



## Fattori di rischio e outcome clinici associati alla batteriemia da *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina verso *Enterococcus faecium* sensibile alla vancomicina: uno studio retrospettivo di coorte di 5 anni

M. Del Monte<sup>1</sup>, S. Kaleci<sup>2</sup>, M. Remitti<sup>3</sup>, A. Dessilani<sup>1</sup>, A. Tili<sup>1</sup>, M. Sarti<sup>4</sup>, C. Venturelli<sup>4</sup>, E. Ricchizzi<sup>5</sup>, C. Mussini<sup>1</sup>, M. Meschiari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena and Reggio Emilia <sup>2</sup>Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa <sup>3</sup>Univeristà degli Studi di Modena e Reggio Emilia, <sup>4</sup>Laboratorio di Microbiologia Clinica, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, <sup>5</sup>Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia-Romagna Bologna

### Introduzione

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare i fattori di rischio associati alla batteriemia (BSI) da *Enterococcus faecium* sensibile alla vancomicina (VSEfm) verso la BSI da *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (VREfm).

### Metodi

Studio retrospettivo di coorte monocentrico condotto presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena che ha incluso tutti i pazienti adulti con batteriemia VSEfm e VREfm ricoverati da gennaio 2018 a dicembre 2022. L'outcome primario era la mortalità a 14 e 30 giorni dalla BSI. Outcome secondari: batteriemia persistente, cura microbiologica, recidiva entro 60 giorni, durata totale della degenza ospedaliera (LOS), durata totale della degenza in terapia intensiva, associazione con colite da *Clostridioides difficile* (CDI).

### Risultati

Sono stati inclusi 212 pazienti: 49 VREfm BSI e 163 VSEfm BSI. I pazienti con VREfm BSI erano affetti con maggiore frequenza da insufficienza renale, epatopatia cronica e BPCO, avevano ricevuto un'esposizione maggiore alla terapia antibiotica e un maggiore SOFA score all'esordio. La colonizzazione da VRE era 2 volte più frequente nei pazienti con VREfm BSI, con tempo di

colonizzazione e infezione significativamente inferiore; tuttavia, anche il 20% dei pazienti colonizzati da VRE sviluppavano una VSEfm BSI. Il tasso di mortalità a 14 giorni era più alto nei pazienti con VREfm BSI, senza nessuna differenza significativa nella mortalità a 30 giorni e nella mortalità complessiva. I pazienti con BSI VREfm ricevevano più spesso una terapia antibiotica inappropriata e in tempi più lunghi. I pazienti con VREfm BSI ottenevano una cura microbiologica inferiore con più frequenti recidive di BSI entro 60 giorni (vedi tabella 1).

### Conclusioni

Il nostro studio evidenzia una disparità nei tassi di mortalità, dimostrando che i pazienti con VREfm BSI hanno una mortalità più elevata a 14 giorni rispetto alla VSEfm BSI, senza tuttavia nessuna differenza significativa a 30 giorni e complessiva. I fattori che contribuiscono alla mortalità precoce più elevata vanno ricercati nei ritardi nella somministrazione di una terapia appropriata e nelle condizioni cliniche peggiori all'esordio. I pazienti epatopatici e nefropatici terminali sono maggiormente a rischio di sviluppare una VREfm BSI, pertanto le strategie di screening volte ad identificare precocemente i pazienti colonizzati andrebbero implementate in queste categorie.

Tabella 1: riassunto delle principali caratteristiche dei pazienti, outcome primari e secondari

	Totale (n = 212)		VREfm BSI (n = 49)		VSEfm BSI (n = 163)		p-value
	n	%	n	%	n	%	
<b>Variabili riguardanti la comorbidità</b>							
Charlson Comorbidity Index, mediana (IQR)	6 (4-9)		6 (5-8)		6 (4-9)		0.887
Insufficienza renale cronica	42	19,8	15	30,6	27	16,6	<b>0.035</b>
Insufficienza epatica cronica	47	22,2	20	40,8	27	16,6	<b>&lt;0.001</b>
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	28	13,2	14	28,6	14	8,6	<b>&lt;0.001</b>
<b>Reperto</b>							
Medicina Interna	37	17,5	11	22,4	26	16,0	<b>0.040</b>
<b>Colonizzazione da VRE</b>							
Colonizzazione da VRE precedente all'ospedalizzazione	38	17,9	13	26,5	25	15,3	0.078
Colonizzazione da VRE al momento del ricovero	33	15,6	14	28,6	19	11,7	<b>0.002</b>
Acquisizione della colonizzazione da VRE durante la degenza	50	23,6	20	40,8	30	18,4	<b>&lt;0.001</b>
Giorni tra la colonizzazione da VRE e la batteriemia, mediana (IQR)	27.1 (10.1-180.8)		15.7 (2.6-38.6)		57.4 (13.6-343.6)		<b>0.011</b>
<b>Esposizione antibiotica precedente alla batteriemia</b>							
Uso di antibiotici prima della batteriemia	145	68,4	39	79,6	106	65,0	<b>0.010</b>
<b>Gravità clinica al secondo giorno dall'inizio della batteriemia</b>							
SOFA score, mediana (IQR)	4 (2-8)		6 (3-10)		4 (2-8)		<b>0.004</b>
<b>Appropriatezza della terapia empirica</b>							
Terapia antibiotica empirica appropriata	95	44,8	11	22,4	84	51,5	<b>&lt;0.001</b>
Tempistica media nella somministrazione di terapia antibiotica appropriata	23.4		38.3		17.8		<b>&lt;0.001</b>
Somministrazione di terapia antibiotica appropriata entro le 24h	122	57,5	21	42,9	101	62,0	<b>&lt;0.001</b>
Terapia empirica di combinazione	82	38,7	18	36,7	64	39,3	0.991
<b>Outcomes primari</b>							
Mortalità complessiva	118	55,7	27	55,1	91	55,8	0.724
Mortalità a 14 giorni dalla batteriemia	50	23,6	16	32,7	34	20,9	<b>0.043</b>
Mortalità a 30 giorni dalla batteriemia	79	37,3	20	40,8	59	36,2	0.370
<b>Outcomes secondari</b>							
Cura microbiologica EOT	162	76,4	34	69,4	128	78,5	0.054
Batteriemia persistente	69	32,5	21	42,9	48	29,4	0.166
Recidiva entro i 60 giorni dalla batteriemia	26	12,3	10	20,4	16	9,8	<b>0.047</b>
Durata dell'ospedalizzazione, mediana (IQR)	32 (16-54)		35 (17-55)		29 (16-54)		0.323
Durata dell'ospedalizzazione dopo la batteriemia, mediana (IQR)	15 (8-27)		14.5 (6-26.5)		15 (8.5-27.5)		0.431

### Referenze bibliografiche:

- C. Prematunge et al., "VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis," *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 37, no. 1, pp. 26–35, 2016, doi: 10.1017/ICE.2015.228.
- T. Peel, A. C. Cheng, T. Spelman, M. Huysmans, and D. Spelman, "Differing risk factors for vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococcal bacteraemia," *Clin Microbiol Infect*, vol. 18, no. 4, pp. 388–394, 2012, doi: 10.1111/J.1469-0691.2011.03591.X.
- E. O. Billington et al., "Incidence, Risk Factors, and Outcomes for *Enterococcus* spp. Blood Stream Infections: A Population-Based Study," *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 26, pp. 76–82, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.IJID.2014.02.012.