



Efficacia di regimi terapeutici contenenti fosfomicina per il trattamento di infezioni severe causate da *K. pneumoniae* e *A. baumannii* carbapenem resistenti in pazienti critici

Curtolo A¹, Falletta A¹, Sacco F², Raponi G², Pugliese F³, Bufi M³, Venditti M¹, Mastroianni CM¹, Oliva A¹

¹Dipartimento di Salute Pubblica e Malattie Infettive, Università "Sapienza" di Roma, 00185 Roma, ²Dipartimento di Medicina Molecolare, Università "Sapienza" di Roma, 00161 Roma, ³Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Università "Sapienza" di Roma, 00185 Roma

Introduzione

Le infezioni da *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB) e *Klebsiella pneumoniae* KPC produttrice (KPC-kp) in Unità di Terapia Intensiva (UTI) rimangono associate ad elevata mortalità nonostante la recente introduzione di nuove molecole antibiotiche, il cui utilizzo in combinazione rispetto alla monoterapia è dibattuto.

In questo ambito, la fosfomicina (FOS) sta guadagnando sempre più importanza come terapia di combinazione [1-4]. Il sinergismo con i b-lattamici dimostrato *in vitro*, l'elevato volume di distribuzione anche in pazienti critici e la buona tollerabilità, ne fanno un'ottima *partner drug* [5].

Materiali e metodi

Studio osservazionale retrospettivo monocentrico su 78 pazienti con primo episodio di infezione da KPC-Kp o CRAB trattata con antibiotico terapia di combinazione contenente o meno FOS per almeno 48 ore, di età >18 anni, SARS-CoV2 negativi, ricoverati in UTI da agosto 2019 a luglio 2023. I dati sono stati analizzati con Prism-Graphpad 10 calcolando mediana, range interquartile (IQR), frequenze e percentuali. L'analisi univariata è stata utilizzata per confrontare regimi terapeutici con o senza fosfomicina (FOS vs NO-FOS). Il test di Mann-Whitney è stato condotto per variabili continue, il chi-quadro per le categoriali. L'analisi multivariata è stata condotta con STATA 17.0 calcolando hazard ratio (HR), intervallo di confidenza 95% e *Inverse probability of treatment weighting* (IPTW). La $p < 0.05$ è stata considerata significativa.

Risultati

Dei 78 pazienti analizzati, 26 (33.3%) erano uomini, le mediane di età e Charlson Comorbidity Index (CCI) erano rispettivamente 67 anni (IQR 22) e 4 (IQR 3). Lo shock settico era presente in 18 pazienti (23.1%). Le infezioni da CRAB e KPC-Kp erano 37 (47.4%) e 41 (52.6%) rispettivamente. Confrontando trattamenti FOS vs NO-FOS (Figure 1,2), si notava una differenza statisticamente significativa in termini di guarigione clinica (89.2% vs 65.9%, $p=0.017$), miglioramento entro 72 ore (78.4% vs 52.2%, $p=0.018$), eradicazione microbiologica (87.5% vs 62.2%, $p=0.027$), mortalità a 7 (0% vs 14.6%, $p=0.027$), 14 (2.7% vs 22%, $p=0.016$) e 30 giorni (13.5% vs 34.2%, $p=0.039$). La Figura 3 mostra la curva di sopravvivenza a 30 giorni ($p \log\text{-rank}=0.02$). All'analisi multivariata NON aver ricevuto FOS e un CCI ≥ 3 sono risultati associati a mortalità a 30 giorni (gruppo FOS HR 0.3, IC95% 0.1-0.9, $p=0.03$ e CCI ≥ 3 HR 3, IC95% 1.1-8.5), analisi confermata anche dopo IPTW (FOS: HR 0.3, IC95% 0.2-0.7, $p=0.003$) corretta per comorbidità del paziente all'ingresso in UTI (SAPSII), sede d'infezione (VAP vs altro), gravità dell'infezione (shock settico), tipo di patogeno (KPC-kp vs CRAB).

Conclusioni

Regimi terapeutici contenenti FOS presentano un maggiore tasso di guarigione clinica, eradicazione microbiologica e ridotta mortalità rispetto a regimi che non contengono FOS nel trattamento di infezioni da KPC-Kp e CRAB in pazienti critici SARS-CoV2 negativi.

Figura 1

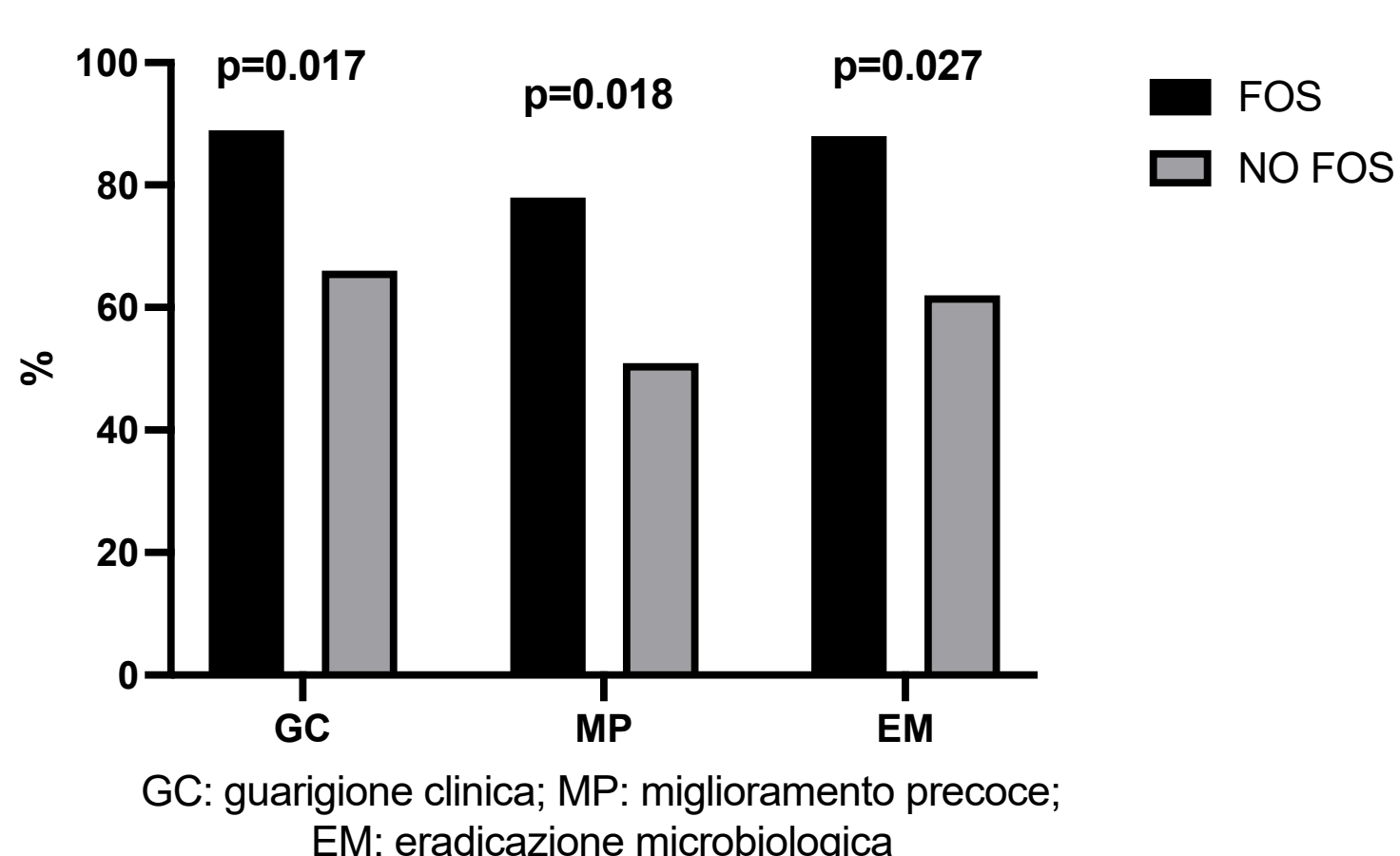


Figura 2

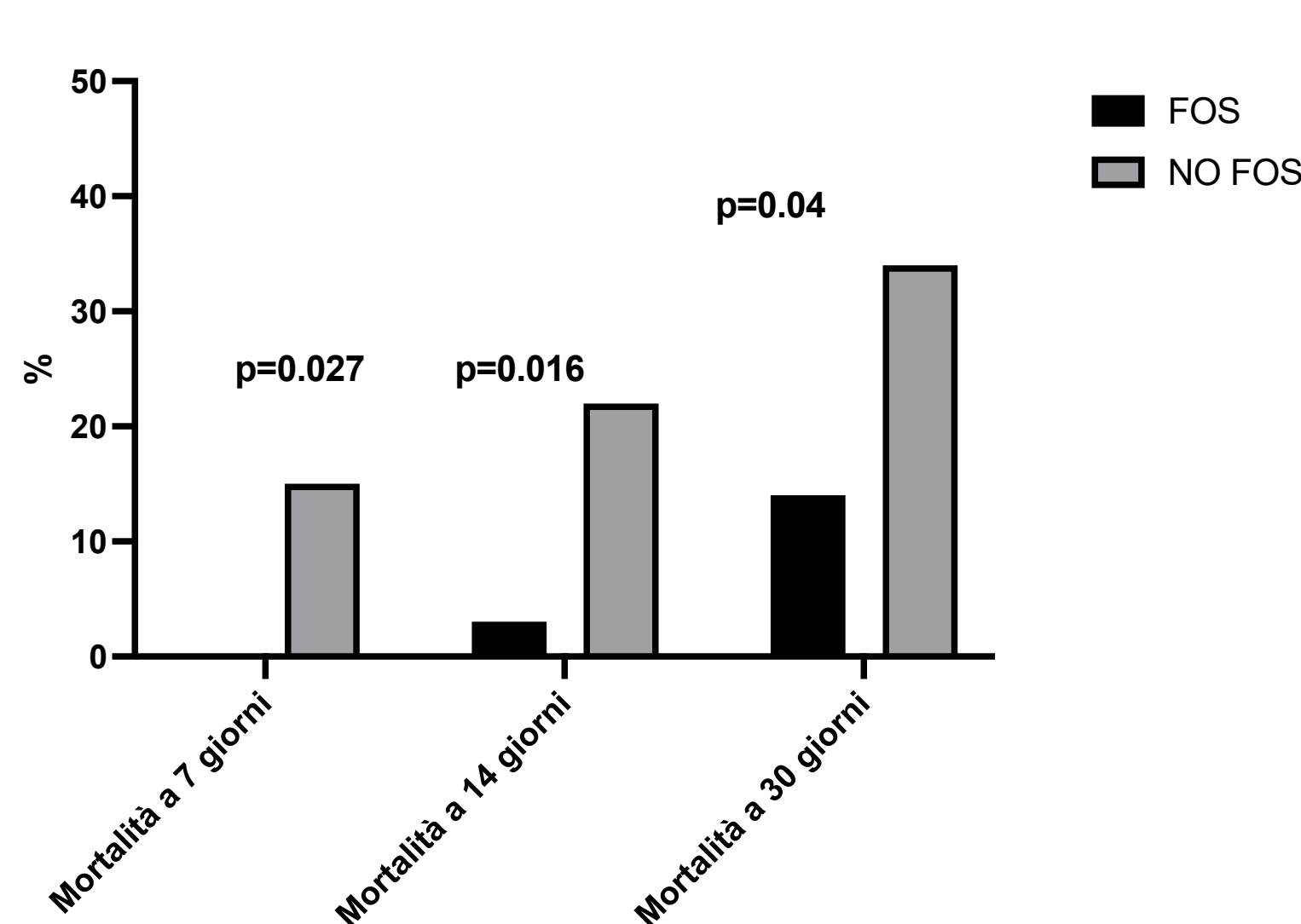
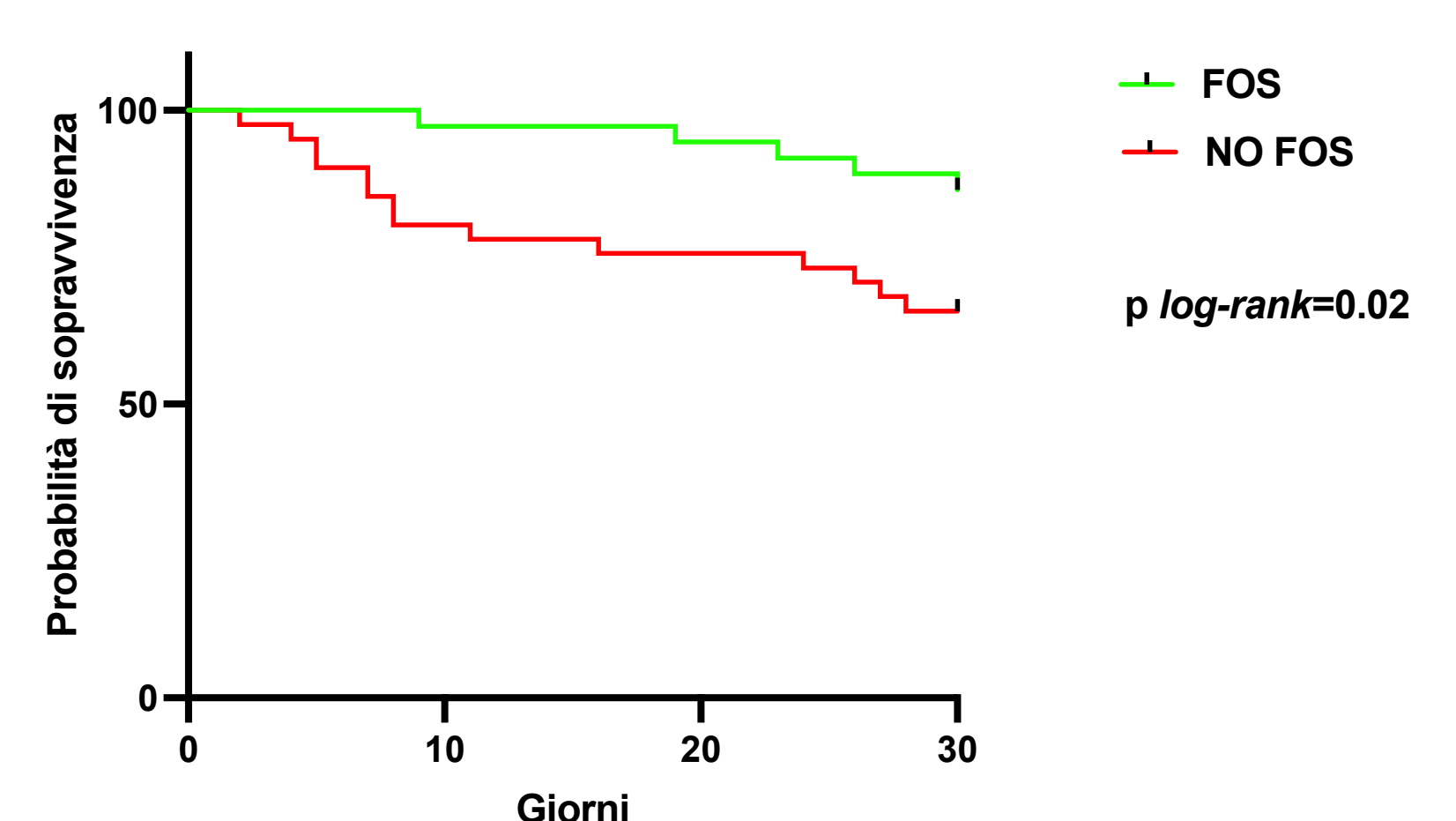


Figura 3: Kaplan Meier FOS vs NO FOS



Bibliografia

- Volpicelli L, Venditti M, Ceccarelli G, Oliva A. Place in Therapy of the Newly Available Armamentarium for Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Pathogens: Proposal of a Prescription Algorithm. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Nov 30;10(12):1475. doi: 10.3390/antibiotics10121475. PMID: 34943687; PMCID: PMC8698671.
- Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della Sala L, Vecchione A, Barnini S, Farcomeni A, Menichetti F. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 May 17;66(5):e0214221. doi: 10.1128/aac.02142-21. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35311522; PMCID: PMC9112922.
- Russo A, Bassetti M, Bellelli V, Bianchi L, Marincola Cattaneo F, Mazzocchetti S, Paciacconi E, Cottini F, Schiattarella A, Tufaro G, Sabetta F, D'Avino A. Efficacy of a Fosfomicin-Containing Regimen for Treatment of Severe Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Prospective, Observational Study. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):187-200. doi: 10.1007/s40121-020-00357-8. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33068255; PMCID: PMC7568458.
- Oliva A, Volpicelli L, Di Bari S, Curtolo A, Borrazzo C, Cogliati Dezza F, Cona A, Agrenzano S, Mularoni A, Trancassini M, Mengoni F, Stefani S, Raponi G, Venditti M. Effect of ceftazidime/avibactam plus fosfomicin combination on 30 day mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicentre retrospective study. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 Dec 7;4(6):dlac121. doi: 10.1093/jacamr/dlac121. PMID: 36506890; PMCID: PMC9728520.
- Trinh TD, Smith JR, Rybak MJ. Parenteral Fosfomicin for the Treatment of Multidrug Resistant Bacterial Infections: The Rise of the Epoxide. *Pharmacotherapy*. 2019 Nov;39(11):1077-1094. doi: 10.1002/phar.2326. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31487056.