

# Caratteristiche cliniche, terapia antimicrobica ed outcome delle infezioni causate da Enterobacterales produttori di metallo-β-lattamasi: uno studio prospettico osservazionale da un'area endemica

Giusy Tiseo<sup>1</sup>, Valentina Galfo<sup>1</sup>, Aurelio Lepore<sup>1</sup>, Alessandro Leonildi<sup>2</sup>, Cesira Giordano<sup>2</sup>, Simona Barnini<sup>2</sup>, Francesco Menichetti<sup>1</sup>, Marco Falcone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy; <sup>2</sup>Microbiology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italy.

## INTRODUZIONE

Le infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) produttori di metallo-β-lattamasi (MBL) sono associate ad alti tassi di mortalità. La combinazione ceftazidime/avibactam più aztreonam è stata associata a un ridotto rischio di mortalità rispetto ai regimi contenenti colistina. Cefiderocol è stato recentemente introdotto nell'armamentario contro gli isolati di MBL, ma emergono dati preoccupanti in merito ai tassi di resistenza in vitro.

## OBIETTIVI DELLO STUDIO

**Obiettivo primario:** descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti con infezioni da MBL-CRE in un'ampia coorte contemporanea.

**Obiettivo secondario:** valutare l'impatto di diversi regimi antibiotici (ceftazidime/avibactam più aztreonam; regimi contenenti cefiderocol; regimi contenenti colistina; antibiotici attivi in vitro) sulla mortalità a 30 giorni.

## METODI

Studio osservazionale prospettico condotto presso l'AOUP che ha incluso pazienti con infezioni causate da MBL-CRE ricoverati da gennaio 2019 a ottobre 2022. Le infezioni sono state classificate secondo le definizioni CDC/NHSN. Sono stati raccolti dati sulle caratteristiche cliniche, sulle comorbidità e sui regimi antibiotici.



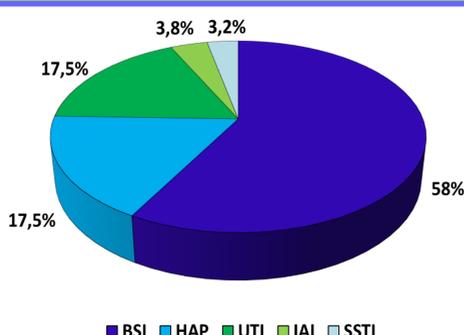
L'identificazione degli isolati batterici è stata eseguita mediante MALDI-ToF MS (MALDI Biotyper, Bruker Daltonics). La rilevazione molecolare dei geni MBL (BLAVIM, BLANDM) è stata eseguita utilizzando il sistema GeneXpert®.

È stata indagata la mortalità a 30 giorni; la significatività statistica è stata stabilita a  $P = 0,05$ . L'analisi è stata così effettuata:

- ❖ analisi univariata;
- ❖ analisi di regressione di Cox multivariata sull'intera popolazione, inserendo tutte le variabili con  $P$  univariata  $< 0,05$  e quelle di rilevanza clinica;
- ❖ sensitivity analysis per valutare l'impatto dei diversi regimi terapeutici sull'outcome dei pazienti;
- ❖ analisi di regressione di Cox su pazienti trattati, utilizzando come variabile di riferimento regimi contenenti colistina.
- ❖ propensity score per ceftazidime/avibactam più aztreonam.

## RISULTATI

Sono stati inclusi 343 pazienti con infezioni causate da CRE produttrice di MBL. Tra questi, 14/343 (4,1%) avevano infezioni da VIM e 329 (95,9%) da NDM.

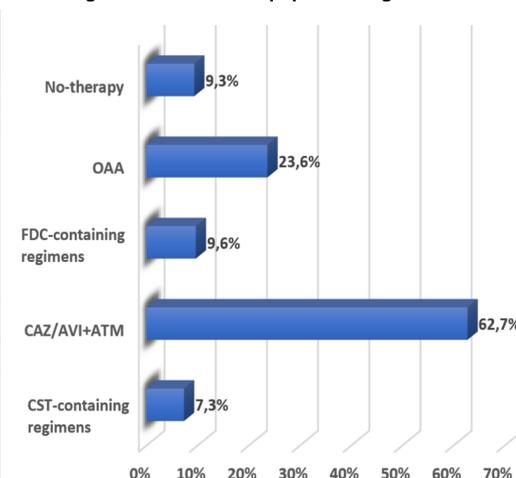


## RISULTATI

### Caratteristiche cliniche nei sopravvissuti e non sopravvissuti

	Sopravvissuti N=241 (%)	Non-sopravvissuti N= 102 (%)	p-value
Età, mediana Iqr	70 (58-78)	73 (66-80.75)	<b>0.005</b>
Sesso maschile	166 (68.9%)	71 (69.6%)	0.894
Comorbidità			
Diabete mellito	73 (30.3%)	40 (39.2%)	0.108
Malattie cardiovascolari	119 (49.4%)	70 (68.6%)	<b>0.001</b>
BPCO	43 (16.6%)	25 (24.5%)	0.157
Malattia renale cronica	40 (17%)	26 (25.5%)	0.056
Trapianto organo solido	11 (4.6%)	5 (4.9%)	0.892
Tumore solido	76 (31.5%)	37 (36.3%)	0.393
Charlson Comorbidity Index	3 (1-6)	5 (2-7)	<b>0.003</b>
Terapia intensiva	98 (40.7%)	46 (45.1%)	0.447
Tipo di infezione			0.103
BSI	135 (56%)	64 (62.7%)	
HAP	38 (15.8%)	22 (21.6%)	
UTI	48 (19.9%)	12 (11.8%)	
IAIs	12 (5%)	1 (1%)	
ABSSI	8 (3.3%)	3 (2.9%)	
Sorgente respiratoria	48 (19.9%)	31 (30.4%)	0.035
Source control	129/188 (68.6%)	37/65 (56.9%)	0.087
Shock settico	51 (21.2%)	46 (45.1%)	<b>&lt;0.001</b>

### Regimi antibiotici nella popolazione generale



ATM: aztreonam; FDC: cefiderocol; CAZ/AVI: ceftazidime/avibactam; CST: colistin; OAA: other active therapies

### MORTALITA' IN RELAZIONE ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Ceftazidime/avibactam + aztreonam	n = 48/215 (22.3%)
Regimi contenenti Cefiderocol	n = 11/33 (33.3%)
Regimi contenenti colistina	n = 13/25 (52%)
Altre terapie attive in vitro	n = 5/37 (13.5%)
No terapia attiva	n = 25/32 (78.1%)

Nell'analisi di regressione di Cox, l'età e lo shock settico sono stati associati indipendentemente alla mortalità a 30 giorni, mentre il source control e la terapia antibiotica attiva entro le prime 48 ore sono risultati fattori protettivi.

	aHR (95% CI)	p-value
Age	1.056 (1.026-1.086)	<0.001
Septic shock	3.091 (1.608-5.944)	<0.001
Source control	0.348 (0.192-0.631)	<0.001
Active antibiotic therapy within 48h	0.339 (0.174-0.662)	0.002

Nella sensitivity analysis la terapia antibiotica con ceftazidime/avibactam più aztreonam è stata associata in modo indipendente a un ridotto rischio di mortalità a 30 giorni (HR 0,34, IC 95% 0,13-0,85), rispetto ai regimi contenenti colistina.

	aHR (95% CI)	p-value
Età	1.07 (1.03-1.11)	<0.001
Shock settico	2.15 (1.11-4.17)	0.024
Source control	0.45 (0.22-0.89)	0.023
Regimi contenenti colistina	reference	-
Regimi contenenti cefiderocol	0.82 (0.28-2.34)	0.718
Ceftazidime/avibactam più aztreonam	0.34 (0.13-0.85)	0.021
Altri antibiotici attivi in vitro	0.18 (0.02-1.56)	0.120

Il PS ha confermato che la combinazione ceftazidime/avibactam più aztreonam è associato a un ridotto rischio di mortalità a 30 giorni nell'analisi multivariata (aHR 0,52, 95% 0,29-0,94,  $p=0,03$ ), nell'analisi IPTW (HR 0,56, IC 95% 0,32-0,96,  $p=0,04$ ) e dopo l'abbinamento 1:1 con pazienti che hanno ricevuto regimi contenenti colistina (aHR 0,22, IC 95% 0,06-0,89,  $p=0,03$ ).

## CONCLUSIONI

Le infezioni da MBL-CRE, in particolare HAP, sono associate a un alto tasso di mortalità a 30 giorni. Il source control e la terapia antibiotica attiva precoce sono associati a un miglioramento dell'outcome. La combinazione ceftazidime/avibactam più aztreonam è associata a una riduzione della mortalità a 30 giorni.