

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



Tesi di Laurea

“Fattori di rischio ed evoluzione clinica delle batteriemie da *Pseudomonas aeruginosa* nei reparti di medicina interna: uno strumento di previsione della mortalità.”

Relatore:

Prof. Matteo Bassetti

Correlatore:

Prof. Antonio Vena

Candidato:

Lucrezia Casini

Anno accademico 2023-2024

Ad Agata e Agnese

Sommario

1. Introduzione	1
1.1 Microbiologia.....	1
1.2 Epidemiologia.....	1
1.3 Resistenza agli antimicrobici.....	4
1.4 Patogenesi.....	6
1.5 Principali manifestazioni cliniche.....	8
1.5.1 Polmonite.....	8
1.5.3 Batteriemia.....	18
1.5.4 Endocardite.....	24
1.5.4 Cute E Tessuti Molli.....	26
1.5.5 Infezione Da Ustione.....	28
2. Obiettivo dello studio	33
3. Materiali e metodi	34
3.1 Caratteristiche dello studio e raccolta dati.....	34
3.2 Criteri di inclusione ed esclusione.....	35
3.3 Raccolta di dati epidemiologici.....	35
3.5 Endpoint.....	36
3.6 Altre definizioni.....	36
3.7 Etica.....	37
3.8 Analisi statistica.....	37
4. Risultati	39
4.1 Pazienti.....	39
4.2 Fonte di infezione e microbiologia.....	39
4.3 Trattamento antibiotico e controllo delle fonti.....	39
4.4 Fattori di rischio di mortalità.....	40
5. Discussione	47
5.2 Mortalità.....	47
5.3 Fattori di rischio per la mortalità.....	48
6. Conclusione	51
7. Bibliografia	52

1. Introduzione

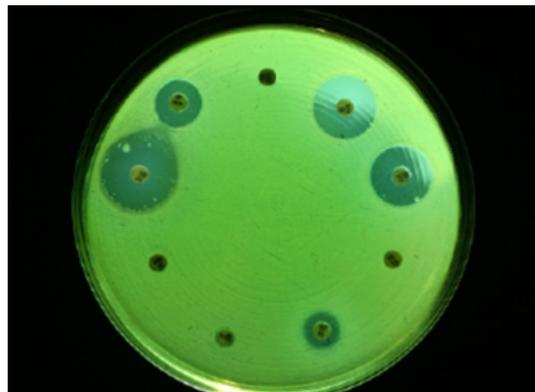
1.1 Microbiologia

P. aeruginosa è stato identificato per la prima volta da un campione di pus nel 1882. È un bastoncello aerobio gram-negativo non fermentante, ubiquitario nell'ambiente e può crescere su vari terreni. Per l'identificazione in coltura si ricercano le seguenti caratteristiche:

- Odore dolce, simile all'uva.
- Produzione di pigmento verde (Figura 1).
- Test ossidasi positivo.

A volte, l'identificazione da parte del personale di laboratorio può essere ritardata dal fatto che alcuni isolati manchino di pigmenti o producano caratteristiche insolite come un odore di "patata marcia" [1], [2].

Figura 1



1.2 Epidemiologia.

P. aeruginosa è spesso un patogeno opportunistico che causa infezioni in pazienti con alterazioni nei meccanismi di difesa. Storicamente le infezioni più comuni date da *P. aeruginosa* sono quelle che interessano ferite da ustione, batteriemie in pazienti neutropenici e polmoniti in pazienti con Fibrosi Cistica. Tuttavia, queste associazioni hanno subito considerevoli cambiamenti, con una modificazione dello spettro degli ospiti che sono comunemente infettati da *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa è una causa comune di infezioni correlate all'assistenza sanitaria nella popolazione generale; secondo i dati riportati dalla NHSN negli Stati Uniti dal 2015 al 2017, *P. aeruginosa* è stato uno dei tre patogeni più frequentemente isolati nelle infezioni

del tratto urinario associate a catetere e nella polmonite associata al ventilatore (VAP). È anche un patogeno comune a livello globale; è stato la terza causa più comune di infezioni del torrente circolatorio secondo un programma di sorveglianza antimicrobica SENTRY che ha raccolto dati da siti in 45 paesi nel mondo[3]. I modelli di resistenza antimicrobica presentano variazioni geografiche.

- **Pazienti con neutropenia** - Dall'inizio degli anni '80, il ruolo di *P. aeruginosa* nelle infezioni dei pazienti neutropenici febbrili è diminuito in Europa occidentale e in America del Nord. Questo organismo costituiva dal 30% al 50% delle batteremie gram-negative in questi pazienti, ma ad oggi è diventato un patogeno molto meno comune in questo contesto. Ad esempio, in uno studio retrospettivo condotto in un unico centro in Cina, *P. aeruginosa* rappresentava solo il 3,5 % di tutti gli isolati batterici gram-negativi da pazienti neutropenici con batteriemia [4]. Tuttavia, *P. aeruginosa* rimane una delle cause più comuni di batteriemia gram-negativa tra i pazienti neutropenici con neoplasia in determinate località, come Giappone e Spagna [5], [6], e una proporzione crescente di isolati da tali pazienti è costituita da ceppi resistenti ai carbapenemi [7], [8].
- **Pazienti con lesioni da ustione** - Allo stesso modo, *P. aeruginosa* era precedentemente la causa più importante di sepsi da ferite da ustione e di decessi infettivi seguenti ustioni, ma si è verificata una riduzione delle infezioni da questo organismo dagli anni '80. Tuttavia, *P. aeruginosa* continua a essere una causa importante di batteriemia e di batteriemia ricorrente nelle vittime di ustioni legate al combattimento [9]. I motivi di queste tendenze non sono del tutto chiari, anche se potrebbe aver svolto un ruolo l'uso di regimi antibiotici empirici con attività antipseudomonas. Inoltre, è probabile che la ricorrenza di infezioni da *P. aeruginosa* in gruppi specifici di pazienti, come coloro con neutropenia e ustioni, sia altamente complessa e legata a fattori di acquisizione e di ospite che sono ancora poco chiari.

Infezioni correlate all'assistenza sanitaria - *P. aeruginosa* è tra le cause più comuni di VAP e presenta la più alta mortalità tra le infezioni acquisite in ospedale [10]. Ad esempio, in uno studio multicentrico condotto nelle unità di terapia intensiva (UTI) di ospedali in oltre 56 paesi, *P. aeruginosa* è stato il patogeno respiratorio gram-negativo più comunemente isolato (25 % di 7171 isolati) [11]. La frequenza e la morbilità della polmonite associata all'assistenza sanitaria da *P. aeruginosa* rimangono invariate

nonostante il fatto che le politiche di controllo delle infezioni abbiano cercato di migliorare la gestione questa grave complicanza della terapia medica.

Pseudomonas è anche una causa frequente di batteriemia associata all'assistenza sanitaria [12], [13], [14] e infezioni delle ferite e del tratto urinario, con occasionali coinvolgimenti di altri siti dopo interventi chirurgici (ad esempio meningite da gram-negativo) [15].

Gli studi sull'epidemiologia molecolare di *P. aeruginosa* isolata dai pazienti in UTI hanno mostrato che la maggior parte delle infezioni è endemica con un'elevata diversità clonale che coinvolge isolati antibiotico-resistenti e isolati relativamente suscettibili [16]. Tuttavia, "cloni epidemici ad alto rischio" si diffondono anche tra i pazienti ospedalizzati. Focolai di *P. aeruginosa* si sono diffusi a causa di strumenti o prodotti medici difettosi o non puliti, serbatoi ambientali (ad esempio, rubinetti di lavandini colonizzati) e cross-contaminazione all'interno dell'ospedale [17],[18],[19],[20]. Uno dei più grandi focolai ha coinvolto 231 pazienti in 24 ospedali in Norvegia; le principali manifestazioni cliniche erano polmonite e sepsi [17]. La causa dell'epidemia è stata la contaminazione di tamponi orali. Il tasso di mortalità intraospedaliero è stato del 31 %, verificandosi solo nei pazienti con malattie preesistenti gravi. La contaminazione di apparecchiature mediche può anche determinare pseudofocolai, come evidenziato da un rapporto di isolamento di *P. aeruginosa* estremamente resistente agli antibiotici dall'urina di pazienti ricoverati e ambulatoriali a causa della contaminazione di un analizzatore automatizzato delle urine [21]. Questi rapporti evidenziano l'importanza della pulizia ambientale nel controllo delle infezioni.

Infezioni secondarie nei pazienti con COVID-19 - *P. aeruginosa* è una causa comune di infezioni batteriche secondarie in individui ricoverati con COVID-19 [22] , [23], [24], [25], [26]. In una revisione sistematica di 30 studi che includeva 3834 pazienti, il 7 % dei pazienti COVID-19 ricoverati aveva un'infezione batterica, e *P. aeruginosa* era il secondo agente più comune, identificato nel 12 % delle infezioni secondarie [22]. Tra i pazienti gravemente malati con COVID-19, *P. aeruginosa* è una causa importante di VAP, come lo è nella popolazione generale delle UTI. In uno studio su 50 pazienti con COVID-19 che necessitavano di ECMO, l'86% ha sviluppato VAP, il 37 % delle quali causate da *P. aeruginosa*; *P. aeruginosa* è stata la causa predominante di VAP ricorrente in questa serie [25]. Sono state segnalate anche infezioni del flusso sanguigno da *P. aeruginosa* in pazienti gravemente malati con COVID-19 [26].

Infezioni acquisite in comunità - Si è osservato un aumento degli isolamenti di *P. aeruginosa* in pazienti con infezioni acquisite in comunità, compresa la follicolite (da vasche da bagno, piscine o spugne contaminate) [27], [28], [29], polmonite [30], osteomielite [31], endocardite in consumatori di droghe per via endovenosa [32], [33], otite esterna dopo aver nuotato in laghi d'acqua dolce [34], peritonite o infezione del sito d'uscita in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua [35], [36], [37], e batteriemia e polmonite acquisite dalla comunità in pazienti con AIDS [38], [39].

1.3 Resistenza agli antimicrobici.

Il fatto che *P. aeruginosa* sia intrinsecamente resistente a diversi antibiotici e possa acquisire resistenza durante la terapia contribuisce alla virulenza batterica dello stesso. Il National Healthcare Safety Network (NHSN) ha esaminato i tassi di resistenza agli antibiotici degli isolati di *P. aeruginosa* in base al tipo di infezione dal 2011 al 2014 [40].

Meccanismi di resistenza - Sono stati descritti vari meccanismi di resistenza agli antibiotici in *P. aeruginosa*. Questi includono:

- β -lattamasi AmpC [41], [42]
- β -lattamasi a spettro esteso [43], [44]
- Riduzione della proteina di membrana esterna OprD, una porina specifica per i carbapenemi [45], [46]
- Pompe di efflusso multidrug [47], [48], [49] [50], [51]
- Capacità dell'organismo di formare un biofilm [52], [53]
- Possibile trasferimento di un gene di metilasi 16S rRNA da Actinomiceti [54]

La resistenza acquisita, in particolare, può derivare da mutazioni o acquisizione di determinanti di resistenza esogeni e può essere mediata da vari meccanismi, tra cui enzimi degradanti, permeabilità ridotta ed efflusso attivo [43], [55].

Per quanto riguarda gli enzimi degradanti, le β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) mediate da plasmidi sono state descritte in un numero limitato di siti geografici. Le ESBL tra cui TEM, SHV e CTX-M sono state segnalate in *P. aeruginosa*, ma sono rare; le ESBL di VEB sono prevalenti nella specie in Asia orientale e ora sono sparse altrove, e i tipi PER sono diffusi in Turchia. Questi enzimi conferiscono resistenza ad alto livello alle

cefalosporine antipseudomonas, e alcune, come PER-1, degradano anche cefamicine e monobattami [44].

L'impatto potenziale di PER-1 è stato illustrato in una serie di 26 infezioni del flusso sanguigno da *P. aeruginosa* a Siena, Italia [43]. Nove esprimevano PER-1 e gli altri 17 non esprimevano alcuna ESBL. Sette delle nove batteriemie PER-1 non hanno risposto alla terapia antibiotica, compresi i carbapenemi. In confronto, solo 4 delle 14 batteriemie non-ESBL non hanno risposto, inclusa solo una su otto trattata con un carbapenemo.

La resistenza ai carbapenemi, in particolare all'imipenem, può derivare da una semplice mutazione con la perdita di una porina specifica per i carbapenemi, OprD [44]. Meno frequentemente dipende dall'azione di metallo- β -lattamasi (MBL): le MBL VIM e IMP sono state segnalate a livello internazionale, mentre i cloni con enzimi SPM-1 si sono diffusi in Brasile. Alcuni hanno causato focolai importanti, con dozzine o centinaia di pazienti colpiti per periodi prolungati

Si ritiene che la multidrug-resistance in *P. aeruginosa* sia secondaria alle pompe di efflusso sulla superficie batterica. Uno studio ha dimostrato che l'aggiunta di un inibitore di efflusso in vitro ha ridotto di almeno due volte le concentrazioni minime inibitorie (MIC) degli isolati di *P. aeruginosa* a vari antibiotici [56].

Prevalenza della resistenza - I modelli di resistenza agli antibiotici in *P. aeruginosa* evolvono nel tempo e variano geograficamente e in base al tipo di infezione. Questa variazione geografica sottolinea l'importanza dei dati epidemiologici locali nella scelta della terapia empirica.

Ad esempio, in Nord America dal 2005 al 2010, la resistenza alle fluorochinoloni tra gli isolati di infezioni intra-addominali e del tratto urinario è aumentata (dal 22 al 33 %); la resistenza all'imipenem (20 %) e ad altri β -lattamici (piperacillina-tazobactam, cefepime e ceftazidime; dal 23 al 26 %) è rimasta essenzialmente invariata; e la resistenza all'amikacina è diminuita (dal 11 al 3 %) [57]. I modelli di resistenza sono diversi in altre località: in Sudafrica, la resistenza alla piperacillina-tazobactam era dell'8 % e a cefepime, ceftazidime e imipenem era del 25 al 26 %; in Cina, i tassi di resistenza all'amikacina e alla piperacillina-tazobactam erano rispettivamente del 12 e dell'8 %. Tra i paesi della Lega Araba, la più alta prevalenza di *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi è stata riscontrata in Giordania (93 %), seguita da Algeria ed Egitto (56 e 50 %, rispettivamente) [58]. In uno studio su 38 isolati provenienti da un ospedale per le cure dei pazienti

ustionati in Azerbaijan, si sono riscontrati elevati livelli di resistenza a tutte le classi di antibiotici tranne colistina e polimixina B, con il 63 % degli isolati resistenti ai carbapenemi [59]. Uno studio su oltre 6000 isolati provenienti dalla regione Asia-Pacifico ha rivelato che circa il 40 % degli isolati era resistente ai carbapenemi o multidrug-resistente; l'India presentava i tassi più alti di resistenza ai carbapenemi (29 %) [60].

Negli Stati Uniti, la sorveglianza suggerisce una tendenza al declino dei tassi di resistenza, sebbene i tassi rimangano ancora elevati [40]. Tra gli isolati di infezioni correlate ai cateteri, infezioni del tratto urinario correlate ai cateteri e polmonite associata a ventilatore, la resistenza variava dal 22 al 26 % per le cefalosporine ad ampio spettro, dal 16 al 19 % per la piperacillina-tazobactam, dal 30 al 33 % per le fluorochinoloni, dal 24 al 28 % per i carbapenemi e dal 17 al 23 % per gli aminoglicosidi. Circa il 18 al 19 % era multidrug-resistente. I tassi di resistenza erano generalmente più bassi (dal 4 all'11 %) tra gli isolati di infezioni del sito chirurgico.

In Europa, la resistenza agli antibiotici è altamente variabile tra i paesi, con studi che mostrano un'alta incidenza di *P. aeruginosa* multi-resistente ed estremamente resistente (MDR e XDR) tra i pazienti con VAP in Grecia, Italia e Spagna [61]. I tassi di resistenza sono particolarmente elevati in Grecia, dove fino all'89 % degli isolati erano MDR, XDR o pan-resistenti.

L'uso di antibiogrammi derivati localmente per prevedere la suscettibilità di singoli antibiotici a *P. aeruginosa* potrebbe essere meno affidabile per i pazienti che contraggono l'infezione durante lunghi ricoveri ospedalieri.

La resistenza a più di un agente β -lattamico di prima linea è comune. In uno studio multicentrico su isolati respiratori gram-negativi provenienti da pazienti delle unità di terapia intensiva di oltre 200 ospedali in 56 paesi, il 38 % degli isolati di *P. aeruginosa* non era suscettibile a piperacillina-tazobactam o meropenem, e il 34 % non era suscettibile a ceftazidime [11]. Tra gli isolati non suscettibili a uno di questi agenti, solo dal 6 al 34 % era suscettibile agli altri due. Tuttavia, dal 62 al 68 % di questi isolati rimaneva suscettibile a ceftolozane-tazobactam.

1.4 Patogenesi.

Spesso ceppi individuali contengono numerosi fattori di virulenza, più di quelli riscontrati in altri patogeni, come lo *Streptococco di gruppo A* e lo *Staphylococcus aureus*. *P. aeruginosa* è infatti in grado di elaborare un gran numero di tossine e componenti

superficiali associati alla virulenza [62], [63], [64]. Sebbene ciascuna di queste tossine e componenti superficiali dimostri un effetto deleterio nelle linee cellulari o persino nei modelli animali, il ruolo di molti di questi presunti fattori di virulenza nell'essere umano non è ancora stato confermato.

Contrariamente alla maggior parte degli altri batteri, *P. aeruginosa* ha due modalità di espressione della virulenza, risultando in almeno due forme di comportamento patogenetico distintivo:

- Alcuni ceppi rimangono confinati nei polmoni come colonizzatori cronici e indolenti (come avviene in molti pazienti affetti da fibrosi cistica).
- Altri ceppi possono invadere i tessuti, causando polmonite o batteriemia insieme alle loro potenziali complicazioni di shock settico e morte.

Gli studi sulla fibrosi cistica evidenziano la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* come parte della flora microbica delle vie respiratorie, con la sua prevalenza aumentata con la gravità della malattia [65]. La perdita progressiva della funzione polmonare, causa principale di mortalità, è attribuita a decenni di colonizzazione persistente di *P. aeruginosa* e all'infiammazione che ne deriva [66]. L'analisi del genoma di *P. aeruginosa* isolato da pazienti con fibrosi cistica sottolinea la selezione di fattori di virulenza durante le infezioni croniche [67].

La colonizzazione precoce delle vie respiratorie da parte di *P. aeruginosa* nella fibrosi cistica può essere facilitata da diversi meccanismi, tra cui l'adesione tramite pili, l'interazione con il recettore CFTR e l'adesione al muco nelle vie respiratorie [68], [69], [70]. La persistenza dell'organismo è associata a fenotipi mucoidi, formatori di biofilm e riduzione dei fattori di virulenza [71], [72], [73]. La formazione di biofilm favorisce la resistenza agli antibiotici, contribuendo alla persistenza [74].

La diminuita attività battericida nei pazienti con fibrosi cistica è legata a difetti nell'uccisione batterica, potenzialmente correlati alle concentrazioni elevate di cloruro nelle secrezioni polmonari [75]. Tuttavia, la preferenziale colonizzazione da parte di *P. aeruginosa* può essere attribuita a difetti nella clearance mucociliare e nei recettori CFTR [69], [76]. La formazione del fenotipo mucoso, caratterizzato dalla produzione di alginato, contribuisce alla resistenza alle risposte immunitarie [77]. Le donne con fibrosi cistica sono più precocemente e frequentemente colonizzate da *P. aeruginosa mucoso*, correlato alla presenza di estrogeni [78].

1.5 Principali manifestazioni cliniche.

1.5.1 Polmonite.

Epidemiologia.

Polmonite nosocomiale - *P. aeruginosa* è una causa comune di polmonite nosocomiale (HAP) da batteri gram-negativi [79], [80], [81], [82], [83]. Questo è stato evidenziato in una serie prospettica di 556 pazienti in cui *P. aeruginosa* è stato il patogeno gram-negativo più comune implicato sia nella polmonite nosocomiale che nella VAP [80]. In un ampio sondaggio multicentrico su batteri aerobi gram-negativi isolati da pazienti nelle unità di terapia intensiva negli Stati Uniti, *P. aeruginosa* è stato il batterio aerobio gram-negativo più comunemente isolato (23 %) ed è stato quello più frequentemente isolato dalle vie respiratorie (32 %) [84]. La polmonite nosocomiale può verificarsi più frequentemente per aspirazione della flora orale endogena o per aspirazione di organismi da contaminazione dei tubi del ventilatore o di altri dispositivi sanitari [85]. *P. aeruginosa* è anche una causa importante di tracheobronchite nosocomiale [81]. Sono stati identificati diversi fattori di rischio per la polmonite nosocomiale da *P. aeruginosa*. In uno studio, una maggiore probabilità di polmonite da *P. aeruginosa* è stata associata all'età avanzata, alla durata della ventilazione meccanica, agli antibiotici somministrati al momento del ricovero, al trasferimento da un'unità medica o da un'ICU, e all'ingresso in un reparto con una maggiore incidenza di pazienti con infezioni da *P. aeruginosa* [86]. Una minore probabilità di infezione da *P. aeruginosa* è stata associata a traumi e all'ammissione in un reparto con un elevato ricambio di pazienti. *P. aeruginosa* è una causa comune di polmonite batterica secondaria in individui ospedalizzati con COVID-19.

Polmonite acquisita in comunità - In generale, la polmonite acquisita in comunità da *P. aeruginosa* è un evento raro. Mentre la sua esatta incidenza è sconosciuta, studi multinazionali indicano una prevalenza intorno al 4 % [87]. La polmonite acquisita in comunità da *P. aeruginosa* viene occasionalmente segnalata anche in individui altrimenti sani [88], in una recente revisione della letteratura su individui immunocompetenti che sviluppano la polmonite acquisita in comunità da *P. aeruginosa*, sono stati identificati i seguenti fattori di rischio [89]:

- Età avanzata
- Fumo

- Uso di alcol
- Esposizione a liquidi contaminati

La maggior parte dei pazienti presenta un fattore di rischio identificabile per la malattia. La polmonite acquisita in comunità da *P. aeruginosa* si verifica principalmente in individui che presentano [87], [90],[91], [92]:

- Un sistema immunitario compromesso (ad esempio, pazienti con HIV, pazienti con trapianto di organi solidi o cellule ematopoietiche, ospiti neutropenici e coloro che assumono agenti immunosoppressivi o immunomodulatori come gli inibitori del TNF- α)
- Uso recente di antibiotici
- Anomalie strutturali dei polmoni come fibrosi cistica o bronchiectasie
- Esacerbazioni ripetute della broncopneumopatia cronica ostruttiva che richiedono un uso frequente di glucocorticoidi e/o antibiotici

Ad esempio, *P. aeruginosa* causa il 5-7 % dei casi di polmonite acquisita in comunità nei pazienti con HIV [93], [94]. In un altro studio retrospettivo su oltre 10.000 pazienti ricoverati per polmonite, *P. aeruginosa* è stato associato principalmente a bronchiectasie (odds ratio corretto [aOR] = 6,13), ascesso polmonare/pleurite (aOR = 3,36) e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO; aOR = 1,84), anche se il tasso di *P. aeruginosa* nei pazienti con BPCO che non presentavano altre comorbidità era simile al tasso nella popolazione generale [95]. Altri fattori di rischio per la polmonite acquisita in comunità da *P. aeruginosa* includono cirrosi [96], storia di ricovero ospedaliero recente [91], intubazione [97] o alimentazione tramite tubo enterale [98]. In uno studio, la polmonite da *P. aeruginosa* è stata responsabile di 39 casi su 559 di polmonite acquisita in comunità; i ricoveri precedenti e le comorbidità polmonari erano predittivi dell'insorgenza di questa infezione [91].

Altri rischi rari per *P. aeruginosa* includono esposizioni ambientali. In uno studio è stato descritto un caso isolato di paziente immunocompetente affetto da polmonite necrotizzante da *P. aeruginosa* la cui fonte di infezione era stata attribuita al contatto con un filtro di una vasca idromassaggio contaminato. Questo caso sottolinea l'importanza di seguire le linee guida dei Centers for Disease Control and Prevention degli Stati Uniti per la manutenzione delle vasche idromassaggio al fine di prevenire la proliferazione di *P. aeruginosa* [99].

Focolai correlati ai dispositivi medici - Sono stati occasionalmente segnalati focolai di infezione da *P. aeruginosa* associati a dispositivi sanitari contaminati, come gli endoscopi. [18]. La contaminazione dei broncoscopi è stata associata a un design difettoso, danni agli strumenti e una disinfezione inadeguata [100]. Un focolaio legato a broncoscopi difettosi ha portato a 32 casi di infezione da *P. aeruginosa* e tre decessi prima di un richiamo volontario dal commercio degli endoscopi dal da parte del produttore [18].

Caratteristiche cliniche.

Segni e sintomi - I segni e i sintomi della polmonite causata da *P. aeruginosa* sono simili a quelli causati da altri batteri piogeni e *Legionella*. Nessuna caratteristica clinica può distinguere in modo affidabile l'infezione da *P. aeruginosa* da quella causata da altri patogeni. La polmonite acuta da *P. aeruginosa* è di solito caratterizzata da tosse produttiva di espettorato purulento, dispnea, febbre con brivido, confusione e grave tossicità sistemica. I pazienti con polmonite da *P. aeruginosa* associata al ventilatore possono presentare anche aumentate secrezioni tracheobronchiali. Anche se *P. aeruginosa* è tipicamente associato a una polmonite grave, ciò non è una caratteristica distintiva. In uno studio su 343 pazienti con polmonite nosocomiale, la gravità della malattia non era associata o predittiva dell'eziologia microbica [101].

Radiologia.

I reperti radiografici sono variabili e nessun singolo reperto è predittivo o caratteristico della polmonite da *P. aeruginosa*. Possono essere presenti infiltrati bilaterali diffusi, con o senza versamento pleurico. Molti pazienti presentano un consolidamento multifocale polmonari. Altre caratteristiche radiografiche includono infiltrati nodulari, segno dell'albero in fiore (reperto indicativo di un certo grado di ostruzione delle vie aeree) e necrosi [102]. Occasionalmente possono essere presenti aree di radiotrasparenza suggestive di malattia cavitaria, mentre il classico consolidamento lobare è raro.

Quando la polmonite da *P. aeruginosa* deriva dalla diffusione ematogena del microrganismo, i primi risultati radiografici possono includere congestione polmonare e edema interstiziale. Tuttavia, in questi pazienti spesso si sviluppano infiltrati interstiziali e alveolari diffusi a 24-48 ore di distanza. Raramente possono svilupparsi, più

tardivamente nel corso dell'infezione, grandi noduli emorragici con necrosi centrale o cavitazioni.

Tuttavia, i reperti radiografici in alcuni ospiti possono avere caratteristiche particolari. Ad esempio, in un piccolo studio su 16 pazienti infetti da HIV con polmonite da *P. aeruginosa*, la maggior parte dei quali aveva una bassa conta di cellule CD4, 11 hanno sviluppato infiltrati cavitari immediatamente o in seguito. [103].

Diagnosi.

La diagnosi di polmonite da *P. aeruginosa* viene posta in seguito alla crescita di *P. aeruginosa* sulla coltura dell'espettorato, sui campioni ottenuti per broncoscopia o su altri campioni respiratori in un paziente con risultati clinici e radiografici coerenti con la polmonite.

In alcune situazioni, soprattutto in contesti di intubazione o bronchiectasie croniche, dove la crescita prolungata di *P. aeruginosa* nelle vie respiratorie è comune, differenziare tra un'infezione respiratoria e una semplice colonizzazione da *P. aeruginosa* può risultare complesso. Alterazioni nello stato clinico come febbre di nuova insorgenza, nuova leucocitosi, nuove anomalie nell'imaging del torace e peggioramento dello stato respiratorio sono suggestivi di polmonite nei pazienti cronicamente colonizzati da *P. aeruginosa*. Anche l'uso di colture quantitative su campioni di espettorato di pazienti ventilati può essere utile per distinguere tra infezione e colonizzazione [104], ma queste tecniche non sono ampiamente diffuse e il loro utilizzo nella pratica clinica è raro.

Gestione terapeutica.

Terapia antimicrobica empirica - Finché non sono disponibili risultati dell'antibiogramma, i casi noti o sospetti di polmonite da *P. aeruginosa* sono trattati con un singolo agente antimicrobico, a meno che il paziente non abbia sepsi o fattori di rischio per un'infezione resistente ai farmaci, nel qual caso si utilizzano due antibiotici appartenenti a diverse classi alle quali l'isolato potrebbe essere suscettibile, tenendo sempre conto dell'epidemiologia locale (tabella 1).

Le linee guida dell'Infectious Diseases Society of America e dell'American Thoracic Society sulla gestione empirica della polmonite acquisita in comunità e in ospedale

raccomandano le seguenti combinazioni antimicrobiche per i pazienti che presentano fattori di rischio per infezione da *P. Aeruginosa* e resistenza ai farmaci [90], [105]:

- Un β -lattamico antipseudomonas PIÙ un chinolone antipseudomonas
- Un β -lattamico antipseudomonas PIÙ un aminoglicoside
- Un chinolone antipseudomonas PIÙ un aminoglicoside

I β -lattamici antipseudomonas includono piperacillina-tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem e meropenem. L'aztreonam può essere sostituito con uno di questi nei pazienti con allergia alle penicilline. I fluorochinoloni antipseudomonas includono ciprofloxacina e levofloxacina (dose da 750 mg).

La selezione degli antimicrobici dovrebbe includere anche la considerazione dell'epidemiologia locale e dei modelli di resistenza antimicrobica locale, in particolare nei pazienti a rischio di *P. aeruginosa* multiresistente. In contesti in cui la resistenza multifarmaco è comune, nuovi agenti β -lattamici a spettro esteso (come ceftolozane-tazobactam) possono essere più appropriati per la terapia empirica [106], [107], [108], [109], [110], [111].

Terapia antimicrobica diretta e scelta del regime - Una volta ottenuti i risultati di sensibilità, è fondamentale razionalizzare la terapia empirica combinata sostituendola con un singolo antibiotico attivo (Tabella 1). Solitamente si utilizza un β -lattamico, riservando i carbapenemi per il trattamento di infezioni polimicrobiche o organismi resistenti ad altri agenti. I β -lattamici avanzati, come ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam e imipenem-cilastatina-relebactam, possono essere usati in monoterapia, se attivi, per isolati di *P. aeruginosa* resistenti ai tradizionali farmaci antipseudomonas [112]. In generale, gli aminoglicosidi non dovrebbero essere usati come monoterapia per la polmonite perché hanno scarse prestazioni in un ambiente acido.

L'efficacia di ceftolozane-tazobactam nel trattamento della polmonite nosocomiale è stata dimostrata nello studio ASPECT-NP dove si è rivelato non inferiore a meropenem in termini di mortalità a 28 giorni [107]. Inoltre, l'analisi supplementare dello studio ASPECT-NP ha dimostrato che ceftolozane-tazobactam ha impedito l'emergere di resistenze in *P. aeruginosa* rispetto al gruppo meropenem, in cui il 22,4% degli isolati è divenuto resistente [113]. Inoltre, è stata dimostrata la sua capacità di abbreviare le degenze in terapia intensiva e ridurre la durata della ventilazione meccanica in studi distinti [114]. Il ceftolozane-tazobactam si è dimostrato superiore anche in termini di

mortalità, con un minor rischio di effetti avversi rispetto ai regimi a base di polimixina o aminoglicosidi [115], [116], [116].

I dati del mondo reale hanno costantemente dimostrato la sicurezza di ceftolozane-tazobactam [117], [118]. In un'analisi multicentrica e retrospettiva di 206 pazienti con HAP/VAP secondaria a *P. aeruginosa* MDR o XDR, dove ceftolozane-tazobactam è stato confrontato con la migliore terapia disponibile, il trattamento con ceftolozane-tazobactam è stato indipendentemente associato a una riduzione del 73,3% dei fallimenti clinici, rispetto a coloro che hanno ricevuto la migliore terapia disponibile, oltre a un tasso inferiore di eventi avversi (10 contro 33%). La nefrotossicità (85%) e l'infezione da *Clostridioides difficile* (5%) sono stati gli effetti collaterali più comuni [119]. In un altro studio multicentrico in cui ceftolozane-tazobactam è stato utilizzato come terapia ambulatoriale, in cui il 18% delle infezioni erano respiratorie e il 23% secondarie a *P. aeruginosa*, il 95% delle infezioni è andato incontro a risoluzione clinica [120].

Ceftazidime-avibactam ha dimostrato la sua efficacia anche nel trattamento della polmonite nosocomiale nello studio REPROVE, dove è risultata non inferiore al meropenem [121]. I dati reali pubblicati finora per il trattamento della HAP/VAP hanno confermato l'elevata efficacia e tollerabilità di questo nuovo inibitore β -lattamico delle β -lattamasi (BL-BLI) [122], [123], [124]. Nella più ampia coorte finora realizzata, ceftazidime-avibactam è stato valutato per infezioni polmonari gravi dovute a *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi e difficile da trattare; il 63% ha raggiunto la guarigione clinica con eradicazione batterica nell'80% dei casi e una mortalità a 30 giorni per tutte le cause del 19% [124].

Esistono solo pochi studi che hanno confrontato ceftolozane-tazobactam a ceftazidime-avibactam. Un recente studio di coorte retrospettivo multicentrico li ha confrontati nel trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa* e ha analizzato la mortalità complessiva in ospedale, la mortalità a 30 giorni e la guarigione clinica, nel 28% dei casi con diagnosi di HAP e nel 21% con VAP. I tre risultati sono stati comparabili in entrambi i gruppi. Inoltre, non sono state riscontrate differenze in altri risultati, tra cui la mortalità legata all'infezione, la riammissione a 30 giorni, la recidiva a 30 giorni, la recidiva a 90 giorni, l'eradicazione microbiologica, la durata della degenza o la durata della ventilazione meccanica [125].

La sicurezza e l'efficacia dell'imipenem/cilastatina/relebactam sono state valutate nello studio RESTORE-IMI 1, in cui è stato confrontato con un imipenem/colistina nel trattamento di infezioni multiple, il 35,5% delle quali erano HAP/VAP, con il patogeno

più comune che era *P. aeruginosa* (77,4%) [126]. La sua efficacia è stata riconfermata in RESTORE IMI 2, dove imipenem/cilastatina/relebactam è stato paragonato a piperacillina/tazobactam nel trattamento della HAP/VAP [127].

I dati reali sulla valutazione di imipenem-cilastatina-relebactam sono scarsi [128]. Tuttavia, gli studi condotti finora hanno dimostrato l'elevata efficacia e sicurezza di questa BL-BLI. In uno studio osservazionale multicentrico su 21 pazienti, in cui l'infezione più comunemente osservata era quella delle vie respiratorie (52% HAP/VAP) e l'agente patogeno più comune era *P. aeruginosa* MDR (76%), la mortalità a 30 giorni era del 33% in pazienti con comorbidità, mentre la guarigione clinica era del 62%. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, sono stati riportati solo sintomi gastrointestinali e un caso di encefalopatia, nessuno dei quali ha portato alla sospensione del farmaco [129]. La resistenza incrociata rimane un problema per quanto riguarda ceftolozane-tazobactam e ceftazidime-avibactam a causa delle elevate similitudini strutturali. Di conseguenza, l'IDSA ha raccomandato nella sua recente guida di ripetere sempre i test di suscettibilità antimicrobica per i nuovi BL-BLI quando un paziente precedentemente infettato con *P. aeruginosa* difficile da trattare presenta un'infezione nuova o recidiva, prendendo in considerazione l'uso di imipenem-cilastatina-relebactam o cefiderocol se il paziente è stato recentemente trattato con ceftolozane-tazobactam o ceftazidime-avibactam [130]. Cefiderocol, una nuova cefalosporina siderofora, ha anche dimostrato di non essere inferiore a meropenem nel trattamento della polmonite nosocomiale causata da batteri Gram-negativi MDR, di cui il 16% era attribuibile a *P. aeruginosa*, in termini di mortalità per tutte le cause entro 14 giorni. [131]. L'uso effettivo del cefiderocol rimane scarso [132], [133].

Nel più ampio studio di coorte multicentrico retrospettivo condotto di recente, che ha incluso 142 pazienti, di cui il 51,1% con diagnosi di polmonite e il 21,1% di tutti gli isolati identificati come *P. aeruginosa*, la mortalità a 30 giorni è risultata del 37%, con un tasso assoluto di decesso più elevato nei pazienti con diagnosi di polmonite (43%) [133].

È interessante notare che in uno studio che ha valutato la resistenza crociata in isolati di *P. aeruginosa* provenienti da pazienti trattati con i nuovi BL-BLI, la resistenza crociata fra cefiderocol e ceftolozane-tazobactam è stata significativa, a differenza di quanto avvenuto con ceftazidime-avibactam e imipenem-relebactam [134]. Attualmente sono in preparazione diversi antibiotici, come cefepime-taniborbactam, cefepime-zidebactam, cefepime-enmetazobactam, sulbactam durlobactam e murepavadina [135]. Tutti questi antibiotici, nonostante l'attività variabile contro le carbapenemasi, hanno dimostrato

attività in vitro contro *P. aeruginosa* resistente ai farmaci [136],[137], [138], [139],[140], con cefepime-taniborbactam e cefepime-zidebactam che hanno dimostrato attività battericida in vivo in modelli di infezione polmonare murina [141],[142]. Questi antibiotici devono ancora essere studiati per la polmonite nosocomiale.

La murepavadina è una nuova classe di antibiotici che inibisce selettivamente la proteina D del lipopolisaccaride (LPS), una proteina vitale della membrana esterna coinvolta nella biogenesi dell'LPS nei batteri Gram negativi. Ha dimostrato un'attività antimicrobica specifica contro diverse specie di *Pseudomonas*, tra cui *P. aeruginosa* [142].

In uno studio multicentrico su 183 pazienti con VAP da *P. aeruginosa*, l'uso di una terapia combinata o di una monoterapia guidate dai test di suscettibilità non ha influenzato la mortalità, la durata della degenza, il tasso di infezioni ricorrenti o lo sviluppo di resistenza [143]. Inoltre, un recente studio basato sui pazienti inclusi nello studio iDIAPASON, uno studio multicentrico randomizzato e controllato che confronta la terapia antibiotica di 8 o 15 giorni per la VAP secondaria a *P. aeruginosa*, ha valutato gli esiti dell'uso della monoterapia rispetto alla terapia di combinazione e non è stata riscontrata alcuna differenza [144]. Inoltre, i dati reali sull'uso dei nuovi BL- BLI e dei cefiderocol come parte di una terapia di combinazione non hanno mostrato differenze negli esiti clinici [124], [145], [133]. Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida per il trattamento degli organismi resistenti, l'IDSA ha sconsigliato l'uso della terapia di combinazione diretta nel trattamento di *P. aeruginosa* difficile da trattare, soprattutto se l'organismo è sensibile a uno dei nuovi BL-BLI [130].

Durata della terapia - La durata ottimale della terapia antimicrobica per la polmonite da *P. aeruginosa* è incerta. La durata viene individualizzata in base alle comorbidità e alle condizioni del paziente, alla risposta iniziale alla terapia e alla suscettibilità dell'isolato infettante. I pazienti privi di comorbidità significative, che rispondono positivamente alla terapia entro la prima settimana e che presentano un'infezione causata da un ceppo di *P. aeruginosa* suscettibile, possono essere trattati efficacemente con regimi terapeutici della durata di 7-10 giorni. Tuttavia, una durata del trattamento più lunga (ad esempio, da 10 a 21 giorni) può essere giustificata in pazienti con gravi condizioni di base (ad esempio, neutropenia), infezione concomitante del torrente ematico, una risposta scarsa o lenta alla terapia e/o un ceppo parzialmente sensibile o multiresistente. Se l'isolato è sensibile ai fluorochinoloni e non ci sono problemi di assorbimento gastrointestinale dei farmaci

orali, il paziente può passare alla ciprofloxacina orale o levofloxacina per completare il trattamento.

Il supporto per un ciclo di antibiotici relativamente breve deriva da diversi studi sul trattamento della VAP, in cui cicli di antibiotici brevi (7-8 giorni) hanno portato a tassi di guarigione clinica e di mortalità simili e a tassi più bassi di recidiva con organismi multiresistenti rispetto a cicli più lunghi (da 10 a 15 giorni) [146], [147]. Tuttavia, in alcuni studi, il tasso di recidiva per le polmoniti causate da bacilli gram-negativi non fermentanti (come *P. aeruginosa*) era più alto con i cicli brevi. Questo risultato è stato dimostrato nuovamente nello studio iDIAPASON, uno studio prospettico multicentrico randomizzato e controllato in aperto, in cui la percentuale di recidiva di *P. aeruginosa* associata al ventilatore durante la degenza in terapia intensiva è stata del 9,2% nel gruppo di 15 giorni rispetto al 17% nel gruppo di 8 giorni [148]. In un recente editoriale, i relatori che hanno partecipato alle linee guida IDSA/ATS del 2016 sulla VAP associata alla ventilazione meccanica hanno risposto al punto di vista di Albin et al [149] che si oppone alle ultime linee guida IDSA/ATS che raccomandano un breve ciclo di VAP secondaria a *P. aeruginosa*. Metersky et al hanno sostenuto che entrambi gli studi principali che hanno riportato un aumento delle recidive nella terapia di breve durata erano completamente o parzialmente in aperto; entrambi gli studi non hanno tenuto conto della distorsione differenziale del tempo a rischio, portando i pazienti nel gruppo del ciclo breve ad essere osservati per recidiva almeno 7-10 giorni in più rispetto al gruppo opposto. Inoltre, la recidiva non è stata adeguatamente valutata, poiché entrambi gli studi non hanno mostrato differenze nella durata della degenza, nella durata della ventilazione meccanica o nella mortalità [150]. Pertanto, mentre una terapia breve può essere appropriata per alcuni pazienti con polmonite da *P. aeruginosa*, siamo favorevoli a un approccio più conservativo con un ciclo di terapia più lungo nei pazienti che possono avere una mortalità particolarmente elevata a causa di comorbidità o in base al decorso clinico.

Le vie aeree possono rimanere colonizzate da *P. aeruginosa* anche in caso di risposta clinica. Il miglioramento sintomatico è un indicatore più importante dell'eradicazione dell'organismo per decidere i tempi di sospensione degli antibiotici.

Outcome e prognosi.

La polmonite da *P. aeruginosa* è correlata a elevati tassi di mortalità ospedaliera e a una prolungata durata della degenza [100]. La lesione dell'endotelio alveolare provoca il rilascio in circolo di mediatori proinfiammatori, principali responsabili dello shock settico [151]. La polmonite accompagnata da batteriemia da *P. aeruginosa* presenta una prognosi particolarmente sfavorevole, con la morte che si verifica da tre a quattro giorni dopo i primi segni di infezione nella maggior parte dei casi. Fattori associati a una prognosi sfavorevole includono [10], [152], [153]:

- Età avanzata
- Malattia grave di base
- Shock settico
- Sindrome da distress respiratorio acuto
- Intervento precedente
- Comorbidità, come il diabete mellito
- Terapia antibiotica iniziale inadeguata
- Uso di antibiotici ad ampio spettro nei sei mesi precedenti
- Organismi multifarmaco-resistenti

In uno studio su pazienti in terapia intensiva con polmonite da *P. aeruginosa* con coltura positiva, l'inadeguatezza della terapia antibiotica iniziale, il diabete mellito, la gravità della malattia (elevato Simplified Acute Physiology Score II) e l'età avanzata erano associati indipendentemente alla mortalità in terapia intensiva [153]. Tra i sopravvissuti, l'inadeguata terapia antibiotica iniziale e l'infezione da *P. aeruginosa* multiresistente erano associate a un prolungato periodo di ventilazione meccanica post-polmonite. In uno studio retrospettivo condotto su pazienti affetti da polmonite da *P. aeruginosa* acquisita in ospedale, è emerso che l'assunzione di una terapia antibiotica iniziale inadeguata era correlata a un tasso di mortalità significativamente superiore rispetto a una terapia appropriata. (64% contro 25%) [153].

Malattia Polmonare Cronica Ostruttiva

L'isolamento di *P. aeruginosa* da campioni di espettorato di pazienti adulti con BPCO è associato a malattia polmonare avanzata.

- In uno studio trasversale, i pazienti con un FEV1 predetto inferiore al 50% avevano una maggiore probabilità di avere isolamenti di *H. influenzae* o *P. aeruginosa*

- dall'espettorato durante le esacerbazioni rispetto ai pazienti con una compromissione della funzione polmonare meno grave [154].
- Un altro studio ha dimostrato che in pazienti con FEV1 inferiore al 35% del valore predetto i batteri isolati in prevalenza dall'espettorato erano le specie di *Enterobacteriales* e *Pseudomonas* [155].
 - In uno studio separato, si è evidenziato che la presenza di bacilli gram-negativi enterici e di *P. aeruginosa* nell'espettorato di pazienti durante le esacerbazioni può essere predetta da una grave ostruzione al flusso aereo [156].
 - Inoltre, le esacerbazioni in presenza di *P. aeruginosa* nell'espettorato sono correlate all'insufficienza respiratoria e alla necessità di ventilazione meccanica. Queste osservazioni suggeriscono che *P. aeruginosa* potrebbe essere una causa di infezione più frequente con la progressione della BPCO.

Esiste un sottogruppo di pazienti con BPCO che diventano cronicamente colonizzati da *P. aeruginosa*, ma non è ancora chiaro se la terapia antimicrobica fornisca benefici a questi pazienti.

1.5.3 Batteriemia.

Epidemiologia.

L'infezione del flusso sanguigno da *P. aeruginosa* è più comunemente acquisita in ospedale e rappresenta un problema a livello mondiale [157], [158], [159], [160]. In un'analisi prospettica del database SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) di 24.179 infezioni del flusso sanguigno nosocomiale verificatesi in 49 ospedali degli Stati Uniti tra il 1995 e il 2002, le specie di *Pseudomonas* hanno rappresentato il 4% dei casi e sono state la terza causa principale di infezioni da gram-negativi [159]. In particolare, nelle unità di terapia intensiva la percentuale di infezioni gram-negative del flusso sanguigno dovute a *P. aeruginosa* è ancora più elevata. Ad esempio, in una revisione dei riceventi di un trapianto di fegato, circa il 35% delle infezioni del flusso sanguigno era dovuto a *P. aeruginosa*, con una mortalità attribuibile del 30% [161]. In uno studio retrospettivo, lo *Pseudomonas spp* è stato la seconda causa più comune di infezioni del torrente ematico gram-negative dopo *E. coli* (31%) nelle batteriemie tra i pazienti con neoplasie ematologiche o di organi solidi [162].

I fattori di rischio per la batteriemia da *P. aeruginosa* includono [163], [160], [164], [165], [166], [167]:

- Neutropenia o altra immunodeficienza (es. neoplasia ematologica, trapianto di organi solidi o di midollo osseo o infezione da HIV).
- Età avanzata
- Malattie del tratto pancreaticobiliare
- Ustioni gravi
- Catetere venoso centrale o catetere urinario
- Uso di antimicrobici nei tre mesi precedenti (es. piperacillina-tazobactam, carbapenemi antipseudomonas, fluorochinoloni, aminoglicosidi, ceftriaxone) [166],[167]
- Ferite traumatiche contaminate con acqua dolce.
- Ricovero ospedaliero recente

La batteriemia da *P. aeruginosa* nei pazienti immunocompetenti è principalmente associata all'uso di cateteri urinari e cateteri venosi centrali o a infezioni di ferite traumatiche o chirurgiche. Uno studio caso-controllo condotto su pazienti coreani con batteriemia da *P. aeruginosa* nel reparto di emergenza ha rilevato che l'infezione del tratto respiratorio era un fattore di rischio indipendente, mentre il diabete mellito e l'infezione del tratto urinario erano predittori clinici negativi [168].

La malattia del tratto pancreaticobiliare è un ulteriore importante fattore di rischio per la batteriemia, indipendente dalla malignità o dall'immunosoppressione sottostanti [169]. Le fonti pancreaticobiliari e le complicanze della colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) sembrano essere sempre più frequenti come causa di batteriemia da *P. aeruginosa* in molte regioni. I gruppi di batteriemie da *P. aeruginosa* dopo ERCP sono stati ricondotti a una pulizia o disinfezione inadeguata degli endoscopi [170].

La batteriemia da *P. aeruginosa* acquisita in ospedale può derivare da un'infezione primaria nei polmoni, nelle vie biliari e gastrointestinali, nelle vie urinarie, nella pelle e nei tessuti molli o da cateteri intravascolari infetti [171], [169], [172], tuttavia l'origine della batteriemia è sconosciuta fino al 40% dei casi.

Caratteristiche cliniche.

Sebbene sia spesso impossibile distinguere i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* da quelli con batteriemia causata da altri batteri gram-negativi basandosi solo sulle

caratteristiche cliniche, i pazienti infetti da *P. aeruginosa* presentano maggiori probabilità di avere un esito fatale. I sintomi tipici della batteriemia da *P. aeruginosa* includono febbre, tachicardia e tachipnea. Nei casi più gravi, possono verificarsi disorientamento, ipotensione e insufficienza respiratoria, spesso accompagnata da polmonite o sindrome da distress respiratorio acuto, specialmente nei pazienti immunocompromessi o debilitati. Le manifestazioni cliniche aggiuntive variano in base al sito dell'infezione primaria.

Gestione terapeutica.

Terapia antibiotica empirica - L'adozione rapida di una terapia antimicrobica adeguata è un passaggio fondamentale nella gestione della batteriemia causata da *P. aeruginosa* (Tabella 1), poiché un trattamento tardivo è associato a un incremento della mortalità. Per la terapia empirica della batteriemia da *P. aeruginosa* nota o sospetta, prima di determinare la suscettibilità ai farmaci, è consigliabile l'uso di una terapia antimicrobica di combinazione. La scelta degli agenti empirici deve tenere conto dei modelli locali di suscettibilità di *P. aeruginosa*.

Terapia antibiotica diretta e durata – Non appena si abbiano gli esiti del test di suscettibilità la terapia antimicrobica deve essere adattata di conseguenza. In generale, non ci sono evidenze cliniche convincenti che l'impiego di due agenti antipseudomonas attivi offra un vantaggio in termini di mortalità rispetto all'uso di un singolo agente attivo. Pertanto, per la maggior parte dei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*, è suggerita una terapia diretta con un singolo antibiotico antipseudomonas per via endovenosa a cui l'isolato sia sensibile (Tabella 1); tuttavia, gli aminoglicosidi non dovrebbero essere utilizzati in monoterapia.

La durata del trattamento è in gran parte dettata dal sito primario dell'infezione e dalle caratteristiche dell'ospite.

Per i pazienti immunocompetenti, si somministra la terapia antibiotica per 7-10 giorni, a condizione che sia stato raggiunto il controllo della fonte (ad esempio, attraverso la rimozione di cateteri infetti o il drenaggio di ascessi), che i pazienti abbiano risposto prontamente a questi interventi e alla terapia antimicrobica e che non vi sia un coinvolgimento osseo, endovascolare, polmonare o del sistema nervoso centrale. Se l'isolato risulta sensibile ai fluorochinoloni e non ci sono problemi di assorbimento gastrointestinale per i farmaci orali, i pazienti possono proseguire il ciclo di terapia con

ciprofloxacina o levofloxacina per via orale. Cicli di terapia più lunghi possono essere giustificati se il controllo della fonte è incerto o se ci sono siti di infezione noti che non possono essere drenati.

Dati osservazionali limitati supportano la possibilità di somministrare cicli abbreviati di antibiotici per la batteriemia da *P. aeruginosa* non complicata [173], [174]. In uno studio retrospettivo su 249 pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*, una durata più breve degli antibiotici (da 7 a 11 giorni, mediana 9) è stata associata a simile mortalità e probabilità di infezione ricorrente rispetto a una durata più lunga (da 11 a 21 giorni, mediana 16) dopo aggiustamento per i fattori di rischio di malattia grave [173]. La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a un adeguato controllo alla fonte e i pazienti trattati per più di 21 giorni, presumibilmente a causa di infezioni complicate, non sono stati inclusi. I cicli di antibiotici includevano un passaggio a un fluorochinolone orale in circa un terzo dei pazienti di entrambi i gruppi. Nonostante i limiti di questo studio, tra cui i confondenti non misurati, questi dati supportano la conclusione che un ciclo abbreviato può essere una strategia appropriata per alcuni pazienti.

Tuttavia, la durata ottimale della terapia rimane incerta quando si tratta di batteriemia dovuta a *P. aeruginosa* MDR, poiché la maggior parte degli studi non ha esaminato criticamente gli esiti in base alla durata della terapia. Inoltre, gli studi incentrati sui nuovi antibiotici con attività contro i bacilli gram-negativi MDR hanno confrontato i risultati con gli standard di cura esistenti o con la migliore terapia disponibile. La durata totale del trattamento in questi studi variava da 5 a 21 giorni, a seconda dei protocolli di sperimentazione clinica specifici, dei siti di infezione e delle valutazioni della risposta clinica. Pertanto, al momento non è possibile fornire raccomandazioni certe sulla durata ottimale della terapia per i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* MDR [174], [175]. Per i pazienti neutropenici si utilizza un singolo agente attivo e lo si continua a somministrare per almeno 14 giorni e fino al recupero della conta dei neutrofili. Alcuni specialisti continuano a somministrare due antibiotici ad attività antipseudomonas per via endovenosa, appartenenti a diverse classi terapeutiche, nei primi tre-cinque giorni di trattamento. Questo approccio è volto a migliorare le condizioni cliniche del paziente, dato l'alto rischio di mortalità associato, nonostante manchino evidenze scientifiche che ne confermino l'efficacia.

Altri interventi - Oltre alla terapia antimicrobica, è necessario intervenire sul sito primario dell'infezione. Tutti i cateteri infetti devono essere rimossi e gli ascessi o le ostruzioni devono essere drenati o rimossi quando possibile.

Prognosi.

Mortalità - La batteriemia dovuta a *P. aeruginosa* è associata a un alto tasso di mortalità rispetto alla batteriemia dovuta ad altri bacilli gram-negativi o organismi gram-positivi [176],[177].

Uno studio, che ha confrontato prospetticamente 314 pazienti con batteriemia dovuta a *P. aeruginosa* o *S. aureus*, ha rilevato che la mortalità era significativamente più alta con *P. aeruginosa* che con *S. aureus* meticillino-suscettibile (MSSA) o *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) (30,6%, 16,2% e 13,5%, rispettivamente) [176]. In un'analisi retrospettiva di 136 pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*, il tasso di mortalità a 30 giorni era del 39% [178]. Tassi di mortalità simili sono stati riportati tra i bambini e gli adolescenti con batteriemia da *P. aeruginosa* in presenza di neutropenia [177]. Anche la mortalità a 30 giorni attribuibile alla batteriemia da *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi è elevata, compresa tra l'8 e il 18,4% [179].

Fattori di rischio per prognosi sfavorevole - La mortalità è particolarmente elevata nei pazienti neutropenici e in quelli che presentano o sviluppano uno shock settico.

In uno studio su 133 episodi di batteriemia da *P. aeruginosa*, un'analisi di regressione logistica stepwise ha identificato quattro variabili che influenzano in modo indipendente l'esito [180]:

- Sviluppo di shock settico
- Neutrofili <500/mm³
- Terapia antibiotica iniziale inadeguata
- Sviluppo di metastasi settiche

Altri studi hanno dimostrato che la prognosi della batteriemia da *P. aeruginosa* è strettamente correlata alle condizioni di base dell'ospite e al sito primario dell'infezione. In uno studio su 100 episodi di batteriemia da *P. aeruginosa*, la sopravvivenza era direttamente correlata alla malattia di base [181]. 26 dei 47 pazienti (55%) con condizioni di base non fatali sono sopravvissuti, rispetto a 2 su 13 (15%) e 16 su 64 (25%) con

condizioni di base rapidamente fatali e infine fatali, rispettivamente. La mortalità è, inoltre, generalmente più elevata quando la batteriemia si associa a un'infezione polmonare [182]. In uno studio, è stato dimostrato che i pazienti con una patologia maligna sottostante (ematologica o di organi solidi) avevano una mortalità a 30 giorni del 22% in seguito a batteriemia associata a *P. aeruginosa* [162].

Anche la resistenza ai farmaci può impattare negativamente la prognosi. Due studi hanno rilevato che i ceppi di *P. aeruginosa* produttori metallo- β -lattamasi o β -lattamasi specifiche (PER-1) a spettro esteso determinano tassi di mortalità insolitamente elevati quando sono presenti nel flusso sanguigno [183], [43]. In uno studio prospettico multicentrico su 632 casi di batteriemia da *P. aeruginosa*, la resistenza ai carbapenemi (n = 145) non è stata associata a una mortalità complessivamente più elevata (35% contro 27% con ceppi sensibili); tuttavia, in un'analisi di sottogruppo, sono stati osservati tassi di mortalità a 30 giorni più elevati tra i pazienti con poche comorbidità in presenza di resistenza ai carbapenemi (odds ratio [OR] aggiustato da 6 a 10) [184]. Le variabili che sono state associate alla mortalità nei pazienti con batteriemia dovuta a *P. aeruginosa* MDR includono la presentazione con shock settico e una terapia antimicrobica iniziale inadeguata [185].

Altri fattori che sono stati associati a una prognosi sfavorevole includono la presenza di batteriemia polimicrobica (rispetto a quella monomicrobica) e l'età avanzata [178], [186], [187].

Effetto della terapia antimicrobica sulla prognosi - La scelta e la tempistica della terapia antibiotica sono fattori cruciali. In uno studio prospettico in terapia intensiva, una terapia antimicrobica inadeguata era statisticamente associata a un tasso di mortalità più elevato (62 contro 28%, RR 2,18, 95% CI 5,09-9,24, p<0,001) [188]. Circa il 10% dei pazienti in questo studio ha avuto una batteriemia da *P. aeruginosa*.

La prognosi della batteriemia da *P. aeruginosa* nei pazienti neutropenici con neoplasie ematologiche è migliorata nel tempo: uno studio retrospettivo ha mostrato un miglioramento della prognosi della batteriemia da *P. aeruginosa* negli anni dal 1992 al 1996 rispetto al periodo 1976-1982 [189]. Questo miglioramento è dovuto principalmente a cambiamenti nella gestione dell'infezione:

- Uso più frequente dei nuovi β -lattamici anti-pseudomonas e della ciprofloxacina al posto degli aminoglicosidi come monoterapia.
- Rimozione tempestiva dei cateteri.

1.5.4 Endocardite.

Epidemiologia.

L'endocardite infettiva (IE) dovuta a *P. aeruginosa* non è un'infezione comune, ma quando si verifica è fortemente associata all'uso di droghe per via iniettiva (IDU) e/o a valvole cardiache protesiche e pacemaker [157]. Oltre il 90% dei casi di IE dovuta a *P. aeruginosa* è stato riportato in persone che si iniettano droghe (PWID), e la maggior parte dei pazienti non presentava precedenti patologie cardiache strutturali. Sono state descritte epidemie di endocardite da *P. aeruginosa* in PWID, principalmente consumatori di pentazocina e tripeleennamina, presumibilmente associate alla miscelazione delle droghe in acqua contaminata [190],[191]. *P. aeruginosa* è anche una causa occasionale di endocardite nosocomiale, che rappresenta il 10% dei casi in una piccola serie di unità di terapia intensiva [192].

Caratteristiche cliniche.

In generale, le manifestazioni cliniche dell'EI sono simili, sia che sia dovuta a *P. aeruginosa* che ad altri organismi. Tuttavia, data la stretta associazione con l'IDU, la valvola più frequentemente coinvolta è la tricuspide. Inoltre, può verificarsi un coinvolgimento di più valvole. In uno studio ha evidenziato che, su 34 casi appartenenti ad un unico centro, 13 avevano un coinvolgimento isolato della valvola tricuspide e un altro caso presentava un'infezione combinata della valvola tricuspide e polmonare [193]. Poiché l'infezione della tricuspide è comune, molti pazienti presentano manifestazioni polmonari, tra cui tosse, dolore toracico ed emottisi. Questi pazienti spesso presentano lesioni polmonari multiple discrete che possono progredire fino alla cavitazione. I pazienti con infezioni valvolari sinistre spesso sviluppano sintomi fulminanti o rapidamente progressivi, dovuti a insufficienza cardiaca congestizia o embolia di arterie di grandi o medie dimensioni.

I pazienti con infezione della valvola tricuspide hanno in genere un decorso meno fulminante e una prognosi migliore rispetto ai pazienti con coinvolgimento valvolare sinistro. In uno studio, 20 dei 25 pazienti con infezione del lato destro del cuore sono guariti con terapia medica o combinata medico-chirurgica rispetto a solo 3 dei 9 pazienti con infezione del lato sinistro [194].

Diagnosi.

In caso di batteriemia da *P. aeruginosa*, la diagnosi di endocardite può essere fatta con l'ecocardiografia e l'applicazione dei criteri di Duke per l'endocardite.

La maggioranza dei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* non è affetta da IE e anche i pazienti che presentano fattori di rischio sottostanti per l'IE, come i pazienti con protesi valvolari, possono avere una batteriemia da *P. aeruginosa* in associazione a un'infezione del tratto urinario o di ferita. Pertanto, sarebbe poco pratico e di scarsa resa eseguire l'ecocardiografia in tutti i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*. Si valuta l'IE tra i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* nei seguenti contesti:

- Mancata eliminazione dell'infezione del flusso sanguigno con una terapia appropriata.
- Presenza di altri segni caratteristici di IE, tra cui nuovi soffi di rigurgito o evidenza di malattia embolica alla periferia, ai polmoni o al sistema nervoso centrale.
- Presenza di condizioni sottostanti che aumentano il rischio di IE, tra cui l'uso di droghe per iniezione, valvole protesiche, dispositivi cardiaci e una precedente storia di endocardite [195]. In uno studio osservazionale sulla batteriemia in pazienti con dispositivi cardiaci, la batteriemia da *P. aeruginosa* era altamente associata all'infezione correlata al dispositivo cardiaco (odds ratio 50,28, 95% CI 4,16-606,93) rispetto alla batteriemia da altri organismi gram-negativi [196].

Gestione terapeutica.

Il trattamento dell'endocardite da *P. aeruginosa* richiede generalmente una combinazione di antibiotici e chirurgia per ottenere la guarigione. Questo approccio si basa sul fatto che gli antibiotici β -lattamici possiedono un'attività battericida lenta contro l'organismo, non presentano un effetto post-antibiotico e possono rapidamente favorire lo sviluppo di resistenza. Per la terapia antimicrobica dell'IE da *P. aeruginosa*, si raccomanda una combinazione di due antibiotici antipseudomonas per via endovenosa, appartenenti a classi diverse e a cui l'isolato è sensibile (Tabella 1). Uno di questi antibiotici dovrebbe essere un aminoglicoside, a meno che la nefrotossicità non ne precluda l'utilizzo. La durata della terapia deve essere di almeno 6 settimane. Non esistono dati pubblicati che confrontino la terapia combinata con la monoterapia per l'endocardite infettiva causata da *P. aeruginosa*, poiché questa infezione è relativamente rara. La maggior parte della

letteratura disponibile descrive il trattamento utilizzando un regime antimicrobico combinato. [191], [197].

È consigliato un consulto chirurgico precoce in tutti i casi di endocardite da *P. aeruginosa* per ottenere una prognosi migliore, soprattutto con la sostituzione precoce della valvola, specialmente in caso di malattia del lato sinistro. Quando l'endocardite da *P. aeruginosa* è complicata da ascesso splenico, la splenectomia dovrebbe essere eseguita prima della sostituzione della valvola.

La terapia fagica è stata valutata per le infezioni endovascolari da *P. aeruginosa* in case report e studi su animali [198], [199]. Questa strategia rimane in fase sperimentale, e la frequenza e l'importanza della resistenza acquisita al trattamento fagico sono ancora argomenti poco chiari.

Prognosi.

L'endocardite da *P. aeruginosa* è associata a prognosi negativa. In uno studio su pazienti con batteriemia da *S. aureus* e *P. aeruginosa*, l'endocardite è emersa come un fattore determinante indipendente di mortalità ospedaliera (OR 4,62; 95% CI 2,45-8,73) [176]. In una revisione di 27 casi di IE da *P. aeruginosa* in pazienti non utilizzatori di droghe per iniezione, i tassi di mortalità sono stati del 29% e del 40% rispettivamente per i casi acquisiti in comunità e in ospedale [200]. L'età superiore ai 60 anni e la presenza di un dispositivo protesico sono stati associati a tassi di mortalità ancora più elevati.

Nei pazienti con IE sinistra causata da *P. aeruginosa*, la prognosi della terapia medica è peggiore rispetto alla terapia combinata medica e chirurgica riscontrata nell'endocardite causata dalla maggior parte degli altri organismi [190], [191]. La sostituzione precoce della valvola è stata dimostrata migliorare la prognosi ed è indicata nei casi resistenti alla terapia medica e nei casi complicati da instabilità emodinamica.

1.5.4 Cute E Tessuti Molli.

P. aeruginosa può causare diverse infezioni cliniche specifiche della pelle, dei tessuti molli e delle ossa (SSTI) [201]. Alcune sindromi sono classicamente o più comunemente associate a *P. aeruginosa*, in particolare. Queste includono:

- Ecthyma gangrenosum

- Infezioni da ferite da ustione
- Follicolite associata all'esposizione a vasche idromassaggio
- Infezione del piede per danno da puntura dell'unghia
- Sindrome delle unghie verdi
- Pericondrite in seguito a piercing all'orecchio o agopuntura

Inoltre, *P. aeruginosa* può essere coinvolto in altre infezioni generali della pelle e dei tessuti molli, come la cellulite (in particolare nei pazienti neutropenici), le infezioni post-operatorie, le infezioni in seguito a traumi (in particolare dopo lesioni in ambienti acquatici) e le infezioni delle ulcere da decubito croniche. L'osteomielite da *P. aeruginosa* può derivare dall'invasione diretta o dalla diffusione ematogena, soprattutto nei consumatori di droghe per iniezione. L'osteomielite della base cranica associata a otite esterna maligna è più comunemente causata da *P. Aeruginosa*.

Come per altre infezioni, le infezioni dei tessuti molli da *P. aeruginosa* sono spesso associate a esiti peggiori rispetto ad altri patogeni. Per esempio, in un'indagine prospettica su 132 pazienti sottoposti a innesti cutanei per difetti dei tessuti molli, *P. aeruginosa* è emerso come il microrganismo eziologico più frequente nei casi di perdita dell'innesto cutaneo causata da infezione (58%) [202]. Le infezioni dovute a *P. aeruginosa* erano più fulminanti e avevano una probabilità 4,2 volte maggiore di richiedere un nuovo intervento rispetto a quelle causate da altri organismi.

Principi di gestione terapeutica.

In generale, il trattamento delle infezioni cutanee, dei tessuti molli e delle ossa da *P. aeruginosa* deve includere un debridement chirurgico aggressivo di qualsiasi tessuto necrotico e delle escare infette, oltre alla terapia antibiotica. Le opzioni antibiotiche includono β -lattamici, carbapenemi o fluorochinoloni con attività antipseudomonas (Tabella 1). In generale, gli aminoglicosidi non dovrebbero essere utilizzati in monoterapia per le infezioni in questi siti.

Le combinazioni di inibitori avanzati delle β -lattamasi (come ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam) possono avere un ruolo nel trattamento delle infezioni cutanee, dei tessuti molli e delle ossa causate da infezioni da *P. aeruginosa* MDR ed XDR, se non è possibile utilizzare altri agenti (ad esempio, a causa dell'allergia ai farmaci) [203], [204]. Un recente studio che ha valutato la suscettibilità dei ceppi di *P. aeruginosa* che causano SSTI isolati da 47 centri di vari Paesi ha riportato che il 98,6% dei ceppi era suscettibile al ceftolozane-tazobactam, il 98,3% al ceftazidime-avibactam e il 98,3% all'imipenem-

relebactam [205]. Una recente revisione sistematica ha dimostrato che le SSTI causate da *P. aeruginosa* difficili da trattare sono l'indicazione più comune per l'uso off-label di ceftolozane-tazobactam (37,7%) con un tasso di successo clinico del 79,6% [206]. Inoltre, la maggior parte delle esperienze reali con ceftolozane-tazobactam ha mostrato buoni risultati clinici nel sottogruppo di pazienti con SSTI dovute a *P. aeruginosa* [207], [208]. Quindi, i nuovi agenti antipseudomonas potrebbero presto essere indicati come terapia di prima linea per le SSTI da *P. aeruginosa* difficili da trattare [209]. Nonostante la delafloxacin possa offrire un vantaggio teorico nelle infezioni polimicrobiche dei tessuti molli, quando è necessaria una copertura sia contro *P. aeruginosa* sia contro MRSA, di solito si preferiscono altri regimi terapeutici più consolidati in attesa di ulteriori dati sull'efficacia della delafloxacin in tali contesti. La durata tipica della terapia antimicrobica per le infezioni della pelle e dei tessuti molli è di 10-14 giorni; tuttavia, se i segni e i sintomi clinici dell'infezione si risolvono prima, il trattamento antibiotico può essere interrotto in tempi più brevi. È possibile che alcuni pazienti manifestino ancora segni locali di infezione alla fine delle due settimane di trattamento; in questi casi, di solito si prosegue con la terapia antibiotica orale (se l'isolato è sensibile) fino a quando tutto l'eritema non sia risolto. La rivalutazione di routine del paziente è essenziale e la terapia antimicrobica deve essere riconsiderata quando sono più probabili altre cause non infettive e si ritiene che *P. aeruginosa* sia solo colonizzatore [210].

La durata abituale della terapia antimicrobica per l'osteomielite è di 6 settimane dopo il debridement chirurgico. Se l'isolato è sensibile ai fluorochinoloni, si può ricorrere alla terapia con ciprofloxacina orale (750 mg due volte al giorno).

1.5.5 Infezione Da Ustione.

Le infezioni cutanee da *P. aeruginosa* che complicano le lesioni da ustione sono gravi e spesso associate a resistenza agli antibiotici, giustificando l'uso di una terapia empirica combinata. Tuttavia, queste infezioni hanno spesso un esito negativo nonostante la terapia messa in atto sia appropriata [211], [212].

Epidemiologia.

P. aeruginosa è uno degli organismi più comunemente isolati dai pazienti ustionati, rappresentando in uno studio il 57% dei risultati positivi di tamponi e colture di tessuti [213]. Secondo una revisione sistematica e una metanalisi, *P. aeruginosa* è l'organismo causale più comune tra le infezioni delle ferite da ustione associate a gram-negativi ed è un fattore predittivo indipendente di mortalità [214].

L'infezione della ferita da ustione da *P. aeruginosa* si verifica più comunemente passata la prima settimana di ricovero, questo sottolinea l'importanza delle pratiche di prevenzione e di controllo delle infezioni per ridurre il rischio di infezione [215].

Tra i bambini, i fattori associati a un maggior rischio di infezione da *P. aeruginosa* includono ustioni da fiamma e da inalazione, ustioni a tutto spessore e un coinvolgimento della superficie corporea totale superiore al 30% [216].

Patogenesi.

I pazienti con ustioni estese sono considerati immunosoppressi sulla base dell'alterata attività dei neutrofili, della disfunzione dei linfociti T e dello squilibrio nella produzione di citochine [217],[218]. La colonizzazione dell'escara da ustione con *P. aeruginosa* (fino a 10⁵ di batteri per grammo di tessuto) è comune. Le ustioni distruggono la barriera fisica cutanea consentendo ai batteri presenti sulla superficie della pelle di invadere il derma e di entrare nei linfatici lungo i setti fibrosi. Dopo tale invasione, gli organismi possono proliferare nel tessuto necrotico e invadere i vasi sanguigni, determinando una batteriemia secondaria.

Reperti fisici.

L'esame della cute in pazienti con ustioni complicate da un'infezione da *P. aeruginosa* rivela tipicamente la decolorazione dell'escara da ustione, il sanguinamento nel tessuto sottocutaneo e la degenerazione del tessuto di granulazione. I tessuti sani adiacenti possono diventare rapidamente edematosi, emorragici e necrotici, sviluppando nuove lesioni nodulari ed escare per diffusione centrifuga. Di solito sono presenti segni e sintomi sistemici identici a quelli osservati con altre infezioni batteriche sistemiche.

Diagnosi.

La diagnosi di infezione da *P. aeruginosa* nei pazienti ustionati può essere fatta attraverso la crescita dell'organismo su colture quantitative da una biopsia ottenuta dalla pelle ustionata e da tessuto adiacente non bruciato. Una conta delle colonie di 10⁵ organismi per grammo di tessuto, in presenza di risultati clinici coerenti, è indicativa di un'infezione della ferita da ustione, al contrario di una semplice colonizzazione.

Il test molecolare con la reazione a catena della polimerasi potrebbe essere uno strumento utile per rilevare la *P. aeruginosa* nelle ferite da ustione, ma non è ampiamente disponibile al di là degli studi di ricerca [219]. Fornisce risultati rapidi e può distinguere *P. aeruginosa* da altre specie di *Pseudomonas* e da altri bacilli gram-negativi che potrebbero assomigliare a *P. aeruginosa* attraverso i metodi diagnostici convenzionali. Nuovi strumenti diagnostici, come l'ibridazione in situ fluorescente degli acidi nucleici peptidici (PNA-FISH) e la spettrometria di massa (MS) a desorbimento laser assistito/ionizzazione a tempo di volo (MALDI-TOF), possono accelerare l'identificazione batterica e i test di suscettibilità e migliorare i tempi per un trattamento antimicrobico appropriato [220].

Resistenza agli antimicrobici.

Nei pazienti ustionati con infezioni da *P. aeruginosa* è stato osservato un alto tasso di resistenza agli antibiotici, che influenza le decisioni sulla terapia empirica. Ad esempio, in uno studio su 70 isolati di *P. aeruginosa* provenienti da pazienti di un centro ustioni in Iran, l'89% era resistente alla ticarcillina-clavulanato, il 76% a gentamicina e imipenem e il 20% a meropenem [221]. In un altro studio condotto in un centro ustioni in Svezia ha riportato che il 26% degli isolati di *P. aeruginosa* dal 1994 al 2012 era resistente ai carbapenemi [222].

Alcune caratteristiche possono essere associate a una maggiore probabilità di infezione da organismi resistenti. I fattori di rischio per l'acquisizione di *P. aeruginosa* resistente all'imipenem sono stati identificati in un'analisi multivariata di 133 pazienti (93 con *P. aeruginosa* resistente all'imipenem e 40 con *P. aeruginosa* sensibile all'imipenem) ricoverati in un'unità per ustionati in Turchia tra luglio 2003 e novembre 2004 [223]. I fattori di rischio indipendenti includevano:

- Uso precedente di carbapenemi (odds ratio [OR], 7,4)

- Uso precedente di antibiotici ad ampio spettro (OR, 6,5)
- Durata del ricovero (OR, 3,6)
- Presenza di *P. aeruginosa* resistente all'imipenem nell'unità (OR, 2,6)
- Precedente presenza di *P. aeruginosa* sensibile all'imipenem nel paziente (OR, 1,7)

Trattamento.

Il trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa* nelle ferite da ustione prevede un debridement chirurgico aggressivo del tessuto necrotico e dell'escara infetta, nonché una terapia antimicrobica sistemica.

Prima che siano disponibili i risultati dei test di sensibilità negli ustionati con gravi infezioni da *P. aeruginosa*, la terapia empirica suggerisce l'utilizzo di una combinazione di due antibiotici. Questa scelta è motivata dalla presenza di un elevato carico di organismi e dalla probabilità di infezione o sviluppo di organismi resistenti. I regimi possibili includono ceftazidime, cefepime, ciprofloxacina, aztreonam o un carbapenemo antipseudomonas in combinazione con un aminoglicoside (tobramicina, amikacina o gentamicina) (Tabella 1).

Una volta disponibili i risultati dei test di suscettibilità, è opportuno passare ad una terapia diretta con un singolo agente a cui *P. aeruginosa* sia sensibile.

Quando si sospetta o si documenta un'infezione della pelle e dei tessuti molli da *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi (CRPA), si possono utilizzare ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam o cefiderocol [224]. Anche i nuovi fluorochinoloni finafloxacina e delafloxacina sembrano promettenti per il trattamento della CRPA [225].

La mortalità delle infezioni da *P. aeruginosa* nelle ferite da ustione e della sepsi associata può essere molto elevata [212]. Tuttavia, come emerso da uno studio su 100 pazienti condotto a Bucarest [226], la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo delle infezioni nel contesto delle ustioni, anche quelle causate da *P. aeruginosa*, possono portare ad un tasso di mortalità notevolmente inferiore, pari al 9%.

Prevenzione.

Data l'alta incidenza di resistenza agli antimicrobici e le sfide nel trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa*, la prevenzione di tali infezioni assume un'importanza

particolare nel ridurre il loro impatto sulla salute. Sono state utilizzate misure per diminuire l'incidenza dell'infezione cercando di ridurre la popolazione batterica colonizzante. Queste includono la pulizia, il debridement e la medicazione, nonché l'applicazione di antimicrobici topici. La protezione da successive infezioni da *P. aeruginosa* attraverso la vaccinazione è in fase di valutazione [227].

Tabella 1. Antibiotici antipseudomonas

Classe	Agente	Dose
Combinazioni di penicillina-beta-lattamasi inibitore	Piperacillina/Tazobactam	4.5 g EV/6h
	Ticarcillina/clavulanato	3.1 g EV/4h
Cefalosporine	Ceftazidime	2 g EV/8h
	Cefepime	2 g EV/8 o 12 h
	Cefoperazone	2 g EV/12h
	Cefiderocol	2 g EV/8h
Monobattami	Aztreonam	2 g EV/8h
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	400 mg EV/8h o 750 mg OS/12h
	Levofloxacina	750 mg OS/24h
Carbapenemi	Meropenem	1 g EV/8h
	Doripenem	500 mg EV/6h
	Imipenem	500 mg EV/6h
Combinazioni di beta-lattamasi-inibitori avanzati	Ceftazidime/Avibactam	2.5 g EV/8h
	Ceftolozane/Tazobactam	1.5-3g EV/8h
	Imipenem/Cilastina/Relebactam	1.25g EV/6h
Aminoglicosidi	Tobramicina	
	Gentamicina	
	Amikacina	
	Piazomicina	
Polimixine	Colistina	
	Polimixina B	

2. Obiettivo dello studio

Come detto in precedenza le infezioni del flusso sanguigno causate da *Pseudomonas aeruginosa*, sono una complicanza comune ed eccezionalmente pericolosa, caratterizzata da una significativa morbilità e mortalità.

La comprensione dei modelli di resistenza agli antibiotici, la presentazione così come le potenziali evoluzioni cliniche sono ampiamente noti in popolazioni vulnerabili come i pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva o i pazienti neutropenici sottoposti a chemioterapia e trapianto di cellule staminali ematopoietiche per tumori maligni ematologici. Purtroppo, le conoscenze esistenti al di fuori di questi contesti rimangono carenti, in particolare nel contesto dei pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna, limitando la generalizzabilità dei risultati esistenti a questa popolazione di pazienti più ampia.

Lo scopo del presente studio è quello di valutare le caratteristiche cliniche e i fattori di rischio per la mortalità a 30 giorni tra i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* ricoverati in reparti di medicina interna.

L'obiettivo secondario era quello di costruire un punteggio clinico bedside per predire il rischio di mortalità a 30 giorni nei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* ricoverati in medicina interna, fornendo uno strumento semplice che aiutasse a individualizzare le opzioni terapeutiche e gestionali per i pazienti esposti a un rapido e grave rischio di deterioramento.

3. Materiali e metodi

3.1 Caratteristiche dello studio e raccolta dati.

Questo studio osservazionale multicentrico retrospettivo ha incluso batteriemie dovute a *P. aeruginosa* verificatesi in pazienti ricoverati in medicina interna tra il 1° gennaio 2021 e il 31 dicembre 2022. Lo studio è stato condotto in 14 ospedali pubblici situati in 8 regioni italiane (Liguria, Piemonte, Lombardia, Lazio, Veneto, Emilia-Romagna, Puglia e Sicilia) attraverso la rete SITA GIOVANI (Progetto Observership 2023).

Se *P. aeruginosa* veniva stata isolato in più occasioni dallo stesso paziente, è stato incluso solo il primo episodio di batteriemia.

Ulteriori dettagli sui centri partecipanti sono riportati nella Tabella 2. In tutti i centri, un team dedicato di specialisti in malattie infettive seguiva costantemente i pazienti con batteriemia, dal momento della positività delle emocolture fino al decesso, alla dimissione o fino a 30 giorni dopo la diagnosi, a seconda di quale evento si fosse verificato per primo.

Tabella 2. Centri partecipanti allo studio.

1	Policlinico Universitario San Martino	Genova	1200 letti
2	Ospedale Molinette	Torino	1400 letti
3	Ospedale Santa Croce e Carle	Mestre	800 letti
4	Ospedale Ivrea	Ivrea	240 letti
5	Grande Ospedale Metropolitano Niguarda	Milano	1200 letti
6	Ospedale Nuovo	Legnano	550 letti
7	Ospedale Civile	Brescia	1300 letti
8	Azienda Ospedaliera Universitaria	Padova	1600 letti
9	Ospedale dell'Angelo	Mestre	680 letti
10	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico di Sant'Orsola	Bologna	1500 letti
11	Clinica Universitaria Agostino Gemelli	Roma	1500 letti

12	Policlinico Universitario Giovanni XXIII	Bari	1550 letti
13	Policlinico Universitario Gaspare Rodolico	Catania	800 letti
14	Policlinico Universitario Paolo Giaccone	Palermo	490 letti

3.2 Criteri di inclusione ed esclusione.

I casi erano idonei all'inclusione se avevano un'età ≥ 18 anni, avevano ricevuto ≥ 24 ore di trattamento antibiotico e avevano un'infezione del torrente ematico da *P. aeruginosa* confermata dalle emocolture durante la degenza nel reparto di medicina interna. L'infezione è stata considerata acquisita in ospedale se l'emocoltura positiva è stata prelevata almeno 48 ore dopo il ricovero. I criteri di esclusione erano il decesso entro le prime 24 ore dalla rilevazione della batteriemia, la presenza di altre infezioni concomitanti clinicamente significative.

3.3 Raccolta di dati epidemiologici.

Le cartelle cliniche sono state riviste retrospettivamente secondo un protocollo prestabilito che comprendeva le seguenti variabili: età, sesso e comorbidità cliniche. Tra le patologie raccolte, espresse sia singolarmente sia come indice di Charlson, figuravano: malattie cardiovascolari, diabete, insufficienza renale cronica, epatopatie, malattie neurologiche e vasculiti. Altre variabili raccolte includevano precedente terapia con steroidi o altri farmaci immunosoppressori, precedente splenectomia, precedente regime di terapia antibiotica, interventi chirurgici o procedure endoscopiche, presenza di dispositivi e ricovero ospedaliero nei 90 giorni precedenti.

Altre variabili considerate sono state la presenza di neutropenia grave (definita come conta assoluta dei granulociti $<500/\mu\text{L}$) e qualsiasi procedura invasiva subita dal paziente durante il ricovero o nei 30 giorni precedenti l'insorgenza della batteriemia da *P. aeruginosa*. Queste includevano: posizionamento di catetere urinario, catetere venoso centrale (CVC) o intervento chirurgico. Le caratteristiche relative all'infezione includevano una colonizzazione nei 90 giorni precedenti il ricovero, la suscettibilità antimicrobica dell'isolato di *P. aeruginosa*, la fonte dell'infezione e l'adeguato controllo della fonte, la terapia antibiotica contro *P. aeruginosa* e l'evoluzione clinica, compresa la mortalità per tutte le cause a 30 giorni.

3.5 Endopoint.

L'endpoint primario era la mortalità per tutte le cause entro 30 giorni dalla prima emocoltura positiva per *PA*. Gli outcome secondari erano l'identificazione dei fattori di rischio associati alla mortalità intraospedaliera a 30 giorni della batteriemia da *P. aeruginosa* e la creazione di un punteggio clinico bed side per individuare le opzioni terapeutiche e gestionali delle infezioni del flusso sanguigno da *P. aeruginosa* nei reparti di medicina interna.

3.6 Altre definizioni.

Le definizioni delle seguenti variabili sono state stabilite prima dell'analisi dei dati. Un episodio di batteriemia da *P. aeruginosa* è stato definito come almeno un'emocoltura centrale o periferica risultata positiva per *P. aeruginosa*, ottenuta da un paziente con segni e/o sintomi di infezione. L'insorgenza della batteriemia è stata definita come la data di raccolta della prima emocoltura che ha prodotto l'isolato dello studio. Lo shock settico è stato registrato nelle prime 24 ore dall'insorgenza della batteriemia da *P. aeruginosa* ed è stato definito in linea con la terza definizione di consenso internazionale per la sepsi e lo shock settico (SEPSIS-III).

Per quanto riguarda la fonte della batteriemia, la diagnosi e la classificazione dell'infezione sono state definite in base ai criteri dei US Centers for Disease Control and Prevention; la fonte della batteriemia è stata suddivisa in due categorie: a basso rischio (infezioni del tratto urinario, del CVC e della cute e dei tessuti molli) e ad alto rischio (tutte le altre fonti). Il controllo precoce e adeguato della fonte è stato definito come la rimozione di dispositivi infetti preesistenti (es. rimozione di CVC quando fosse ritenuto responsabile dell'infezione) o il drenaggio di una raccolta di fluidi infetti/tessuto necrotico ritenuti all'origine della batteriemia da *P. aeruginosa*. Il controllo del focolaio veniva considerato adeguato se eseguito entro 24 ore dall'insorgenza della batteriemia.

Un episodio di batteriemia correlata al catetere (CRBSI) è stato definito quando *P. aeruginosa* veniva isolato contemporaneamente da un campione di sangue e dalla cultura della punta del catetere, oppure quando le culture da vena periferica e da catetere centrale hanno soddisfatto i criteri quantitativi di CRBSI o il criterio di tempo differenziale di positività.

L'infezione del flusso sanguigno è stata definita "primaria" quando la fonte dell'infezione non era clinicamente identificabile e non venivano soddisfatti i sopracitati criteri.

La batteriemia è stata definita "polimicrobica" quando altri organismi sono cresciuti in un set di emocolture in cui è stata isolata la *PA*.

La presenza di stafilococchi coagulasi-negativi (CoNS) da una singola emocoltura in cui è cresciuto *P. aeruginosa* non è stata considerata come "polimicrobica", ma come una contaminazione dell'emocoltura da un normale organismo residente sulla cute.

Il trattamento con corticosteroidi è stato considerato come prednisone >25 mg/die o corticosteroide equivalente per più di 7 giorni.

I β -lattamici antipseudomonas sono stati definiti come: ceftazidime, cefepime, piperacillina/tazobactam.

Nuovi β -lattamici antipseudomonas: ceftobiprololo, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatina/relebactam.

Carbapenemi antipseudomonas: meropenem, imipenem

Le emocolture, l'identificazione degli organismi e i test di suscettibilità sono stati condotti in ogni centro partecipante in base a procedure operative standard. Le suscettibilità agli antibiotici sono state definite in base alle linee guida dell'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST v 13.0).

Quattro autori separati hanno valutato tutti gli antibiogrammi e definito tutti gli isolati come:

- DTR (Difficult-to-Treat Resistance) *PA*: l'isolato non è risultato sensibile a farmaci di prima linea quali fluorochinoloni antipseudomonas, piperacillina-tazobactam, cefalosporine antipseudomonas, aztreonam, meropenem, imipenem- cilastatina [112].
- MDR (Multi- Drug-Resistant) *PA*: l'isolato non è sensibile ad almeno 1 agente di 3 categorie antimicrobiche distinte tra β -lattamici antipseudomonas (es. ceftazidime, cefepime, piperacillina/tazobactam), carbapenemi (es. meropenem e imipenem), monobattami, aminoglicosidi, fluorochinoloni, fosfomicina o polimixine.

3.7 Etica.

Lo studio è stato approvato dal comitato di revisione istituzionale del centro coordinatore (Comitato Etico interaziendale, Città della Salute e delle Scienze, Torino, pratica N. 202/2023, PROT.N. 0066633) ed è stato conforme alla dichiarazione di Helsinki.

3.8 Analisi statistica.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati sono state riportate come mediana e rango interquartile per i dati continui o numero e percentuale per i dati ordinali,

a seconda dei casi. È stata eseguita una regressione logistica univariata per verificare il potenziale effetto causale di diverse covariate sulla mortalità. L'analisi multivariata è stata eseguita includendo le variabili clinicamente significative. Nell'analisi finale, sono stati stimati gli odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per l'outcome primario. Un valore $P < 0.05$ è stato considerato significativo. Le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier sono state utilizzate per confrontare la mortalità a 30 giorni tra i diversi gruppi. Le analisi di Cox proportional hazard sono state utilizzate per modellare gli effetti delle covariate sulla morte. Le analisi sono state eseguite con STATA 18 SE (Stata Corp).

4. Risultati

4.1 Pazienti

Nel periodo dello studio sono stati rilevati un totale di 639 episodi di batteriemie da *P. aeruginosa* nei 14 centri partecipanti. Di questi, 285 (44,6 %) si sono verificati in pazienti ricoverati in medicina interna (Tabella 3). L'età mediana era di 73,0 anni (range, 18,0- 94,0) e il 65,6% erano maschi. Il punteggio Charlson mediano al momento dell'insorgenza della batteriemia da *P. aeruginosa* era 4 (range 0-15). Le malattie neurologiche (105, 36,8%), le malattie cardiovascolari (100, 35,1%), il diabete (68, 23,2%), l'insufficienza renale cronica (62, 21,6%) e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (41, 14,4%) erano le condizioni di base più comuni. I pazienti con neoplasie ematologiche e tumori solidi erano 61 (21,4%), di cui 21 (7,4%) con neutropenia. Dei 285 pazienti, 26 (9,12%) sono stati sottoposti a chemioterapia e 23 (8,1%) ad agenti immunosoppressivi o a trattamento con corticosteroidi.

Alla presentazione della batteriemia, 143 (50,18%) pazienti avevano un catetere venoso centrale e 168 (58,95%) un catetere urinario. Lo shock settico è stato osservato in 38 (13,33%) pazienti.

4.2 Fonte di infezione e microbiologia.

La probabile origine della batteriemia da *P. aeruginosa* era il CVC in 58 (20,3%), le vie urinarie in 47 (16,5%) e le basse vie respiratorie in 24 (8,4%). In 104 (36,5%) pazienti, l'infezione del flusso ematico è stata definita "primitiva" in quanto non è stata trovata una fonte di infezione nota e i criteri per la CRBSI non erano soddisfatti. Altre fonti di infezione sono state trovate in 52 (18,2%) pazienti. Dei 285 ceppi isolati, 14 (4,91%) sono stati classificati come DTR-PA.

4.3 Trattamento antibiotico e controllo delle fonti.

Trattamento empirico appropriato e terapia mirata - 268 pazienti hanno ricevuto terapia antibiotica empirica, di questi 82,9% (227) è stato trattato con terapia empirica appropriata, principalmente con monoterapia con β -lattamici antipseudomonas (39; 17,2%) o carbapenemi (68; 29,9%). Tra i pazienti che hanno ricevuto solo terapia mirata (41; 15,3%), il 12,7% (34) ha ricevuto monoterapia mentre il 2,6% (7) ha ricevuto un trattamento combinato. I β -lattamici antipseudomonas sono stati somministrati in 22 (57%) pazienti, mentre i carbapenemi in 8 (20%). Nuovi β -lattamici antipseudomonas

sono stati utilizzati in 5 pazienti (13%). Una strategia risparmiatrice di carbapenemi è stata adottata per il trattamento empirico in 172 (64,2%) casi e 125 (46,6%) pazienti sono stati trattati con regime risparmiatore di carbapenemi sia nel trattamento empirico che mirato. Il controllo adeguato della fonte è stato eseguito in 81 (28,4%) pazienti.

4.4 Fattori di rischio di mortalità

Complessivamente, la mortalità a 30 giorni è stata del 22,5% (64), come illustrato nella *Figura 2*. L'analisi univariata ha identificato l'età, la neutropenia, il trattamento con corticosteroidi, un adeguato controllo della fonte e la presenza di un catetere urinario come fattori significativamente associati alla mortalità a 30 giorni (Tabella 5). Anche correggendo per il tempo di sopravvivenza con una regressione di Cox, la relazione è rimasta significativa (Tabella 6). Né la monoterapia né l'associazione come terapia empirica adeguata erano associate alla mortalità a 30 giorni come mostrato nella Tabella 4 ($P = 0,789$). Nel modello multivariato, un adeguato controllo della fonte (HR, 0,152 [95% CI, 0,039-0,59]) era protettivo contro la mortalità, mentre lo shock settico alla presentazione (OR, 6,962 [95% CI, 1,72-28,12]) era un fattore di rischio indipendente per la mortalità a 30 giorni (Tabella 7). La DTR-PA non è stata associata a un esito peggiore rispetto ai ceppi sensibili ($P = 0,766$).

Figura 2. Curva di sopravvivenza cumulativa dei pazienti con batteriemia da P. aeruginosa in reparti di medicina interna.

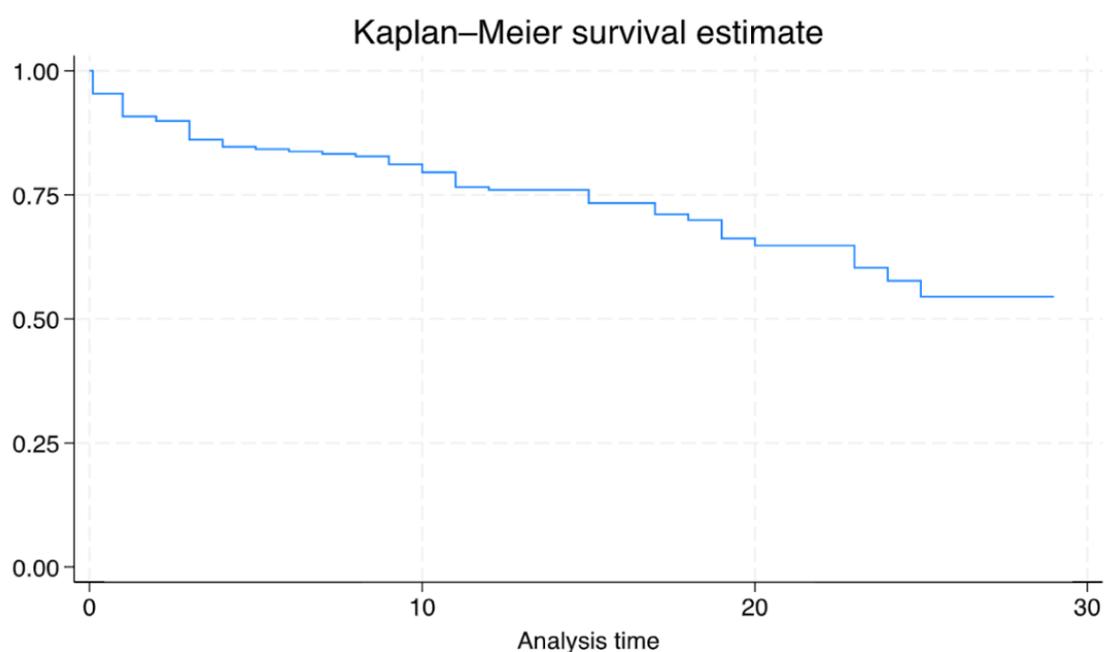


Tabella 3. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*, classificati per mortalità a 30 giorni.

Variabili	Overall (n=285)	Vivi (n=221, 77.5%)	Decessi (n°64, 22.5%)	P value
Età, (yr)	73 (18-94)	70 (18-94)	78 (39-92)	0.0003
Charlson score	4 (0-15)	4 (0-15)	5 (0-13)	0.183
Sesso (maschile)	187 (65.6%)	139 (66.5%)	40 (62.5%)	0.551
Comorbidità				
Diabete	68 (23.2%)	52 (23.5%)	16 (25.0%)	0.973
Malattie neurologiche	105 (36.8%)	79 (33.9%)	26 (40.6%)	0.476
Malattie cardiovascolari	100 (35.1%)	75 (33.3%)	25 (39.1%)	0.449
BPCO	41 (14.4%)	29 (13.1%)	12 (18.7%)	0.259
Insufficienza renale	62 (21.6%)	51 (23.1%)	11 (17.2%)	0.315
Insufficienza renale in dialisi	19 (6.7%)	15 (6.8%)	4 (6.25%)	0.571
Cirrosi	9 (3.16%)	0 (0.0%)	9 (4.1%)	0.098
Tumore	61 (21.4%)	43 (19.5%)	18 (28.1%)	0.137
Neutropenia severa	21 (7.4%)	13 (5.9%)	8 (12.5%)	0.074
Shock settico alla presentazione	38 (13.3%)	18 (9.0%)	20 (28.1%)	<0.01
Catetere venoso centrale	143 (50.2%)	113 (51.3%)	30 (46.9%)	0.549
Catetere urinario	168 (58.9%)	121 (54.8%)	47 (73.4%)	0.007
Corticosteroidi e immunodepressione iatrogena	23 (8.1%)	20 (9.1%)	3 (4.69%)	0.259

Chemioterapia	26 (9.12%)	17 (7.7%)	9 (14.1%)	0.119
Fonte di infezione				
UTI	47 (16.5%)	42 (19.0%)	5 (7.8%)	0.052
Polmonite	24 (8.4%)	15 (6.8%)	9 (14.1%)	0.023
BSI primitiva	104 (36.5%)	69 (31.2%)	35 (54.7%)	0.070
CRBSI	58 (20.3%)	52 (23.5%)	6 (9.4%)	0.015
Altri	52 (18.2%)	43 (19.5%)	9 (14.1%)	0.557
Adeguate source control	81 (28.4%)	77 (77.8%)	4 (28.6%)	0.001
Terapia empirica adeguata	227 (79.6%)	169 (80.5%)	58 (77.3%)	0.562
Terapia empirica di combinazione adeguata	51 (17.9%)	41 (19.5%)	10 (13.3%)	0.230
DTR-PA	14 (4.9%)	11 (4.9%)	3 (4.7%)	0.766

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; UTI: infezione delle vie urinarie; CRBSI: infezioni del flusso sanguigno correlate al catetere; DTR: resistenza difficile da trattare; neutropenia: conta assoluta dei neutrofili inferiore a 500/ μ L. Steroidi: prednisone >25 mg/die o corticosteroidi equivalente per più di 7 giorni. I dati continui sono espressi come mediana e intervallo (valore dell'intervallo inferiore - valore dell'intervallo superiore), i dati nominali sono espressi come percentuale).

Tabella 4: *Confronto tra le terapie antibiotiche più frequentemente utilizzate per il trattamento delle infezioni del flusso sanguigno da P. aeruginosa sulla mortalità.*

Trattamento antibiotico	Overall	Vivi	Decessi	P value
Terapia empirica con risparmiatori di carbapenemi	172 (64.2%)	142 (66.9%)	30 (53.6%)	0.063

Terapia mirata con risparmiatori di carbapenemi	125 (46.6%)	102(48.1%)	23(41.1%)	0.347
Carbapenemi in monoterapia	68 (25.4%)	49(23.1%)	19(33.9%)	0.098
Terapia di combinazione basata sui carbapenemi	10 (3.7%)	7(3.3%)	3(5.3%)	0.440
β -lattamici antipseudomonas ¹	139(51.1%)	113 (53.3%)	26(46.4%)	0.360
Nuovi regimi basati sui β -lattamici ¹	25 (9.3%)	20 (9.4%)	5 (8.9%)	1.000
Altri	21 (7.8%)	19(9.0%)	1 (3.6%)	0.265

¹ β -lattamici antipseudomonas: piperacillina/tazobactam, cefepime o ceftazidime;

²Nuovi β -lattamici antipseudomonas: ceftobiprolo o ceftolozane/tazobactam o ceftazidima/avibactam o meropenem/vaborbactam o imipenem/cilastatina/relebactam o cefiderocol

Tabella 5. Regressione logistica per la mortalità per tutte le cause a 30 giorni nei pazienti con P. aeruginosa batteriemia in medicina interna.

Variabili	OR	P value	IC 95%
Età	1.043	0.001	1.01-1.06
Neutropenia	1.27	0.026	1.13-6.85
Corticosteroidi e immunodepressione iatrogena	1.94	0.029	1.07-3.51
Adeguate source control	0.18	0.002	0.06-0.52
Catetere urinario	1.99	0.017	1.13-3.51

Tabella 6. Regressione di Cox per la mortalità per tutte le cause a 30 giorni

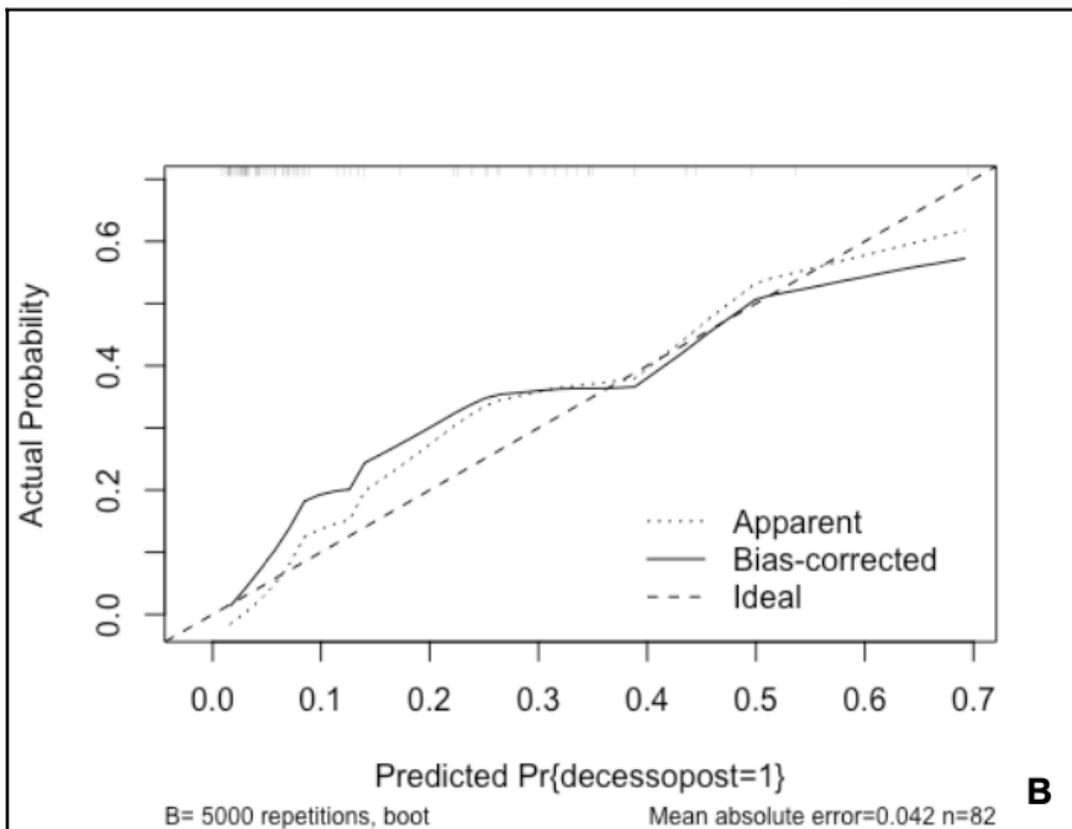
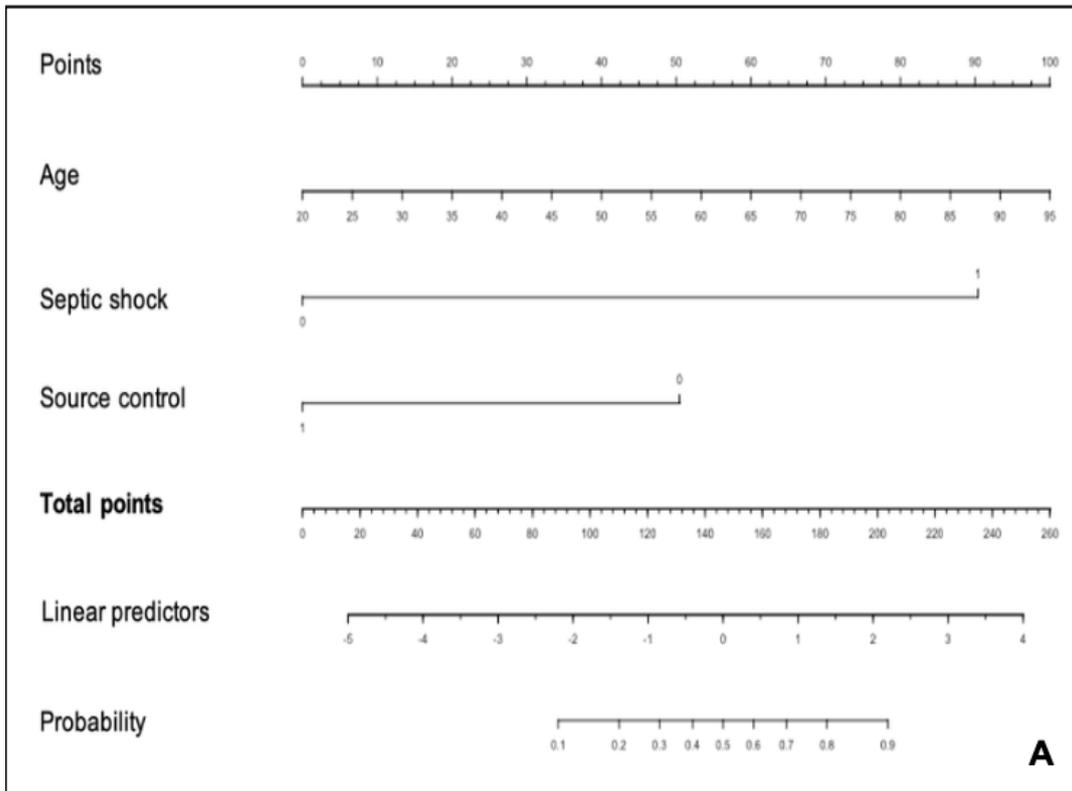
Variabili	HR	P value	IC 95%
Età	1.039	0.001	1.01-1.062
Neutropenia	1.27	0.251	0.73-3.24
Corticosteroidi e immunosoppressione iatrogena	1.4	0.062	0.82-2.4
Adeguate source control	0.11	0.000	0.368-0.38
Catetere urinario	2.32	0.003	1.33-4.06
Terapia antibiotica empirica adeguata	0.92	0.789	0.508-1.67
Tempo per un'adeguata terapia antibiotica	0.96	0.511	0.85-1.08

Tabella 7. Analisi multivariata per la mortalità.

Variabili	HR	Std.err	p	IC 95%
Età	0.679	0.575	0.647	0.13-3.568
Neutropenia	1.447	1.623	0.742	0.161-13.036
Immunosoppressione	0.581	0.472	0.504	0.12-2.86
Adeguate source control	0.152	0.105	0.006	0.039-0.59
Batteriemia a basso rischio	1.565	1.212	0.564	0.34-7.18
Shock settico	6.962	4.960	0.006	1.72-28.12

Sulla base dei dati disponibili, abbiamo costruito un modello prognostico per valutare il rischio di mortalità nei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* nei reparti di medicina interna. **Figura 5** è uno strumento visivo che può aiutare a valutare il rischio di mortalità di ciascun paziente ricoverato sulla base di alcune variabili cliniche facilmente utilizzabili anche al letto del paziente (il grafico di calibrazione è riportato nella **Figura 5**). Ogni variabile è correlata a un punteggio specifico e la loro somma (utilizzando le linee "punti" e "punti totali") consente al medico di ottenere la probabilità complessiva di mortalità (la linea inferiore, "probabilità"). Questo grafico mostra le differenze tra il rischio di mortalità e gli eventi reali, mostrando la previsione sull'asse *delle ascisse* e l'esito sull'asse *delle ordinate*. I dati effettivi utilizzati per costruire la calibrazione sono mostrati come piccole linee verticali nella parte superiore della figura. L'indice C era del 72,18%[31]. In base al nomogramma nei pazienti in medicina interna con batteriemia da *P. aeruginosa* possiamo misurare il rischio di mortalità e quindi modulare le opzioni antibiotiche, la sede più adeguata di cura e l'atteggiamento terapeutico da adottare.

Figura 5: Nomogramma (A) e curva di calibrazione (B) per prevedere il rischio di morte nei pazienti di medicina interna con batteriemia da *P. aeruginosa*.



5. Discussione

5.1 Impatto della batteriemia da *PA*: dalla terapia intensiva alla medicina interna

Le persone ricoverate in medicina interna sono spesso affette da molteplici malattie croniche che richiedono lunghe degenze, un alto tasso di CVC e questi elementi rendono le persone più suscettibili alle infezioni [228]. Un problema importante è rappresentato dalle batteriemie, che possono essere fonte di preoccupazione. Quasi il 40% delle batteriemie che si verificano in medicina interna sono sostenute da bacilli Gram-positivi, ma in studi recenti si è assistito ad un aumento dell'isolamento di bacilli Gram-negativi, tra cui *P. aeruginosa* [159], [229], [230], [231], [232].

Per quanto ne sappiamo, questo è il più ampio studio retrospettivo multicentrico fino ad oggi sulle caratteristiche cliniche e sui fattori di rischio per la mortalità della batteriemia da *Pseudomonas aeruginosa* in medicina interna.

Nel nostro studio, l'origine più comune delle batteriemie da *P. aeruginosa* è stata il CVC (20,3%), seguita dalle vie urinarie (16,5%) e dalle vie respiratorie inferiori (8,4%). Le batteriemie erano polimicrobiche nel 35,4 %.

A differenza di quanto accade in terapia intensiva, abbiamo notato una ridotta prevalenza di origine respiratoria, mentre la maggior parte è legata a CVC, raccolte addominali o alle vie urinarie [233].

5.2 Mortalità

La mortalità complessiva è stata del 22,5%. Questo dato è leggermente superiore a quello precedentemente riportato da *Frem et al.* [233] che riportano una mortalità complessiva del 18%. In un altro studio su 215 pazienti con batteriemia da *PA*, la mortalità complessiva è stata di quasi il 30%, ma il 29,8% dei casi aveva un'origine polmonare e si è notato un tasso più elevato di neutropenia (18,6%), trattamento con corticosteroidi (27,9%) e trattamento immunosoppressivo (25,1%) rispetto alla nostra coorte [234].

Il tasso di DTR-*PA* nel nostro studio è stato del 4,9%, un valore interessantiamente basso rispetto alla prevalenza complessiva di DTR-*PA* in Italia, pari al 12,5% [235]. In un'indagine condotta in 217 ospedali statunitensi, tra 13.013 pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*, al di fuori dell'ICU, l'11,8% è stato classificato come MDR.

5.3 Fattori di rischio per la mortalità

Nel nostro studio, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di decesso entro 30 giorni, indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero trattati con una terapia di combinazione o in monoterapia. Inoltre, i carbapenemi, indipendentemente dal fatto che fossero usati come monoterapia o in combinazione, non sono stati associati a una migliore sopravvivenza rispetto ai β -lattamici antipseudomonas più vecchi, come ceftazidime, cefepime o piperacillina/tazobactam. Anche quando i nuovi β -lattamici sono stati confrontati con altri trattamenti, non è stato osservato un vantaggio significativo nel tasso di sopravvivenza. Questi dati sono concordi con un precedente studio condotto in Israele [236].

La controversia sulla superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia è ancora aperta e non vi sono chiare evidenze di una superiorità clinica o microbiologica nell'utilizzo della terapia di combinazione con β -lattamici rispetto alla monoterapia per il trattamento di ceppi sensibili di *P. aeruginosa*. Infatti, in una metanalisi precedentemente pubblicata che includeva 1721 pazienti con infezioni da *P. aeruginosa* sensibile, non è stato riscontrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti che ricevevano β -lattamici + fluorochinoloni o aminoglicosidi rispetto alla monoterapia con β -lattamici, indipendentemente dal fatto che il trattamento fosse empirico o mirato [237].

In un'altra metanalisi incentrata sulle batteriemie da *P. aeruginosa*, un singolo antibiotico β -lattamico non è stato associato a un aumento della mortalità, così come l'uso di una combinazione di antibiotici, mentre gli studi prospettici hanno riportato una mortalità più elevata nel braccio della monoterapia [238]. In effetti, è stato suggerito che la terapia antibiotica iniziale, purché appropriata, sia associata a una riduzione della mortalità per tutte le cause, indipendentemente dalla scelta di una classe specifica o di una terapia di combinazione [239], [240]. Anche nel nostro studio, il 79,6% dei pazienti ha ricevuto un trattamento empirico appropriato, simile tra sopravvissuti e non sopravvissuti, probabilmente a causa del basso tasso di *PA*-DTR osservato. Nonostante il più ampio studio che abbia valutato l'effetto della resistenza ai carbapenemi nei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* abbia dimostrato che le condizioni di salute di base dei pazienti, piuttosto che il tipo di antibiotico impiegato, hanno avuto il maggior impatto sulla loro sopravvivenza [184]. Nel 17,9% dei pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione iniziale adeguata, la mortalità non è risultata diversa rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un solo antibiotico appropriato. Pertanto, si ipotizza che i pazienti

sperimentino gli stessi tassi di sopravvivenza, indipendentemente dal fatto che ricevano uno o due farmaci diversi, se almeno un antibiotico si è dimostrato efficace contro la *P. aeruginosa*, ma il rischio di morte è significativamente più elevato se il trattamento antibiotico appropriato viene ritardato [241], [242, 243]. D'altra parte, i nostri risultati hanno mostrato che lo shock settico è un fattore indipendente associato a un aumento del rischio di morte (OR 6,962), come già riportato in precedenza [179], [244], [245], [178]. L'unico fattore indipendente risultato proattivo per la mortalità è stato un adeguato controllo della fonte (HR 0,152, P=0,006, IC 95% 0,039-0,59).

Il catetere urinario è risultato fortemente associato a un aumento del rischio di morte, ma potrebbe essere considerato come un indicatore di fragilità e non è stato incluso nell'ulteriore analisi. Nella nostra indagine, come precedentemente riportato, una probabile fonte di batteriemia non è stata identificata nel 36,5% dei casi [8], [246]; mentre le fonti più comuni sono state i CVC e i cateteri urinari. Nel 28,4% dei pazienti è stato effettuato un controllo adeguato della fonte. L'identificazione precoce della fonte ha un ruolo chiave in quanto il suo adeguato controllo rappresenta un obiettivo fondamentale nella corretta gestione dell'infezione da *P. aeruginosa*. Infatti, in uno studio di controllo randomizzato su pazienti con infezioni del torrente ematico dovute a bacilli Gram-negativi, incluso *P. aeruginosa*, nei pazienti in cui era stato eseguito un adeguato controllo della fonte, il ciclo di antibiotici di 7 giorni è stato paragonabile a quello di 14 giorni [247].

Infine, abbiamo scoperto che i pazienti di medicina interna con batteriemia da *P. aeruginosa* sono esposti a un elevato rischio di mortalità. Abbiamo creato un nomogramma per stimare il rischio di morte all'interno dell'ospedale per i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* (Figura 5). All'interno del nomogramma, ogni variabile è rappresentata visivamente con un punteggio corrispondente. Combinando i punteggi assegnati ai vari fattori di rischio nei pazienti con infezioni del flusso sanguigno da *Pseudomonas aeruginosa*, è possibile ottenere una previsione del rischio di mortalità. È stata utilizzata un'analisi di regressione multivariata per esaminare i fattori predittivi associati alla mortalità a 30 giorni nei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*. Il modello iniziale comprendeva, oltre all'origine urinaria della batteriemia, l'immunosoppressione, la neutropenia, l'età, lo shock settico e il controllo della fonte infettiva. Da notare che il peso dello shock settico è massimo. Studi precedenti hanno riportato un aumento dei tassi di insufficienza d'organo, sepsi e mortalità nei pazienti di età ≥ 65 anni con infezioni del flusso ematico da Gram-negativi rispetto agli altri. Inoltre,

i pazienti di età ≥ 65 anni hanno maggiori probabilità di presentare insufficienza d'organo, shock settico e degenze ospedaliere più lunghe [248], [249], [250]. Per questo motivo, anche se nel nostro studio l'età è risultata associata alla mortalità solo nell'analisi univariata, dopo la calibrazione, l'età è stata scelta per essere inclusa nel nomogramma. Abbiamo testato lo strumento di previsione con curve di calibrazione e valutato il suo funzionamento. Utilizzando questo semplice sistema di punteggio, i medici possono identificare rapidamente i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* che sono a più alto rischio di morte. Queste informazioni possono quindi essere utilizzate per guidare le decisioni terapeutiche e potenzialmente migliorare le evoluzioni cliniche dei pazienti. Secondo i risultati previsti, il sistema di punteggio potrebbe persino essere utilizzato per assegnare nuovi β -lattamici/ β -lattamasi inibitori ai pazienti che ne hanno più bisogno. Per quanto ne sappiamo, questo è il primo studio multicentrico che ha sviluppato un nomogramma in grado di valutare facilmente il rischio di morte nei pazienti di medicina interna con batteriemia da *P. aeruginosa*. Questo studio presenta diverse forze. Innanzitutto, il nostro studio è multicentrico, è costituito da una coorte congrua di infezioni del flusso sanguigno da *Pseudomonas aeruginosa* in medicina interna e fornisce uno strumento pratico basato su pochi predittori facilmente disponibili. Infine, il nostro nomogramma è stato validato e ha mostrato buone capacità discriminanti, di calibrazione e una solida utilità clinica e stabilità.

Tuttavia, il nostro studio presenta anche alcune inevitabili limitazioni. Sebbene sia multicentrico, il disegno retrospettivo della nostra analisi potrebbe comportare potenziali bias. In secondo luogo, sebbene abbiamo calibrato e validato internamente un nomogramma in grado di prevedere facilmente il rischio di morte a 30 giorni nei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*, la mancanza di una validazione esterna rappresenta uno svantaggio per questo studio. Pertanto, in futuro sarà necessario condurre studi prospettici per verificare le prestazioni del nomogramma. In secondo luogo, il basso tasso di MDR-PA nel nostro studio limita la riproducibilità di questi dati in contesti con elevata prevalenza di organismi MDR.

6. Conclusione

Questo studio ha dimostrato che i pazienti di medicina interna con batteriemia da *P. aeruginosa* hanno un'elevata mortalità a 30 giorni e che un trattamento iniziale a spettro ristretto è non inferiore in termini di sopravvivenza rispetto a un trattamento combinato o a molecole ad ampio spettro, quando è provata la suscettibilità agli antibiotici. Il nostro nomogramma prevedeva che lo shock settico fosse un segno di prognosi sfavorevole e che il controllo della fonte risultasse fortemente associato a un aumento della sopravvivenza. La neutropenia o altre forme di immunosoppressione non erano associate a un aumento della mortalità nella nostra coorte, ma la prevalenza di pazienti immunosoppressi era bassa. Il nomogramma proposto nel nostro studio ha fornito un'adeguata coerenza e discriminazione nella valutazione del rischio di morte dei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*. L'uso razionale di questo nomogramma può aiutare i medici a migliorare le scelte terapeutiche e gestionali nel trattamento dei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa*.

7. Bibliografia

1. Labarca, J.A., D.A. Pegues, E.A. Wagar, *et al.*, *Something's rotten: a nosocomial outbreak of malodorous Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 1998. **26**(6): p. 1440-6.
2. Kanj, S.S., *Epidemiology, microbiology, and pathogenesis of Pseudomonas aeruginosa infection*. UpToDate, 2024.
3. Weiner-Lastinger, L.M., S. Abner, J.R. Edwards, *et al.*, *Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2020. **41**(1): p. 1-18.
4. Wang, L., Y. Wang, X. Fan, *et al.*, *Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(45): p. e1931.
5. Funada, H. and T. Matsuda, *Changes in the incidence and etiological patterns of bacteremia associated with acute leukemia over a 25-year period*. Intern Med, 1998. **37**(12): p. 1014-8.
6. Gudiol, C., C. Royo-Cebrecos, J. Laporte, *et al.*, *Clinical features, aetiology and outcome of bacteraemic pneumonia in neutropenic cancer patients*. Respirology, 2016. **21**(8): p. 1411-1418.
7. Kara, O., P. Zarakolu, S. Ascioğlu, *et al.*, *Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies*. Infect Dis (Lond), 2015. **47**(10): p. 686-93.
8. Tofas, P., M. Samarkos, E.T. Piperaki, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa bacteraemia in patients with hematologic malignancies: risk factors, treatment and outcome*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017. **88**(4): p. 335-341.
9. Aurora, A., T.D. Le, K.S. Akers, *et al.*, *Recurrent bacteremia: A 10-year retrospective study in combat-related burn casualties*. Burns, 2019. **45**(3): p. 579-588.
10. Crabtree, T.D., T.G. Gleason, T.L. Pruett, *et al.*, *Trends in nosocomial pneumonia in surgical patients as we approach the 21st century: a prospective analysis*. Am Surg, 1999. **65**(8): p. 706-9; discussion 710.
11. Moise, P.A., M. Gonzalez, I. Alekseeva, *et al.*, *Collective assessment of antimicrobial susceptibility among the most common Gram-negative respiratory pathogens driving therapy in the ICU*. JAC Antimicrob Resist, 2021. **3**(1): p. dlaa129.
12. Bodey, G.P., L. Jadeja and L. Elting, *Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes*. Arch Intern Med, 1985. **145**(9): p. 1621-9.
13. Richards, M.J., J.R. Edwards, D.H. Culver, *et al.*, *Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System*. Crit Care Med, 1999. **27**(5): p. 887-92.
14. Pfaller, M.A., R.N. Jones, G.V. Doern, *et al.*, *Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997)*. Antimicrob Agents Chemother, 1998. **42**(7): p. 1762-70.
15. Fong, I.W. and K.B. Tomkins, *Review of Pseudomonas aeruginosa meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime*. Rev Infect Dis, 1985. **7**(5): p. 604-12.

16. Slekovec, C., J. Robert, N. van der Mee-Marquet, *et al.*, *Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa isolated from infected ICU patients: a French multicenter 2012-2013 study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019. **38**(5): p. 921-926.
17. Iversen, B.G., T. Jacobsen, H.M. Eriksen, *et al.*, *An outbreak of Pseudomonas aeruginosa infection caused by contaminated mouth swabs*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(6): p. 794-801.
18. Srinivasan, A., L.L. Wolfenden, X. Song, *et al.*, *An outbreak of Pseudomonas aeruginosa infections associated with flexible bronchoscopes*. N Engl J Med, 2003. **348**(3): p. 221-7.
19. Centers for Disease, C. and Prevention, *Pseudomonas aeruginosa respiratory tract infections associated with contaminated ultrasound gel used for transesophageal echocardiography - Michigan, December 2011-January 2012*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2012. **61**: p. 262-4.
20. Prestel, C., H. Moulton-Meissner, P. Gable, *et al.*, *Dialysis Water Supply Faucet as Reservoir for Carbapenemase-Producing Pseudomonas aeruginosa*. Emerg Infect Dis, 2022. **28**(10): p. 2069-2073.
21. Hallin, M., A. Deplano, S. Roisin, *et al.*, *Pseudo-outbreak of extremely drug-resistant pseudomonas aeruginosa urinary tract infections due to contamination of an automated urine analyzer*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(3): p. 580-2.
22. Lansbury, L., B. Lim, V. Baskaran, *et al.*, *Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. J Infect, 2020. **81**(2): p. 266-275.
23. Garcia-Vidal, C., G. Sanjuan, E. Moreno-Garcia, *et al.*, *Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study*. Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(1): p. 83-88.
24. Contou, D., A. Claudinon, O. Pajot, *et al.*, *Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU*. Ann Intensive Care, 2020. **10**(1): p. 119.
25. Luyt, C.E., T. Sahnoun, M. Gautier, *et al.*, *Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study*. Ann Intensive Care, 2020. **10**(1): p. 158.
26. Giacobbe, D.R., D. Battaglini, L. Ball, *et al.*, *Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19*. Eur J Clin Invest, 2020. **50**(10): p. e13319.
27. Silverman, A.R. and M.L. Nieland, *Hot tub dermatitis: a familial outbreak of Pseudomonas folliculitis*. J Am Acad Dermatol, 1983. **8**(2): p. 153-6.
28. Ratnam, S., K. Hogan, S.B. March, *et al.*, *Whirlpool-associated folliculitis caused by Pseudomonas aeruginosa: report of an outbreak and review*. J Clin Microbiol, 1986. **23**(3): p. 655-9.
29. Maniatis, A.N., C. Karkavitsas, N.A. Maniatis, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa folliculitis due to non-O:11 serogroups: acquisition through use of contaminated synthetic sponges*. Clin Infect Dis, 1995. **21**(2): p. 437-9.
30. Ruiz, M., S. Ewig, A. Torres, *et al.*, *Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(3): p. 923-9.
31. Dixon, R.S. and C.H.t. Sydnor, *Puncture wound pseudomonal osteomyelitis of the foot*. J Foot Ankle Surg, 1993. **32**(4): p. 434-42.
32. Silverman, N.A., S. Levitsky and R. Mammana, *Acute endocarditis in drug addicts: surgical treatment for multiple valve infection*. J Am Coll Cardiol, 1984. **4**(4): p. 680-4.

33. Shekar, R., T.W. Rice, C.H. Zierdt, *et al.*, *Outbreak of endocarditis caused by Pseudomonas aeruginosa serotype O11 among pentazocine and tripeleennamine abusers in Chicago*. J Infect Dis, 1985. **151**(2): p. 203-8.
34. van Asperen, I.A., C.M. de Rover, J.F. Schijven, *et al.*, *Risk of otitis externa after swimming in recreational fresh water lakes containing Pseudomonas aeruginosa*. BMJ, 1995. **311**(7017): p. 1407-10.
35. Chan, M.K., P.C. Chan, I.P. Cheng, *et al.*, *Pseudomonas peritonitis in CAPD patients: characteristics and outcome of treatment*. Nephrol Dial Transplant, 1989. **4**(9): p. 814-7.
36. Kazmi, H.R., F.D. Raffone, A.S. Klinger, *et al.*, *Pseudomonas exit site infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients*. J Am Soc Nephrol, 1992. **2**(10): p. 1498-501.
37. Lo, C.Y., W.L. Chu, K.M. Wan, *et al.*, *Pseudomonas exit-site infections in CAPD patients: evolution and outcome of treatment*. Perit Dial Int, 1998. **18**(6): p. 637-40.
38. Baron, A.D. and H. Hollander, *Pseudomonas aeruginosa bronchopulmonary infection in late human immunodeficiency virus disease*. Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(4 Pt 1): p. 992-6.
39. Fichtenbaum, C.J., K.F. Woeltje and W.G. Powderly, *Serious Pseudomonas aeruginosa infections in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study*. Clin Infect Dis, 1994. **19**(3): p. 417-22.
40. Weiner, L.M., A.K. Webb, B. Limbago, *et al.*, *Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016. **37**(11): p. 1288-1301.
41. Livermore, D.M., *Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 1992. **36**(9): p. 2046-8.
42. Masuda, N., N. Gotoh, C. Ishii, *et al.*, *Interplay between chromosomal beta-lactamase and the MexAB-OprM efflux system in intrinsic resistance to beta-lactams in Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 1999. **43**(2): p. 400-2.
43. Endimiani, A., F. Luzzaro, B. Pini, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase*. BMC Infect Dis, 2006. **6**: p. 52.
44. Livermore, D.M., *Has the era of untreatable infections arrived?* J Antimicrob Chemother, 2009. **64 Suppl 1**: p. i29-36.
45. Pai, H., J. Kim, J. Kim, *et al.*, *Carbapenem resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(2): p. 480-4.
46. Kohler, T., M. Michea-Hamzehpour, S.F. Epp, *et al.*, *Carbapenem activities against Pseudomonas aeruginosa: respective contributions of OprD and efflux systems*. Antimicrob Agents Chemother, 1999. **43**(2): p. 424-7.
47. Aires, J.R., T. Kohler, H. Nikaido, *et al.*, *Involvement of an active efflux system in the natural resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides*. Antimicrob Agents Chemother, 1999. **43**(11): p. 2624-8.
48. De Kievit, T.R., M.D. Parkins, R.J. Gillis, *et al.*, *Multidrug efflux pumps: expression patterns and contribution to antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa biofilms*. Antimicrob Agents Chemother, 2001. **45**(6): p. 1761-70.

49. Sobel, M.L., G.A. McKay and K. Poole, *Contribution of the MexXY multidrug transporter to aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa clinical isolates*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(10): p. 3202-7.
50. Hocquet, D., X. Bertrand, T. Kohler, *et al.*, *Genetic and phenotypic variations of a resistant Pseudomonas aeruginosa epidemic clone*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(6): p. 1887-94.
51. Hooper, D.C., *Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance*. Emerg Infect Dis, 2001. **7**(2): p. 337-41.
52. Walters, M.C., 3rd, F. Roe, A. Bugnicourt, *et al.*, *Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of Pseudomonas aeruginosa biofilms to ciprofloxacin and tobramycin*. Antimicrob Agents Chemother, 2003. **47**(1): p. 317-23.
53. Mah, T.F., B. Pitts, B. Pellock, *et al.*, *A genetic basis for Pseudomonas aeruginosa biofilm antibiotic resistance*. Nature, 2003. **426**(6964): p. 306-10.
54. Yokoyama, K., Y. Doi, K. Yamane, *et al.*, *Acquisition of 16S rRNA methylase gene in Pseudomonas aeruginosa*. Lancet, 2003. **362**(9399): p. 1888-93.
55. Rossolini, G.M. and E. Mantengoli, *Treatment and control of severe infections caused by multiresistant Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect, 2005. **11 Suppl 4**: p. 17-32.
56. Talebi-Taher, M., Majidpour, A. Gholami, *et al.*, *Role of efflux pump inhibitor in decreasing antibiotic cross-resistance of Pseudomonas aeruginosa in a burn hospital in Iran*. J Infect Dev Ctries, 2016. **10**(6): p. 600-4.
57. Morrissey, I., M. Hackel, R. Badal, *et al.*, *A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011*. Pharmaceuticals (Basel), 2013. **6**(11): p. 1335-46.
58. Moghnieh, R.A., Z.A. Kanafani, H.Z. Tabaja, *et al.*, *Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(12): p. e379-e394.
59. Khalili, Y., M.Y. Memar, S. Farajnia, *et al.*, *Molecular epidemiology and carbapenem resistance of Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with burns*. J Wound Care, 2021. **30**(2): p. 135-141.
60. Lee, Y.L., W.C. Ko and P.R. Hsueh, *Geographic Patterns of Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa in the Asia-Pacific Region: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) Program, 2015-2019*. Antimicrob Agents Chemother, 2022. **66**(2): p. e0200021.
61. Perez, A., E. Gato, J. Perez-Llarena, *et al.*, *High incidence of MDR and XDR Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial*. J Antimicrob Chemother, 2019. **74**(5): p. 1244-1252.
62. Pollack, M., N.S. Taylor and L.T. Callahan, 3rd, *Exotoxin production by clinical isolates of pseudomonas aeruginosa*. Infect Immun, 1977. **15**(3): p. 776-80.
63. Somerville, G., C.A. Mikoryak and L. Reitzer, *Physiological characterization of Pseudomonas aeruginosa during exotoxin A synthesis: glutamate, iron limitation, and aconitase activity*. J Bacteriol, 1999. **181**(4): p. 1072-8.
64. Kadurugamuwa, J.L. and T.J. Beveridge, *Natural release of virulence factors in membrane vesicles by Pseudomonas aeruginosa and the effect of aminoglycoside antibiotics on their release*. J Antimicrob Chemother, 1997. **40**(5): p. 615-21.
65. Zhao, J., P.D. Schloss, L.M. Kalikin, *et al.*, *Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(15): p. 5809-14.

66. Fick, R.B., Jr., F. Sonoda and D.B. Hornick, *Emergence and persistence of Pseudomonas aeruginosa in the cystic fibrosis airway*. Semin Respir Infect, 1992. **7**(3): p. 168-78.
67. Smith, E.E., D.G. Buckley, Z. Wu, *et al.*, *Genetic adaptation by Pseudomonas aeruginosa to the airways of cystic fibrosis patients*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(22): p. 8487-92.
68. DiMango, E., H.J. Zar, R. Bryan, *et al.*, *Diverse Pseudomonas aeruginosa gene products stimulate respiratory epithelial cells to produce interleukin-8*. J Clin Invest, 1995. **96**(5): p. 2204-10.
69. Pier, G.B., M. Grout and T.S. Zaidi, *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of Pseudomonas aeruginosa from the lung*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(22): p. 12088-93.
70. Vishwanath, S. and R. Ramphal, *Adherence of Pseudomonas aeruginosa to human tracheobronchial mucin*. Infect Immun, 1984. **45**(1): p. 197-202.
71. Mayer-Hamblett, N., B.W. Ramsey, H.D. Kulasekara, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa phenotypes associated with eradication failure in children with cystic fibrosis*. Clin Infect Dis, 2014. **59**(5): p. 624-31.
72. Manos, J., H. Hu, B.R. Rose, *et al.*, *Virulence factor expression patterns in Pseudomonas aeruginosa strains from infants with cystic fibrosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013. **32**(12): p. 1583-92.
73. Raivio, T.L., E.E. Ujack, H.R. Rabin, *et al.*, *Association between transcript levels of the Pseudomonas aeruginosa regA, regB, and toxA genes in sputa of cystic fibrosis patients*. Infect Immun, 1994. **62**(8): p. 3506-14.
74. Cilloniz, C., C. Dominedo and A. Torres, *Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia*. Crit Care, 2019. **23**(1): p. 79.
75. Smith, J.J., S.M. Travis, E.P. Greenberg, *et al.*, *Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid*. Cell, 1996. **85**(2): p. 229-36.
76. Pier, G.B., M. Grout, T.S. Zaidi, *et al.*, *Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections*. Science, 1996. **271**(5245): p. 64-7.
77. Song, Z., H. Wu, O. Ciofu, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa alginate is refractory to Th1 immune response and impedes host immune clearance in a mouse model of acute lung infection*. J Med Microbiol, 2003. **52**(Pt 9): p. 731-740.
78. Chotirmall, S.H., S.G. Smith, C. Gunaratnam, *et al.*, *Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis*. N Engl J Med, 2012. **366**(21): p. 1978-86.
79. Kanj, S.S., *Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. UpToDate, 2024.
80. Weber, D.J., W.A. Rutala, E.E. Sickbert-Bennett, *et al.*, *Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(7): p. 825-31.
81. Nseir, S., C. Di Pompeo, P. Pronnier, *et al.*, *Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome*. Eur Respir J, 2002. **20**(6): p. 1483-9.
82. Gales, A.C., H.H. Sader and R.N. Jones, *Respiratory tract pathogens isolated from patients hospitalized with suspected pneumonia in Latin America: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility profile: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000)*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2002. **44**(3): p. 301-11.

83. Rello, J., B. Borgatta and T. Lisboa, *Risk factors for Pseudomonas aeruginosa pneumonia in the early twenty-first century*. Intensive Care Med, 2013. **39**(12): p. 2204-6.
84. Neuhauser, M.M., R.A. Weinstein, R. Rydman, *et al.*, *Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use*. JAMA, 2003. **289**(7): p. 885-8.
85. Agodi, A., M. Barchitta, R. Cipresso, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients*. Intensive Care Med, 2007. **33**(7): p. 1155-1161.
86. Venier, A.G., D. Gruson, T. Lavigne, *et al.*, *Identifying new risk factors for Pseudomonas aeruginosa pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN*. J Hosp Infect, 2011. **79**(1): p. 44-8.
87. Restrepo, M.I., B.L. Babu, L.F. Reyes, *et al.*, *Burden and risk factors for Pseudomonas aeruginosa community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients*. Eur Respir J, 2018. **52**(2).
88. Henderson, A., W. Kelly and M. Wright, *Fulminant primary Pseudomonas aeruginosa pneumonia and septicaemia in previously well adults*. Intensive Care Med, 1992. **18**(7): p. 430-2.
89. Barp, N., M. Marcacci, E. Biagioni, *et al.*, *A Fatal Case of Pseudomonas aeruginosa Community-Acquired Pneumonia in an Immunocompetent Patient: Clinical and Molecular Characterization and Literature Review*. Microorganisms, 2023. **11**(5).
90. Mandell, L.A., R.G. Wunderink, A. Anzueto, *et al.*, *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44** Suppl 2(Suppl 2): p. S27-72.
91. Arancibia, F., T.T. Bauer, S. Ewig, *et al.*, *Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis*. Arch Intern Med, 2002. **162**(16): p. 1849-58.
92. Lees, C.W., D. Heys, G.T. Ho, *et al.*, *A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(3): p. 411-9.
93. Lopez-Palomo, C., M. Martin-Zamorano, E. Benitez, *et al.*, *Pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era: incidence, risk, and impact of the pneumococcal vaccination*. J Med Virol, 2004. **72**(4): p. 517-24.
94. Madeddu, G., E.M. Porqueddu, F. Cambosu, *et al.*, *Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era*. Infection, 2008. **36**(3): p. 231-6.
95. Lewis, P.O., *Risk Factor Evaluation for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa in Community-Acquired Pneumonia*. Ann Pharmacother, 2021. **55**(1): p. 36-43.
96. Viasus, D., C. Garcia-Vidal, J. Castellote, *et al.*, *Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores*. Medicine (Baltimore), 2011. **90**(2): p. 110-118.
97. Rello, J., A. Rodriguez, A. Torres, *et al.*, *Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2006. **27**(6): p. 1210-6.
98. von Baum, H., T. Welte, R. Marre, *et al.*, *Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: Diagnosis, incidence and predictors*. Eur Respir J, 2010. **35**(3): p. 598-605.

99. Crnich, C.J., B. Gordon and D. Andes, *Hot tub-associated necrotizing pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(3): p. e55-7.
100. Fujitani, S., H.Y. Sun, V.L. Yu, *et al.*, *Pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source*. Chest, 2011. **139**(4): p. 909-919.
101. Di Pasquale, M., M. Ferrer, M. Esperatti, *et al.*, *Assessment of severity of ICU-acquired pneumonia and association with etiology*. Crit Care Med, 2014. **42**(2): p. 303-12.
102. Shah, R.M., R. Wechsler, A.M. Salazar, *et al.*, *Spectrum of CT findings in nosocomial Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. J Thorac Imaging, 2002. **17**(1): p. 53-7.
103. Schuster, M.G. and A.H. Norris, *Community-acquired Pseudomonas aeruginosa pneumonia in patients with HIV infection*. AIDS, 1994. **8**(10): p. 1437-41.
104. Deschaght, P., P. Schelstraete, L. Van Simaey, *et al.*, *Is the improvement of CF patients, hospitalized for pulmonary exacerbation, correlated to a decrease in bacterial load?* PLoS One, 2013. **8**(11): p. e79010.
105. American Thoracic, S. and A. Infectious Diseases Society of, *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(4): p. 388-416.
106. Sader, H.S., M. Castanheira, L.R. Duncan, *et al.*, *Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Isolates from United States Medical Centers Stratified by Infection Type: Results from the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) Surveillance Program, 2015-2016*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018. **92**(1): p. 69-74.
107. Kollef, M.H., M. Novacek, U. Kivistik, *et al.*, *Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(12): p. 1299-1311.
108. Rodriguez-Nunez, O., M. Ripa, L. Morata, *et al.*, *Evaluation of ceftazidime/avibactam for serious infections due to multidrug-resistant and extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa*. J Glob Antimicrob Resist, 2018. **15**: p. 136-139.
109. Zingg, S., G.J. Nicoletti, S. Kuster, *et al.*, *Cefiderocol for Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Real-world Experience From a Case Series and Review of the Literature*. Open Forum Infect Dis, 2020. **7**(6): p. ofaa185.
110. Gallagher, J.C., M.J. Satlin, A. Elabor, *et al.*, *Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections: A Multicenter Study*. Open Forum Infect Dis, 2018. **5**(11): p. ofy280.
111. Bassetti, M., N. Castaldo, A. Cattelan, *et al.*, *Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious Pseudomonas aeruginosa infections: a multicentre nationwide clinical experience*. Int J Antimicrob Agents, 2019. **53**(4): p. 408-415.
112. Tamma, P.D., S.L. Aitken, R.A. Bonomo, *et al.*, *Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum beta-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)*. Clin Infect Dis, 2021. **72**(7): p. e169-e183.
113. Johnson, M.G., C. Bruno, M. Castanheira, *et al.*, *Evaluating the emergence of nonsusceptibility among Pseudomonas aeruginosa respiratory isolates from a*

- phase-3 clinical trial for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP)*. Int J Antimicrob Agents, 2021. **57**(3): p. 106278.
114. Lodise, T., J. Yang, L.A. Puzniak, *et al.*, *Healthcare Resource Utilization of Ceftolozane/Tazobactam Versus Meropenem for Ventilated Nosocomial Pneumonia from the Randomized, Controlled, Double-Blind ASPECT-NP Trial*. Infect Dis Ther, 2020. **9**(4): p. 953-966.
 115. Pogue, J.M., K.S. Kaye, M.P. Veve, *et al.*, *Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis, 2020. **71**(2): p. 304-310.
 116. Mogyorodi, B., A.B. Cseko, C. Hermann, *et al.*, *Ceftolozane/tazobactam versus colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 4455.
 117. Puzniak, L., R. Dillon, T. Palmer, *et al.*, *Systematic Literature Review of Real-world Evidence of Ceftolozane/Tazobactam for the Treatment of Respiratory Infections*. Infect Dis Ther, 2021. **10**(3): p. 1227-1252.
 118. Leitao, I.L., C. Mimoso Santos, P. Andre, *et al.*, *Ceftolozane/tazobactam for the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections: A multicenter case series analysis*. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2023. **41**(8): p. 454-461.
 119. Holger, D.J., N.S. Rebold, S. Alosaimy, *et al.*, *Impact of Ceftolozane-Tazobactam vs. Best Alternative Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Lower Respiratory Tract Infections*. Infect Dis Ther, 2022. **11**(5): p. 1965-1980.
 120. Van Anglen, L.J., C.P. Schroeder and K.A. Couch, *A Real-world Multicenter Outpatient Experience of Ceftolozane/Tazobactam*. Open Forum Infect Dis, 2023. **10**(5): p. ofad173.
 121. Torres, A., N. Zhong, J. Pacht, *et al.*, *Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(3): p. 285-295.
 122. Soriano, A., Y. Carmeli, A.S. Omrani, *et al.*, *Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review*. Infect Dis Ther, 2021. **10**(4): p. 1989-2034.
 123. Yu, J., W. Zuo, H. Fan, *et al.*, *Ceftazidime-Avibactam for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria Infections: A Real-World Experience in the ICU*. Infect Drug Resist, 2023. **16**: p. 6209-6216.
 124. Xu, C., F. Zeng, Y. Huang, *et al.*, *Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam combination therapy for severe hospital-acquired pulmonary infections caused by carbapenem-resistant and difficult-to-treat Pseudomonas aeruginosa*. Int J Antimicrob Agents, 2024. **63**(1): p. 107021.
 125. Almangour, T.A., L. Ghonem, D. Alassiri, *et al.*, *Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa: a Multicenter Cohort Study*. Antimicrob Agents Chemother, 2023. **67**(8): p. e0040523.
 126. Sellares-Nadal, J., S. Eremiev, J. Burgos, *et al.*, *An overview of cilastatin + imipenem + relebactam as a therapeutic option for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia: evidence to date*. Expert Opin Pharmacother, 2021. **22**(12): p. 1521-1531.
 127. Titov, I., R.G. Wunderink, A. Roquilly, *et al.*, *A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With*

- Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study)*. Clin Infect Dis, 2021. **73**(11): p. e4539-e4548.
128. Shields, R.K., M.E. Stellfox, E.G. Kline, *et al.*, *Evolution of Imipenem-Relebactam Resistance Following Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Pneumonia*. Clin Infect Dis, 2022. **75**(4): p. 710-714.
 129. Rebold, N., T. Morrisette, A.M. Lagnf, *et al.*, *Early Multicenter Experience With Imipenem-Cilastatin-Relebactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections*. Open Forum Infect Dis, 2021. **8**(12): p. ofab554.
 130. Tamma, P.D., S.L. Aitken, R.A. Bonomo, *et al.*, *Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections*. Clin Infect Dis, 2023.
 131. Wunderink, R.G., Y. Matsunaga, M. Ariyasu, *et al.*, *Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis, 2021. **21**(2): p. 213-225.
 132. de la Fuente, C., M. Rodriguez, N. Merino, *et al.*, *Real-life use of cefiderocol for salvage therapy of severe infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria*. Int J Antimicrob Agents, 2023. **62**(1): p. 106818.
 133. Piccica, M., M. Spinicci, A. Botta, *et al.*, *Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(11): p. 2752-2761.
 134. Shields, R.K., E.G. Kline, K.M. Squires, *et al.*, *In vitro activity of cefiderocol against Pseudomonas aeruginosa demonstrating evolved resistance to novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitors*. JAC Antimicrob Resist, 2023. **5**(5): p. dlad107.
 135. Bassetti, M., N. Castaldo, A. Fantin, *et al.*, *Antibiotic therapy for nonfermenting Gram-negative bacilli infections: future perspectives*. Curr Opin Infect Dis, 2023. **36**(6): p. 615-622.
 136. Hernandez-Garcia, M., M. Garcia-Castillo, P. Ruiz-Garbajosa, *et al.*, *In Vitro Activity of Cefepime-Taniborbactam against Carbapenemase-Producing Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa Isolates Recovered in Spain*. Antimicrob Agents Chemother, 2022. **66**(3): p. e0216121.
 137. Khan, Z., A. Iregui, D. Landman, *et al.*, *Activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii endemic to New York City medical centres*. J Antimicrob Chemother, 2019. **74**(10): p. 2938-2942.
 138. Kloezen, W., R.J. Melchers, P.C. Georgiou, *et al.*, *Activity of Cefepime in Combination with the Novel beta-Lactamase Inhibitor Taniborbactam (VNRX-5133) against Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Isolates in In Vitro Checkerboard Assays*. Antimicrob Agents Chemother, 2021. **65**(4).
 139. Isler, B., P. Harris, A.G. Stewart, *et al.*, *An update on cefepime and its future role in combination with novel beta-lactamase inhibitors for MDR Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother, 2021. **76**(3): p. 550-560.
 140. Durand-Reville, T.F., S. Guler, J. Comita-Prevoir, *et al.*, *ETX2514 is a broad-spectrum beta-lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including Acinetobacter baumannii*. Nat Microbiol, 2017. **2**: p. 17104.
 141. Abdelraouf, K. and D.P. Nicolau, *In vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of cefepime/taniborbactam combination against cefepime-non-*

- susceptible Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa in a murine pneumonia model.* J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(3): p. 692-702.
142. Monogue, M.L., J. Tabor-Rennie, K. Abdelraouf, *et al.*, *In Vivo Efficacy of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa in the Neutropenic Murine Thigh Infection Model.* Antimicrob Agents Chemother, 2019. **63**(7).
 143. Garnacho-Montero, J., M. Sa-Borges, J. Sole-Violan, *et al.*, *Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy.* Crit Care Med, 2007. **35**(8): p. 1888-95.
 144. Foucrier, A., T. Dessalle, S. Tuffet, *et al.*, *Association between combination antibiotic therapy as opposed as monotherapy and outcomes of ICU patients with Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an ancillary study of the iDIAPASON trial.* Crit Care, 2023. **27**(1): p. 211.
 145. Corbella, L., J. Boan, R. San-Juan, *et al.*, *Effectiveness of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to Pseudomonas aeruginosa.* Int J Antimicrob Agents, 2022. **59**(2): p. 106517.
 146. Pugh, R., C. Grant, R.P. Cooke, *et al.*, *Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(8): p. CD007577.
 147. Chastre, J., M. Wolff, J.Y. Fagon, *et al.*, *Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial.* JAMA, 2003. **290**(19): p. 2588-98.
 148. Bougle, A., S. Tuffet, L. Federici, *et al.*, *Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial.* Intensive Care Med, 2022. **48**(7): p. 841-849.
 149. Albin, O.R., K.S. Kaye, E.K. McCreary, *et al.*, *Less Is More? Antibiotic Treatment Duration in Pseudomonas aeruginosa Ventilator-Associated Pneumonia.* Clin Infect Dis, 2023. **76**(4): p. 745-749.
 150. Metersky, M.L., M. Klompas and A.C. Kalil, *Less Is More: A 7-Day Course of Antibiotics Is the Evidence-Based Treatment for Pseudomonas aeruginosa Ventilator-Associated Pneumonia.* Clin Infect Dis, 2023. **76**(4): p. 750-752.
 151. Kurahashi, K., O. Kajikawa, T. Sawa, *et al.*, *Pathogenesis of septic shock in Pseudomonas aeruginosa pneumonia.* J Clin Invest, 1999. **104**(6): p. 743-50.
 152. Wang, C.Y., J.S. Jerng, K.Y. Chen, *et al.*, *Pandrug-resistant Pseudomonas aeruginosa among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes.* Clin Microbiol Infect, 2006. **12**(1): p. 63-8.
 153. Tumbarello, M., G. De Pascale, E.M. Trecarichi, *et al.*, *Clinical outcomes of Pseudomonas aeruginosa pneumonia in intensive care unit patients.* Intensive Care Med, 2013. **39**(4): p. 682-92.
 154. Miravittles, M., C. Espinosa, E. Fernandez-Laso, *et al.*, *Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD.* Study Group of Bacterial Infection in COPD. Chest, 1999. **116**(1): p. 40-6.
 155. Eller, J., A. Ede, T. Schaberg, *et al.*, *Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function.* Chest, 1998. **113**(6): p. 1542-8.
 156. Lode, H., M. Allewelt, S. Balk, *et al.*, *A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD.* Infection, 2007. **35**(3): p. 143-9.

157. Souha S Kanj, D.J.S., *Pseudomonas aeruginosa bacteremia and endocarditis*. UpToDate, 2022.
158. Al-Hasan, M.N., J.W. Wilson, B.D. Lahr, *et al.*, *Incidence of Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a population-based study*. Am J Med, 2008. **121**(8): p. 702-8.
159. Wisplinghoff, H., T. Bischoff, S.M. Tallent, *et al.*, *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(3): p. 309-17.
160. Chatzinikolaou, I., D. Abi-Said, G.P. Bodey, *et al.*, *Recent experience with Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes*. Arch Intern Med, 2000. **160**(4): p. 501-9.
161. Liu, T., Y. Zhang and Q. Wan, *Pseudomonas aeruginosa bacteremia among liver transplant recipients*. Infect Drug Resist, 2018. **11**: p. 2345-2356.
162. Amanati, A., S. Sajedianfard, S. Khajeh, *et al.*, *Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 636.
163. Vidal, F., J. Mensa, M. Almela, *et al.*, *Epidemiology and outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes*. Arch Intern Med, 1996. **156**(18): p. 2121-6.
164. Schechner, V., V. Nobre, K.S. Kaye, *et al.*, *Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should Pseudomonas aeruginosa be suspected?* Clin Infect Dis, 2009. **48**(5): p. 580-6.
165. Mendelson, M.H., A. Gurtman, S. Szabo, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with AIDS*. Clin Infect Dis, 1994. **18**(6): p. 886-95.
166. Sorvillo, F., G. Beall, P.A. Turner, *et al.*, *Incidence and determinants of Pseudomonas aeruginosa infection among persons with HIV: association with hospital exposure*. Am J Infect Control, 2001. **29**(2): p. 79-84.
167. Vuotto, F., C. Berthon, N. Lemaitre, *et al.*, *Risk factors, clinical features, and outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with hematologic malignancies: a case-control study*. Am J Infect Control, 2013. **41**(6): p. 527-30.
168. Choi, Y., J.H. Paik, J.H. Kim, *et al.*, *Clinical Predictors of Pseudomonas aeruginosa Bacteremia in Emergency Department*. Emerg Med Int, 2018. **2018**: p. 7581036.
169. Chen, S.C., R.H. Lawrence, K. Byth, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa bacteraemia. Is pancreatobiliary disease a risk factor?* Med J Aust, 1993. **159**(9): p. 592-7.
170. Classen, D.C., J.A. Jacobson, J.P. Burke, *et al.*, *Serious Pseudomonas infections associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. Am J Med, 1988. **84**(3 Pt 2): p. 590-6.
171. Sifuentes-Osornio, J., R. Gonzalez, A. Ponce-de-Leon, *et al.*, *Epidemiology and prognosis of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a tertiary care center*. Rev Invest Clin, 1998. **50**(5): p. 383-8.
172. Centers for Disease, C. and Prevention, *Pseudomonas aeruginosa infections associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsies--Georgia, 2005*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006. **55**(28): p. 776-7.
173. Fabre, V., J. Amoah, S.E. Cosgrove, *et al.*, *Antibiotic Therapy for Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections: How Long Is Long Enough?* Clin Infect Dis, 2019. **69**(11): p. 2011-2014.

174. Bae, M., Y. Jeong, S. Bae, *et al.*, *Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: a retrospective study.* J Antimicrob Chemother, 2021. **77**(1): p. 223-228.
175. Bassetti, M., A. Vena, D.R. Giacobbe, *et al.*, *Management of Infections Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Pathogens: Recent Advances and Future Directions.* Arch Med Res, 2021. **52**(8): p. 817-827.
176. Osmon, S., S. Ward, V.J. Fraser, *et al.*, *Hospital mortality for patients with bacteremia due to Staphylococcus aureus or Pseudomonas aeruginosa.* Chest, 2004. **125**(2): p. 607-16.
177. Kim, H.S., B.K. Park, S.K. Kim, *et al.*, *Clinical characteristics and outcomes of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study.* BMC Infect Dis, 2017. **17**(1): p. 500.
178. Kang, C.I., S.H. Kim, H.B. Kim, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome.* Clin Infect Dis, 2003. **37**(6): p. 745-51.
179. Zhang, Y., X.L. Chen, A.W. Huang, *et al.*, *Mortality attributable to carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a meta-analysis of cohort studies.* Emerg Microbes Infect, 2016. **5**(3): p. e27.
180. Bisbe, J., J.M. Gatell, J. Puig, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes.* Rev Infect Dis, 1988. **10**(3): p. 629-35.
181. Baltch, A.L., M. Hammer, R.P. Smith, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa bacteremia: susceptibility of 100 blood culture isolates to seven antimicrobial agents and its clinical significance.* J Lab Clin Med, 1979. **94**(2): p. 201-14.
182. Hilf, M., V.L. Yu, J. Sharp, *et al.*, *Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients.* Am J Med, 1989. **87**(5): p. 540-6.
183. Marra, A.R., C.A. Pereira, A.C. Gales, *et al.*, *Bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes.* Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(1): p. 388-90.
184. Pena, C., C. Suarez, M. Gozalo, *et al.*, *Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections.* Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(3): p. 1265-72.
185. Herrera, S., M. Bodro and A. Soriano, *Predictors of multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa involvement in bloodstream infections.* Curr Opin Infect Dis, 2021. **34**(6): p. 686-692.
186. Aliaga, L., J.D. Mediavilla, J. Llosa, *et al.*, *Clinical significance of polymicrobial versus monomicrobial bacteremia involving Pseudomonas aeruginosa.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(11): p. 871-4.
187. Scheetz, M.H., M. Hoffman, M.K. Bolon, *et al.*, *Morbidity associated with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2009. **64**(3): p. 311-9.
188. Ibrahim, E.H., G. Sherman, S. Ward, *et al.*, *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting.* Chest, 2000. **118**(1): p. 146-55.

189. Kuikka, A. and V.V. Valtonen, *Factors associated with improved outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a Finnish university hospital*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998. **17**(10): p. 701-8.
190. Wieland, M., M.M. Lederman, C. Kline-King, *et al.*, *Left-sided endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa. A report of 10 cases and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 1986. **65**(3): p. 180-9.
191. Reyes, M.P., A. Ali, R.E. Mendes, *et al.*, *Resurgence of Pseudomonas endocarditis in Detroit, 2006-2008*. Medicine (Baltimore), 2009. **88**(5): p. 294-301.
192. Gouello, J.P., P. Asfar, O. Brenet, *et al.*, *Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases*. Crit Care Med, 2000. **28**(2): p. 377-82.
193. Komshian, S.V., O.C. Tablan, W. Palutke, *et al.*, *Characteristics of left-sided endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa in the Detroit Medical Center*. Rev Infect Dis, 1990. **12**(4): p. 693-702.
194. Reyes, M.P. and A.M. Lerner, *Current problems in the treatment of infective endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis, 1983. **5**(2): p. 314-21.
195. Dahl, A., M. Hernandez-Meneses, A. Perissinotti, *et al.*, *Echocardiography and FDG-PET/CT scan in Gram-negative bacteremia and cardiovascular infections*. Curr Opin Infect Dis, 2021. **34**(6): p. 728-736.
196. Maskarinec, S.A., J.T. Thaden, D.D. Cyr, *et al.*, *The Risk of Cardiac Device-Related Infection in Bacteremic Patients Is Species Specific: Results of a 12-Year Prospective Cohort*. Open Forum Infect Dis, 2017. **4**(3): p. ofx132.
197. Dawson, N.L., L.M. Brumble, B.S. Pritt, *et al.*, *Left-sided Pseudomonas aeruginosa endocarditis in patients without injection drug use*. Medicine (Baltimore), 2011. **90**(4): p. 250-255.
198. Oechslin, F., P. Piccardi, S. Mancini, *et al.*, *Synergistic Interaction Between Phage Therapy and Antibiotics Clears Pseudomonas Aeruginosa Infection in Endocarditis and Reduces Virulence*. J Infect Dis, 2017. **215**(5): p. 703-712.
199. Chan, B.K., P.E. Turner, S. Kim, *et al.*, *Phage treatment of an aortic graft infected with Pseudomonas aeruginosa*. Evol Med Public Health, 2018. **2018**(1): p. 60-66.
200. Lin, T.I., Y.F. Huang, P.Y. Liu, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa infective endocarditis in patients who do not use intravenous drugs: Analysis of risk factors and treatment outcomes*. J Microbiol Immunol Infect, 2016. **49**(4): p. 516-22.
201. Souha S Kanj, D.J.S., *Pseudomonas aeruginosa skin and soft tissue infections*. UpToDate, 2023.
202. Unal, S., G. Ersoz, F. Demirkan, *et al.*, *Analysis of skin-graft loss due to infection: infection-related graft loss*. Ann Plast Surg, 2005. **55**(1): p. 102-6.
203. Sousa Dominguez, A., M.T. Perez-Rodriguez, A. Nodar, *et al.*, *Successful treatment of MDR Pseudomonas aeruginosa skin and soft-tissue infection with ceftolozane/tazobactam*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(4): p. 1262-1263.
204. Hassan, S., M.D. Kahn, N. Saraiya, *et al.*, *Treatment of a complex orthopaedic infection due to extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa*. BMJ Case Rep, 2018. **2018**.
205. Sader, H.S., M. Castanheira, L.R. Duncan, *et al.*, *Antimicrobial activities of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against Pseudomonas aeruginosa from patients with skin and soft tissue infections*. Int J Infect Dis, 2021. **113**: p. 279-281.

206. Maraolo, A.E., M. Mazzitelli, E.M. Trecarichi, *et al.*, *Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat Pseudomonas aeruginosa infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications*. Int J Antimicrob Agents, 2020. **55**(3): p. 105891.
207. Shortridge, D., M.A. Pfaller, J.M. Streit, *et al.*, *Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against contemporary (2015-2017) Pseudomonas aeruginosa isolates from a global surveillance programme*. J Glob Antimicrob Resist, 2020. **21**: p. 60-64.
208. Buonomo, A.R., A.E. Maraolo, R. Scotto, *et al.*, *Efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam as therapeutic option for complicated skin and soft tissue infections by MDR/XDR Pseudomonas aeruginosa in patients with impaired renal function: a case series from a single-center experience*. Infection, 2020. **48**(2): p. 303-307.
209. Al Salman, J., L. Al Dabal, M. Bassetti, *et al.*, *Management of infections caused by WHO critical priority Gram-negative pathogens in Arab countries of the Middle East: a consensus paper*. Int J Antimicrob Agents, 2020. **56**(4): p. 106104.
210. Weng, Q.Y., A.B. Raff, J.M. Cohen, *et al.*, *Costs and Consequences Associated With Misdiagnosed Lower Extremity Cellulitis*. JAMA Dermatol, 2017. **153**(2): p. 141-146.
211. McManus, A.T., A.D. Mason, Jr., W.F. McManus, *et al.*, *Twenty-five year review of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a burn center*. Eur J Clin Microbiol, 1985. **4**(2): p. 219-23.
212. Gang, R.K., R.L. Bang, S.C. Sanyal, *et al.*, *Pseudomonas aeruginosa septicemia in burns*. Burns, 1999. **25**(7): p. 611-6.
213. Estahbanati, H.K., P.P. Kashani and F. Ghanaatpisheh, *Frequency of Pseudomonas aeruginosa serotypes in burn wound infections and their resistance to antibiotics*. Burns, 2002. **28**(4): p. 340-8.
214. Azzopardi, E.A., E. Azzopardi, L. Camilleri, *et al.*, *Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients--systematic review and metanalysis*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e95042.
215. Lachiewicz, A.M., C.G. Hauck, D.J. Weber, *et al.*, *Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance*. Clin Infect Dis, 2017. **65**(12): p. 2130-2136.
216. Rodgers, G.L., J. Mortensen, M.C. Fisher, *et al.*, *Predictors of infectious complications after burn injuries in children*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(10): p. 990-5.
217. Peter, F.W., D.A. Schuschke, J.H. Barker, *et al.*, *The effect of severe burn injury on proinflammatory cytokines and leukocyte behavior: its modulation with granulocyte colony-stimulating factor*. Burns, 1999. **25**(6): p. 477-86.
218. Schwacha, M.G., A. Ayala and I.H. Chaudry, *Insights into the role of gammadelta T lymphocytes in the immunopathogenic response to thermal injury*. J Leukoc Biol, 2000. **67**(5): p. 644-50.
219. Gholami, A., A. Majidpour, M. Talebi-Taher, *et al.*, *PCR-based assay for the rapid and precise distinction of Pseudomonas aeruginosa from other Pseudomonas species recovered from burns patients*. J Prev Med Hyg, 2016. **57**(2): p. E81-5.
220. Weaver, A.J., K.S. Brandenburg, F. Sanjar, *et al.*, *Clinical Utility of PNA-FISH for Burn Wound Diagnostics: A Noninvasive, Culture-Independent Technique for Rapid Identification of Pathogenic Organisms in Burn Wounds*. J Burn Care Res, 2019. **40**(4): p. 464-470.

221. Ranjbar, R., P. Owlia, H. Sadari, *et al.*, *Characterization of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from burned patients hospitalized in a major burn center in Tehran, Iran*. *Acta Med Iran*, 2011. **49**(10): p. 675-9.
222. Fransen, J., F.R. Huss, L.E. Nilsson, *et al.*, *Surveillance of antibiotic susceptibility in a Swedish Burn Center 1994-2012*. *Burns*, 2016. **42**(6): p. 1295-303.
223. Ozkurt, Z., M. Ertek, S. Erol, *et al.*, *The risk factors for acquisition of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in the burn unit*. *Burns*, 2005. **31**(7): p. 870-3.
224. Jabbour, J.F., S.L. Sharara and S.S. Kanj, *Treatment of multidrug-resistant Gram-negative skin and soft tissue infections*. *Curr Opin Infect Dis*, 2020. **33**(2): p. 146-154.
225. Ibrahim, D., J.F. Jabbour and S.S. Kanj, *Current choices of antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa infections*. *Curr Opin Infect Dis*, 2020. **33**(6): p. 464-473.
226. Orban, C. and D. Tomescu, *The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients*. *Chirurgia (Bucur)*, 2013. **108**(3): p. 385-8.
227. Mansouri, E., S. Blome-Eberwein, J. Gabelsberger, *et al.*, *Clinical study to assess the immunogenicity and safety of a recombinant Pseudomonas aeruginosa OprF-OprI vaccine in burn patients*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003. **37**(2-3): p. 161-6.
228. Hepper, H.J., C. Sieber, P. Walger, *et al.*, *Infections in the elderly*. *Crit Care Clin*, 2013. **29**(3): p. 757-74.
229. Mun, S.J., S.H. Kim, H.T. Kim, *et al.*, *The epidemiology of bloodstream infection contributing to mortality: the difference between community-acquired, healthcare-associated, and hospital-acquired infections*. *BMC Infect Dis*, 2022. **22**(1): p. 336.
230. Corcione, S., R. Angilletta, S. Raviolo, *et al.*, *Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infection by CP-Kp, ESBL-E, Candida and CDI: A single center retrospective study*. *Eur J Intern Med*, 2018. **48**: p. 44-49.
231. Benenson, S., Y. Ben-Yosef, C. Schwartz, *et al.*, *Sources of primary bloodstream infections in internal medicine patients - a cohort study*. *Eur J Intern Med*, 2023. **113**: p. 69-74.
232. Rohde, J.M., A.J. Odden, C. Bonham, *et al.*, *The epidemiology of acute organ system dysfunction from severe sepsis outside of the intensive care unit*. *J Hosp Med*, 2013. **8**(5): p. 243-7.
233. Frem, J.A., G. Doumat, J. Kazma, *et al.*, *Clinical predictors of mortality in patients with pseudomonas aeruginosa infection*. *PLoS One*, 2023. **18**(4): p. e0282276.
234. Zhang, Y., Y. Li, J. Zeng, *et al.*, *Risk Factors for Mortality of Inpatients with Pseudomonas aeruginosa Bacteremia in China: Impact of Resistance Profile in the Mortality*. *Infect Drug Resist*, 2020. **13**: p. 4115-4123.
235. Control, E.C.f.D.P.a., *Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019*. Stockholm: ECDC. 2020.
236. Babich, T., P. Naucler, J.K. Valik, *et al.*, *Combination versus monotherapy as definitive treatment for Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a multicentre retrospective observational cohort study*. *J Antimicrob Chemother*, 2021. **76**(8): p. 2172-2181.
237. Vardakas, K.Z., G.S. Tansarli, I.A. Bliziotis, *et al.*, *beta-Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus beta-lactam monotherapy*

- for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*, 2013. **41**(4): p. 301-10.
238. Onorato, L., M. Macera, F. Calo, *et al.*, *Beta-lactam monotherapy or combination therapy for bloodstream infections or pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa: a meta-analysis*. *Int J Antimicrob Agents*, 2022. **59**(3): p. 106512.
 239. Merchant, S., E.M. Proudfoot, H.N. Quadri, *et al.*, *Risk factors for Pseudomonas aeruginosa infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis*. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018. **14**: p. 33-44.
 240. Marquet, K., A. Liesenborgs, J. Bergs, *et al.*, *Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care*, 2015. **19**(1): p. 63.
 241. Garcia-Vidal, C., C. Cardozo-Espinola, P. Puerta-Alcalde, *et al.*, *Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance*. *PLoS One*, 2018. **13**(6): p. e0199531.
 242. Cheong, H.S., C.I. Kang, Y.M. Wi, *et al.*, *Inappropriate initial antimicrobial therapy as a risk factor for mortality in patients with community-onset Pseudomonas aeruginosa bacteraemia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008. **27**(12): p. 1219-25.
 243. Rojas, A., Z.R. Palacios-Baena, L.E. Lopez-Cortes, *et al.*, *Rates, predictors and mortality of community-onset bloodstream infections due to Pseudomonas aeruginosa: systematic review and meta-analysis*. *Clin Microbiol Infect*, 2019. **25**(8): p. 964-970.
 244. Montero, M.M., I. Lopez Montesinos, H. Knobel, *et al.*, *Risk Factors for Mortality among Patients with Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections: What Is the Influence of XDR Phenotype on Outcomes?* *J Clin Med*, 2020. **9**(2).
 245. Kishimoto, K., M. Kasai, N. Kawamura, *et al.*, *Clinical characteristics and risk factors for mortality in children with Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: A retrospective review at a paediatric tertiary centre*. *J Paediatr Child Health*, 2021. **57**(12): p. 1976-1980.
 246. Thaden, J.T., L.P. Park, S.A. Maskarinec, *et al.*, *Results from a 13-Year Prospective Cohort Study Show Increased Mortality Associated with Bloodstream Infections Caused by Pseudomonas aeruginosa Compared to Other Bacteria*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. **61**(6).
 247. Yahav, D., E. Franceschini, F. Koppel, *et al.*, *Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial*. *Clin Infect Dis*, 2019. **69**(7): p. 1091-1098.
 248. Strausbaugh, L.J., *Emerging health care-associated infections in the geriatric population*. *Emerg Infect Dis*, 2001. **7**(2): p. 268-71.
 249. Wester, A.L., O. Dunlop, K.K. Melby, *et al.*, *Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia*. *BMC Infect Dis*, 2013. **13**: p. 346.
 250. Giovannenze, F., R. Murri, C. Palazzolo, *et al.*, *Predictors of mortality among adult, old and the oldest old patients with bloodstream infections: An age comparison*. *Eur J Intern Med*, 2021. **86**: p. 66-72.