



## 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>Reparto</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.