

Screening microbiologico esteso nel paziente ematologico con neutropenia febbrile: risultati preliminari di uno studio monocentrico

A. Bertoldi¹, C. M. Crovara Pesce¹, G. Nigrisoli², I. Bianchini¹, E. Vignudelli¹, A. Barbiero¹, M. Bartoletti², L. Bussini², S. Ambretti¹

¹UOC Microbiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università di Bologna, Bologna

²UO Malattie Infettive, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università di Bologna, Bologna

INTRODUZIONE

Le infezioni sono la principale causa di mortalità nei pazienti ematologici con neutropenia febbrile (NF)¹. La NF si verifica in più dell'80% dei pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia acuta². Nonostante in questi casi sia raccomandata la terapia antibiotica empirica ad ampio spettro, questa da una parte non sempre risulta attiva nei confronti del patogeno responsabile dell'infezione, dall'altra, soprattutto se prolungata, può essere associata ad eventi avversi, come la selezione di organismi multiresistenti ai farmaci (MDRO)³. Lo scopo di questo studio preliminare monocentrico quasi-sperimentale pre/post è stato quello di verificare se la colonizzazione da MDRO, valutata con uno screening microbiologico esteso, sia in grado di prevedere l'agente patogeno causale delle infezioni in corso di NF, favorendo l'impostazione di una terapia empirica appropriata.

MATERIALI E METODI

Questo studio è stato condotto presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Policlinico di Sant'Orsola. Durante la fase-pre (Ottobre 2019-Gennaio 2022), sono stati arruolati 487 pazienti e sottoposti unicamente a screening per la ricerca di enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) ed *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB) mediante tampone rettale. La fase post (Febbraio-Dicembre 2022) ha previsto il monitoraggio al momento del ricovero di 282 pazienti mediante screening microbiologico esteso con tampone ascellare, inguinale, nasale, faringeo e rettale e raccolta di un campione di urine. Dopo 14 giorni e ad ogni eventuale successivo ricovero, i pazienti arruolati sono stati sottoposti nuovamente a screening microbiologico. I campioni raccolti sono stati analizzati nel laboratorio di batteriologia, UO Microbiologia utilizzando terreni cromogeni selettivi per la ricerca di CPE/CRAB, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), enterobatteri produttori di ESBL ed enterococchi vancomicina-resistenti (VRE). L'identificazione batterica di specie è avvenuta mediante spettrometria di massa MALDI-TOF (Bruker Daltonik, Brema, Germania). I test di sensibilità ai farmaci antimicrobici degli isolati batterici sono stati eseguiti con il sistema automatizzato MicroScan Walkaway-96 (Beckman Coulter, Brea, California, USA). In caso di resistenza ai carbapenemi, gli isolati sospetti sono stati analizzati per verificare la produzione di carbapenemasi (VIM, KPC, NDM, OXA-48, IMP) mediante saggio immunocromatografico (NG-Test/Carba5, NG-Biotech) o saggio di biologia molecolare (Xpert CarbaR, Cepheid).

RISULTATI

È stato eseguito uno screening microbiologico esteso su 282 pazienti precedentemente arruolati (uomini 59,2%, donne 40,8%) dal quale è emerso che 204 pazienti sono risultati positivi per almeno un microrganismo (70,2%). In particolare, su 527 campioni dei 6224 analizzati sono risultati positivi per la presenza di microrganismi patogeni (8,5%). I microrganismi più frequentemente isolati sono risultati essere *E. coli* (40,8%), seguito da *K. pneumoniae* (25,8%) ed *E. faecium* (16,1%) (tab.1).

	Numero pazienti (%)	Età media (± S D)
Uomini	165 (59,2%)	58,4 ± 14,2
Donne	115 (40,8%)	56,8 ± 15,1
	N° campioni N=527 (%)	
<i>E. coli</i>	215 (40,8%)	
<i>K. pneumoniae</i>	136 (25,8%)	
<i>E. faecium</i>	85 (16,1%)	

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti arruolati e principali patogeni isolati.

Durante la fase post di screening, è emerso che:

- il 16% dei pazienti è risultato positivo al tampone inguinale e il 4% al tampone ascellare. I patogeni maggiormente riscontrati sono stati rispettivamente *E. coli* (36/62, 58%) e *K. pneumoniae* (3/12, 25%);
- il 26% dei pazienti è risultato positivo al tampone nasale e faringeo, evidenziando una prevalenza rispettivamente di *S. aureus* (14/28, 50%) ed *K. pneumoniae* (24/89, 30%);
- il 20% dei pazienti ha riportato un'urinocoltura positiva; di queste, il 46% (35/76) è risultato positivo per *E. coli* mentre il 17% (13/76) per *K. pneumoniae*;
- il 32% dei pazienti è risultato positivo al tampone rettale per Enterobatteri ESBL-positivi, mentre il 17% per VRE. Nel 53,4% (79/146) dei campioni positivi per ESBL è stato isolato *E. coli*. *E. faecium* è risultato essere il principale colonizzatore VRE, isolato nell'80% (72/90) dei campioni positivi;
- il 6% dei pazienti è risultato positivo al tampone rettale per CPE; nel 75% (18/24) dei campioni positivi è stato identificato *E. coli* OXA-48 like (fig.1).

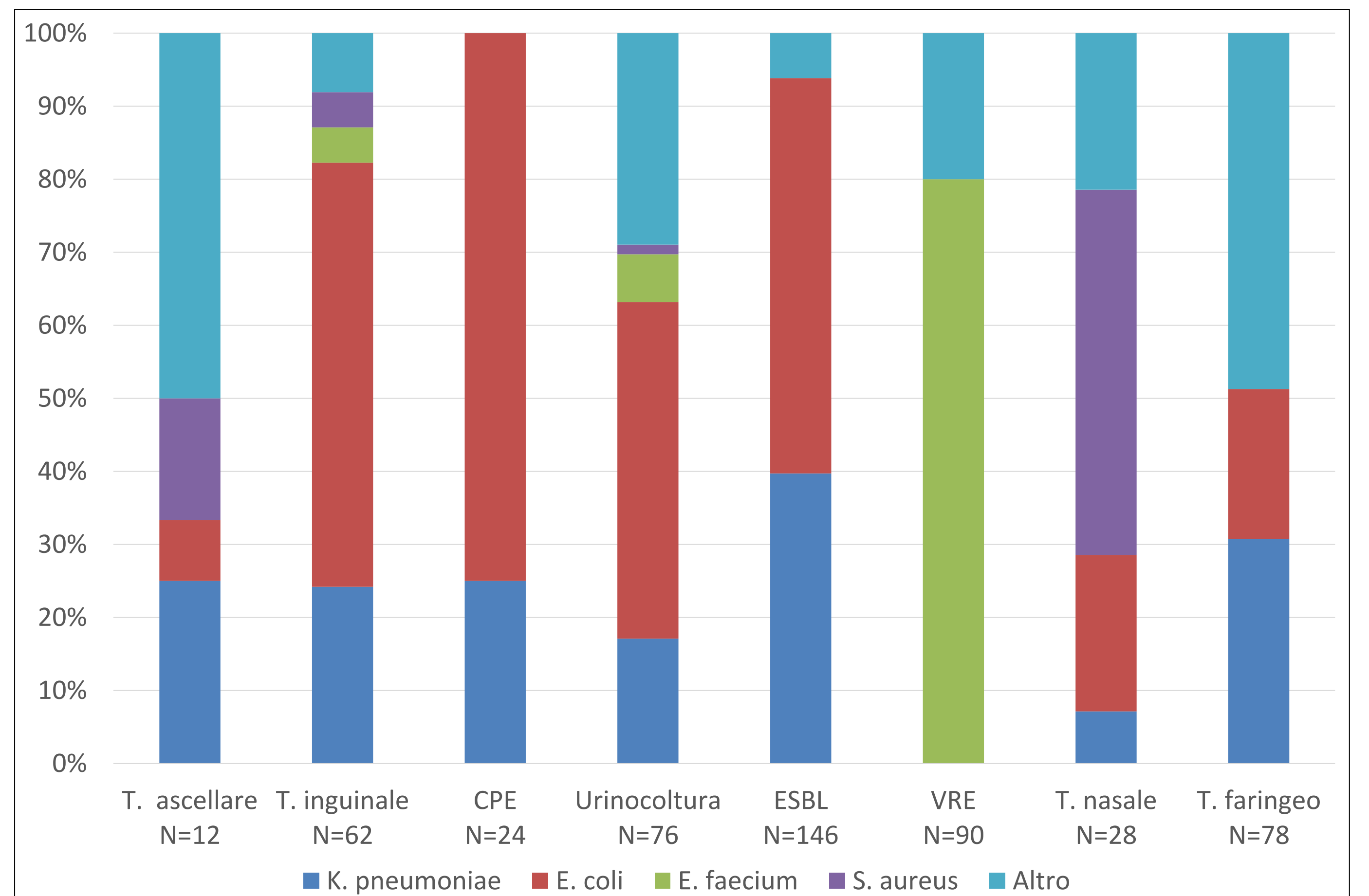


Figura 1. Microrganismi patogeni più frequentemente isolati durante lo screening microbiologico esteso.

Infine, durante il follow-up, il 27% dei pazienti ha riportato un'emocoltura positiva. Tra le 73 emocolture risultate positive su un totale di 342 eseguite, i principali microrganismi riscontrati sono stati *E. coli* (13,7%) e *K. pneumoniae* (11,0%), come riportato in tabella 2. Nel 25% dei casi è stata osservata concordanza tra l'agente colonizzante precedentemente isolato mediante lo screening e l'agente patogeno responsabile della batteriemia. Il tasso di trattamenti empirici adeguati guidati dallo screening è risultato più elevato nel periodo post rispetto a quello pre.

Microrganismo isolato	Numero di pazienti positivi allo screening	Numero di batteriemie N=73 (%)
<i>E. coli</i>	53	10 (13,7%)
<i>K. pneumoniae</i>	86	8 (11,0%)
MRSA	17	0 (0%)
VRE	59	2 (3%)

Tabella 2. Correlazione tra positività screening per diversi organismi e positività emocoltura.

CONCLUSIONI

Questa analisi preliminare mostra come uno screening esteso per MDRO sia in grado in una quota non irrilevante di casi (25%) di prevedere l'agente patogeno responsabile della batteriemia, favorendo una terapia antibiotica empirica più appropriata. È emerso inoltre come, nonostante in fase di screening i pazienti siano risultati spesso positivi per VRE (e più limitatamente anche per MRSA), questi patogeni MDR gram-positivi raramente siano successivamente stati isolati a livello ematico, a differenza degli Enterobatteri, in particolare *E. coli* e *K. pneumoniae*, per i quali si è osservata una correlazione più frequente con la batteriemia. Ulteriori studi saranno necessari per la valutazione dell'impatto complessivo in termini di outcome clinico (mortalità) e di corretto utilizzo complessivo della terapia antibiotica.

BIBLIOGRAFIA

- Zimmer, A. J.; Freifeld, A. G. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2019, 15 (1), 19-24.
- Nesher, L.; Rolston, K. V. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014, 42 (1), 5-13.
- Stern, A.; Carrara, E.; Bitterman, R.; Yahav, D.; Leibovici, L.; Paul, M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, 1, CD012184.