрібноклітинного раку для оцінки прогностичних факторів, включно з індексом коморбідності Чарлсона.

Результати. Всього в аналіз було включено 646 аденокарцином, 524 випадки плоскоклітинного і 233 випадки дрібноклітинного раку. Показник чистої виживаності за 8 років перебував у межах від 12,6 % (довірчий інтервал 9,8 % – 15,4 % при рівні довіри 95 %) для аденокарциноми й 13,4 % (довірчий інтервал 10,1 % – 16,7 %) для плоскоклітинної карциноми, до 3,7 % (довірчий інтервал 1,1 % – 6,3 % при рівні довіри 95 %) для дрібноклітинних типів раку.

Для всіх розглянутих гістологічних груп спостережена виживаність і чиста виживаність зменшилися для значень індексу коморбідності Чарлсона ≥ 3 .

Після коригування за статтю, віковою групою, стадією й режимом діагностики, було встановлено зв'язок рівнів індексу коморбідності Чарлсона, що становить 1 (співвідношення ризиків = 1,6 [довірчий інтервал: 1,1 – 2,3 при рівні довіри 95 %]), 2 (співвідношення ризиків = 1,7 [довірчий інтервал: 1,1 – 2,7 при рівні довіри 95 %]), і ≥ 3 (співвідношення ризиків = 2,7 [довірчий інтервал: 1,7 – 4,4 при рівні довіри 95 %]) із нижчими рівнями виживаності тільки для дрібноклітинних типів раку.

Висновок. Після коригування за віковою групою, статтю, стадією й режимом діагностики було встановлено зв'язок між наявністю супутніх патологій на основі рівнів індексу коморбідності Чарлсона 1-2 і ≥ 3 та нижчими рівнями виживаності для дрібноклітинних типів раку, в той час як відмінностей щодо аденокарцином та плоскоклітинних типів раку виявлено не було.

Ключові слова: рак легень, прогностичні фактори, чиста виживаність, гістологічний тип, популяційне дослідження.

The objective of this study was to assess if the Charlson Comorbidity Index (CCI) was associated with 8-year survival rates by histological type.

Methods. A cohort study was conducted using randomly selected cases from 10 French cancer registries. Net survival rates were computed using the Pohar-Perme estimator of the net cumulative rate. Three Cox models were independently built for adenocarcinomas, squamous cell and small cell cancers to estimate prognostic factors including CCI grade.

Results. A total of 646 adenocarcinomas, 524 squamous cell and 233 small cell cancers were included in the analysis. The net 8-year survival rate ranged from 12.6% (95% CI: 9.8–15.4%) for adenocarcinomas and 13.4% (95% CI: 10.1–16.7%) for squamous cell carcinomas, to 3.7% (95% CI: 1.1–6.3%) for small cell cancers. Observed and net survival rates decreased for CCI grades ≥ 3 for all histological group considered.

After adjustment for sex, age group, stage and diagnostic mode, CCI grades 1 (HR = 1.6 [95% CI: 1.1–2.3]), 2 (HR = 1.7 [95% CI: 1.1–2.7]) and ≥ 3 (HR = 2.7 [95% CI: 1.7–4.4]) were associated with lower survival rates only for small cell cancers.

Conclusion. After adjustment for age, sex, stage and diagnostic mode, the presence of comorbidity based on CCI grades 1–2 and ≥ 3 was associated with lower survival rates for small cell cancers whereas no differences were observed for adenocarcinomas and squamous cell cancers.

Keywords: Lung cancer; Prognostic factors; Net survival; Histological type; Population-based study.

Нові лікарські засоби проти мульти-резистентних грам-негативних організмів: час для стратегії раціонального застосування антибіотиків

Jean SS et al. *Drugs*. 2019 Apr 10. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1. [Epub ahead of print]

Поступове зростання тенденцій стійкості до лікарських засобів серед грам-негативних мікроорганізмів, особливо ентеробактерій (CRE) та *Pseudomonas aeruginosa*, резистентних до карбапенему (CR), та *Acinetobacter baumannii* з широкою лікарською стійкістю (XDR), становить величезну загрозу для систем охорони здоров'я в усьому світі. Протягом останнього десятиліття багато фармацевтичних компаній витратили величезні кошти для розробки нових високоефективних і сильнодіючих антибіотиків проти грам-негативних патогенів з XDR, зокрема CRE. Деякі з цих інноваційних антибіотиків проти CRE-штамів являють собою комбінації інгібітора β-лактаму/β-лактамази, тоді як інші належать до класу не-β-лактамів. Більшість з цих антибіотиків демонструють хорошу активність *in vitro* проти продуцентів β-лактамази класу A, C і D за схемою Амблера, хоча авібактам та ваворбактам не є активними *in vitro* проти метало-β-лактамазних (MβL) ферментів. Тим не менш, ефективність *in vitro* проти продуцентів деяких або всіх ферментів класу B (New Delhi MβL, Verona integron-encoded MβL, тощо) була показана для цефепіму-зидебактаму, азтреонаму-авібактаму, VNRX-5133, цефідероколу, плазоміцину та еравацикліну.

Станом на лютий 2019 року лікарські засоби, схвалені для лікування деяких CRE-пов'язаних інфекцій Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США, включали цефтазидим-авібактам, меропенем-ваборбактам, плазоміцин та еравациклін. Незважаючи на активність проти ентеробактерій розширеного спектру та ентеробактерій-продуцентів AmpC β-лактамази, делафлоксацин не виявляє *in vitro* активності проти CRE. Показано, що мурепавадін є специфічно активним проти штамів *P. aeruginosa*, резистентних до карбапенему (CR) та колістину. Незважаючи на успішний розвиток інноваційних антибіотиків, суворе реалізація політики раціонального застосування антибіотиків у поєднанні з використанням загальноновизнаних фенотипових аналізів та інноваційних мультиплексних методів ПЛР для виявлення найбільш поширених β-лактамаз/карбапенемаз у лікарнях є важливою для призначення ефективних антибіотиків проти CRE і зменшення тягаря резистентності через CRE.

New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship

Jean SS et al. *Drugs*. 2019 Apr 10. doi: 10.1007/s40265-019-01112-1. [Epub ahead of print]

A gradual rise in drug-resistant trends among Gram-negative organisms, especially carbapenem-resistant (CR) Enterobacteriaceae (CRE), CR-*Pseudomonas aeruginosa*, and extensively-drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii*, poses an enormous threat to healthcare systems worldwide. In the last decade, many pharmaceutical companies have devoted enormous resources to the development of new-potent antibiotics against XDR Gram-negative pathogens, particularly CRE. Some of these novel antibiotics against CRE strains are β-lactam/β-lactamase-inhibitor combination agents, while others belong to the non-β-lactam class. Most of these antibiotics display good *in vitro* activity against the producers of Ambler class A, C, and D β-lactamase, although avibactam and vaborbactam are not active *in vitro* against metallo-β-lactamase (MβL) enzymes. Nevertheless, *in vitro* efficacy against the producers of some or all class B enzymes (New Delhi MβL, Verona integron-encoded MβL, etc) has been shown with cefepime-zidebactam, aztreonam-avibactam, VNRX-5133, cefiderocol, plazomicin, and eravacycline. As of February 2019, drugs approved for treatment of some CRE-related infections by the US Food and Drug Administration included ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, plazomicin, and eravacycline. Although active against extended-spectrum and AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae, delafloxacin does not show *in vitro* activity against CRE. Murepavadin is shown to be specifically active against CR- and colistin-resistant *P. aeruginosa* strains. Despite successful development of novel antibiotics, strict implementation of an antibiotic stewardship policy in combination with the use of well-established phenotypic tests and novel multiplex PCR methods for detection of the most commonly encountered β-lactamases/carbapenemases in hospitals is important for prescribing effective antibiotics against CRE and decreasing the resistance burden due to CRE.

Клінічне використання методу мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для діагностики менингіту/менингоенцефаліту

Radmard S et al. *Front Neurol.* 2019 Mar 26;10:281. doi: 10.3389/fneur.2019.00281. eCollection 2019.

Загальна інформація: Швидка діагностика та лікування інфекцій центральної нервової системи (ЦНС) має вирішальне значення для зниження захворюваності та смертності. Набір аналізів на МЕ — швидкий комплексний аналіз методом ПЛР, спрямований на 14 бактерій, вірусів і грибів, схвалений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) США. Попередні дослідження вказують на загальну узгодженість на рівні 93-99 % між набором аналізів на МЕ і звичайним діагностичним аналізом. Тим не менш, деякі дослідження оцінили клінічну значимість швидкого комплексного аналізу методом ПЛР на МЕ, що доступний для рутинного використання в нашому закладі.

Ціль: Оцінити клінічне використання та продуктивність набору мультиплексних аналізів FilmArray® на менингіт/енцефаліт (МЕ) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в умовах стаціонару.

Методи: З серпня 2016 року по травень 2017 року ми провели ретроспективний огляд даних пацієнтів стаціонару, які пройшли швидкий комплексний набір аналізів ПЛР на МЕ в одному центрі. Клінічні, рентгенологічні та лабораторні дані розглядали для визначення клінічної значущості результатів. Оцінювали показання для люмбальної пункції (ЛП), час до результатів набору аналізів на МЕ та тривалість антимікробної терапії.

Результати: Сімсот п'ять пацієнтів пройшли швидкий комплексний аналіз методом ПЛР на МЕ, з яких 480 (68,1 %) мали клінічну підозру на інфекцію ЦНС, 416 (59,0 %) отримували емпіричну антимікробну терапію з приводу інфекції ЦНС. Медіана часу до результату набору швидкого комплексного аналізу методом ПЛР на МЕ становила 1,5 год (МКР, 1,4-1,7). Загальна узгодженість між результатами цього набору аналізів на МЕ та клініко-лабораторною оцінкою становила 98,2 %. Сорок п'ять пацієнтів мали позитивний результат на МЕ, з яких 12 випадків (26,6 %) були визнані ймовірно клінічно незначущими.

Висновки: Рутинна доступність швидкого комплексного аналізу методом ПЛР на МЕ призвела до надмірного використання замовлень на діагностичний аналіз, про що свідчить той факт, що понад третину проведених наборів аналізів на МЕ було замовлено для пацієнтів з незначною підозрою на інфекцію ЦНС або відсутністю підозри. Медіана часу від ЛП до результату набору аналізів на МЕ становила 1,5 год (МКР, 1,4-1,7). Прискорений час проведення набору аналізів на МЕ сприяв надмірному використанню тесту. Приблизно одна чверть позитивних результатів на МЕ вважалася клінічно незначущою, хоча вплив цих позитивних результатів вимагає додаткової оцінки. За двадцять чотири і сорок вісім годин після отримання результатів набору аналізів на МЕ 68 і 25% пацієнтів, які почали отримувати

Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay

Radmard S et al. *Front Neurol.* 2019 Mar 26;10:281. doi: 10.3389/fneur.2019.00281. eCollection 2019

Objective: To assess the clinical utilization and performance of the FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) multiplex polymerase chain reaction (PCR) panel in a hospital setting.

Background: Rapid diagnosis and treatment of central nervous system (CNS) infections are critical to reduce morbidity and mortality. The ME panel is a Food and Drug Administration (FDA) approved rapid multiplex PCR assay that targets 14 bacteria, viruses, and fungi. Previous studies show an overall agreement of 93-99% between the ME panel and conventional diagnostic testing. However, few studies have evaluated the clinical implementation of the ME assay, which is available for routine use at our institution.

Methods: We performed a single center retrospective chart review of inpatients who underwent ME panel testing from August 2016 to May 2017. Clinical, radiologic, and laboratory data were reviewed to determine the clinical significance of results. Indication for lumbar puncture (LP), time to results of the ME panel, and duration of antimicrobial therapy were evaluated.

Results: Seven hundred and five inpatients underwent ME testing, of whom 480 (68.1%) had clinical suspicion for CNS infection with 416 (59.0%) receiving empiric antimicrobial treatment for CNS infection. The median time-to-result of the ME panel was 1.5 h (IQR, 1.4-1.7). Overall agreement between the ME panel results and clinico-laboratory assessment was 98.2%. Forty-five patients tested positive by ME, of which 12 (26.6%) were determined likely to be clinically insignificant.

Conclusions: Routine availability of the ME panel led to overutilization of diagnostic test ordering, as demonstrated by the fact that over one-third of ME panel tests performed were ordered for patients with little or no suspicion for CNS infection. The median time from LP to ME panel result was 1.5 h (IQR, 1.4-1.7). The ME panel's rapid turn-around time contributed to the overuse of the test. Approximately one-quarter of positive ME results were deemed clinically insignificant, though the impact of these positive results requires additional evaluation. Twenty-four and forty-eight hours after the ME panel resulted, 68 and 25% of patients started on empiric therapy remained on antibiotics, respectively. The median time from diagnosis to discontinuation and/or narrowing of antibiotic coverage was 25.6 h (IQR, 3.6-42.5). Further consideration of the appropriate indications for use of the ME panel in clinical settings is required.

Keywords: FilmArray; antibiotic stewardship; encephalitis; meningitis; multiplex PCR.

ДАЙДЖЕСТ: АНТИБІОТИКИ

вати емпіричну терапію, продовжували отримувати антибіотики відповідно. Середній час від встановлення діагнозу до припинення та/або зменшення спектру активності антибіотика становив 25,6 год (МКР, 3,6–42,5). Необхідно додатково розглянути відповідні показання для використання набору аналізів на МЕ у клінічних умовах.

Ключові слова: FilmArray, стратегія раціонального застосування антибіотиків, енцефаліт, менінгіт, мультиплексна ПЛР.

Інноваційні підходи у багатокомпонентних вакцинах від *Burkholderia pseudomallei*

Morici L et al. *Clin Exp Immunol.* 2019 Apr 8. doi: 10.1111/cei.13286. [Epub ahead of print]

Burkholderia pseudomallei – збудник меліоїдозу. Історично вважається, що це відносно рідкісна хвороба людини в тропічних країнах; однак нещодавнє дослідження свідчить, що в світі реєструють приблизно 165 000 випадків меліоїдозу людини на рік, результатом понад половини з яких є смерть. За своєю природою бактерія є стійкою до багатьох антибіотиків, а лікування захворювання часто тривале і неефективне.

Не існує зареєстрованої вакцини проти меліоїдозу, але передбачається, що вакцина буде корисною, якщо її використовувати у популяціях підвищеного ризику.

Протягом останнього десятиліття вдалося досягнути прогресу в пошуку ефективної вакцини проти меліоїдозу.

Були розроблені тваринні моделі захворювання, включаючи мишей і нелюдиноподібних приматів, які показують, що гуморальні імунні реакції відіграють ключову роль у захисті від меліоїдозу. Несподівано, хоча *B. pseudomallei* є внутрішньоклітинним патогеном, існують обмежені докази того, що CD8+Т-клітини відіграють певну роль у захисті. Очевидно, що багатокомпонентна вакцина, що включає один або більше захисних антигенів, ймовірно, буде ключовою для захисту через складні механізми вірулентності патогена, а також гетерогенність штаму.

До багатокомпонентних вакцин в процесі розробки належать глікокон'югати, полівалентні субодиночні препарати, везикули зовнішньої мембрани та інші платформи з нано/мікрочастинками і живі атенуйовані або інактивовані бактерії.

Послідовним відкриттям при вивченні вакцинних кандидатів, що тестувалися на мишах, є здатність індукувати імунітет для стерилізації при низьких провокаційних дозах і тривалій час до смерті при вищих провокаційних дозах. Подальші дослідження для визначення шляхів отримання більш сильних імунних відповідей можуть забезпечити шлях до реєстрації ефективної вакцини.

Ключові слова: *Burkholderia pseudomallei*, імунна відповідь, жива атенуйована вакцина, меліоїдоз, везикул зовнішньої мембрани, субодиночна вакцина, вакцина.

Novel multi-component vaccine approaches for *Burkholderia pseudomallei*

Morici L et al. *Clin Exp Immunol.* 2019 Apr 8. doi: 10.1111/cei.13286. [Epub ahead of print]

Burkholderia pseudomallei is the causative agent of melioidosis. Historically believed to be a relatively rare human disease in tropical countries, a recent study estimated that, worldwide, there are approximately 165 000 human melioidosis cases per year, more than half of whom die. The bacterium is inherently resistant to many antibiotics and treatment of the disease is often protracted and ineffective. There is no licensed vaccine against melioidosis, but a vaccine is predicted to be of value if used in high-risk populations. There has been progress over the last decade in the pursuit of an effective vaccine against melioidosis. Animal models of disease including mouse and non-human primates have been developed, and these models show that antibody responses play a key role in protection against melioidosis. Surprisingly, although *B. pseudomallei* is an intracellular pathogen there is limited evidence that CD8+ T cells play a role in protection. It is evident that a multi-component vaccine, incorporating one or more protective antigens, will probably be essential for protection because of the pathogen's sophisticated virulence mechanisms as well as strain heterogeneity. Multi-component vaccines in development include glycoconjugates, multivalent subunit preparations, outer membrane vesicles and other nano/microparticle platforms and live-attenuated or inactivated bacteria. A consistent finding with vaccine candidates tested in mice is the ability to induce sterilizing immunity at low challenge doses and extended time to death at higher challenge doses. Further research to identify ways of eliciting more potent immune responses might provide a path for licensing an effective vaccine.

Keywords: *Burkholderia pseudomallei*; immune response; live attenuated vaccine; melioidosis; outer membrane vesicle; subunit vaccine; vaccine.

Чи є антибіотики фактором ризику для розвитку некротизуючого ентероколіту. Ретроспективне дослідження методом «випадок-контроль»

Raba AA et al. *Eur J Pediatr*. 2019 Apr 4. doi: 10.1007/s00431-019-03373-0. [Epub ahead of print]

Обґрунтування. Попередні дослідження виявили численні фактори ризику, пов'язані з некротизуючим ентероколітом (НЕК) при дуже низькій масі тіла при народженні (ДНМТН; маса тіла при народженні менше 1500 г). Антибіотикотерапія може бути одним з потенційних патофізіологічних факторів. Наша мета полягала у вивченні зв'язку між впливом антибіотиків і НЕК у немовлят з ДНМТН.

Матеріали і методи. Ми провели ретроспективне когортне дослідження методом «випадок-контроль» з підбором суб'єктів у співвідношенні 1:2 у відділенні інтенсивної терапії новонароджених III рівня. Група дослідження складалася з немовлят з ДНМТН, народжених у період між січнем 2012 року та груднем 2014 року, з діагнозом НЕК ІІА стадії або вище (за модифікованими критеріями Белла). Ми підібрали двох суб'єктів у контрольній групі кожному випадку у групі дослідження.

Результати. Нашою первинною кінцевою точкою був зв'язок між впливом антибіотиків та НЕК. Двадцять два випадки НЕК порівнювали з даними 32 суб'єктів у контрольній групі. Немовлята, у яких розвивався НЕК, зазнавали впливу статистично достовірно більшої кількості курсів антибіотиків і отримували будь-який з антибіотиків протягом більшої кількості днів до розвитку НЕК. Існували значні відмінності між випадками і контролем щодо тривалості впливу, зокрема гентаміцину і меропенему.

Висновок: Дані нашого дослідження показують, що тривалий вплив антибіотикотерапії пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку НЕК серед немовлят з ДНМТН. Крім того, гентаміцин і меропенем, але не інші антибіотики, мали значний зв'язок з частотою розвитку НЕК.

Що відомо:

- Ранній вплив антибіотиків є фактором ризику для розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) у немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні.
- Тривалий початковий емпіричний курс антибіотиків протягом ≥ 5 днів, незважаючи на негативний результат посіву крові, пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку НЕК.

Що нового:

- Сукупна загальна кількість днів впливу антибіотиків пов'язана з підвищеним ризиком розвитку НЕК.
- Гентаміцин і меропенем, але не інші антибіотики, були у значній мірі пов'язані із частотою розвитку НЕК у нашому дослідженні.

Ключові слова: антибіотики, дослідження методом «випадок-контроль», некротизуючий ентероколіт, немовля, яке народилося з дуже низькою масою тіла.

Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis case-control retrospective study

Raba AA et al. *Eur J Pediatr*. 2019 Apr 4. doi: 10.1007/s00431-019-03373-0. [Epub ahead of print]

Background. Previous studies have identified numerous risk factors associated with necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight (VLBW; birth weight less than 1500 g) infants. One of the potential pathophysiological contributors could be antibiotic therapy. Our aim was to explore the association between antibiotic exposure and NEC in VLBW infants. We designed a retrospective 1:2 case-control cohort study in a level III neonatal intensive care unit. Our study group composed of VLBW infants born between January 2012 and December 2014 with a diagnosis of NEC stage IIA or greater (Bell's modified criteria). Our intent was to match every case in the study group to two controls. Our primary outcome was an association between antibiotic exposure and NEC. Twenty-two cases of NEC were matched to 32 controls. The infants who developed NEC were exposed to a statistically significantly more frequent number of antibiotic courses and to more days on any antibiotic prior to the development of NEC. There were significant differences between cases and controls with respect to the duration of exposure to gentamicin and meropenem specifically.

Conclusion. The data from our study demonstrate that prolonged exposure to antibiotic therapy is associated with an increased risk of NEC among VLBW infants. Furthermore, gentamicin and meropenem, but not other antibiotics, had a significant association with the incidence of NEC.

What is known:

- Early antibiotic exposure is a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight infants
- Prolonged initial empirical antibiotic course for ≥ 5 days, despite sterile blood culture, is associated with an increased risk of developing NEC.

What is new:

- The cumulative total number of days of antibiotic exposure is associated with an increased risk of developing NEC
- Gentamicin and meropenem, but not other antibiotics, had a significant association with the incidence of NEC in our study.

Keywords: Antibiotics; Case-control study; Necrotizing enterocolitis; Very-low-birth-weight infant.