

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



Tesi di Laurea

Maggiore efficacia delle nuove cefalosporine anti-*Pseudomonas* rispetto a Piperacillina/Tazobactam o Carbapenemi per il trattamento antibiotico definitivo delle batteriemie da *Pseudomonas Aeruginosa* in Terapia Intensiva: uno studio retrospettivo multicentrico aggiustato secondo un modello di propensity score.

Relatore:

Prof. Matteo Bassetti

Correlatore:

Prof. Antonio Vena

Candidato:

Stefano Tesi

Anno accademico 2023-2024

A mamma e papà.

Sommario

1) INTRODUZIONE	1
1.1) Fattori di Rischio per lo sviluppo di resistenze in <i>P. aeruginosa</i>	4
1.2) <i>P. aeruginosa</i> : profili di resistenza ed epidemiologia	6
2) MANIFESTAZIONI CLINICHE	9
2.1) Infezioni su cute ustionata.....	10
2.2) Cheratite batterica	10
2.3) Infezioni dell'orecchio	11
2.4) Infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI).....	12
- Cellulite gangrenosa e fascite necrotizzante	13
2.5) Sindrome dell'unghia verde	14
2.6) Batteriemia (Pa-BSI: <i>P. aeruginosa</i> Blood Stream Infections)	15
2.7) Infezioni del tratto urinario (UTI)	16
2.8) Infezioni del tratto respiratorio	17
- Infezioni respiratorie in pazienti affetti da Fibrosi Cistica	17
- Polmoniti	19
- Bronchiectasie	19
2.9) Infezioni osteo-articolari	21
3) TERAPIA	22
3.1) Gestione della polmonite nosocomiale (HAP) e della polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) da <i>P. aeruginosa</i>	23
3.2) Gestione della polmonite acquisita in comunità (CAP) da <i>P. aeruginosa</i>	24
3.3) Gestione dell'infezione delle vie urinarie da <i>P. aeruginosa</i>	25
3.4) Gestione delle infezioni della cute e dei tessuti molli da <i>P. aeruginosa</i>	25
3.5) Ruolo della terapia combinata rispetto alla monoterapia	26
3.6) Come ottimizzare la terapia anti- <i>P. aeruginosa</i>	27
3.7) Nuovi farmaci sistemici.....	27
- Ceftolozane/tazobactam	28
- Ceftazidime/avibactam.....	29
- Imipenem/cilastatina/relebactam.....	29
- Cefiderocol.....	29
- Strategie future per migliorare l'esito del paziente	30
4) OBIETTIVO DELLO STUDIO	31
5) MATERIALI E METODI	32
5.1) Disegno dello studio.....	32

5.2) Tipo di studio	32
5.3) Criteri di inclusione e di esclusione	32
5.4) Raccolta dei dati	32
5.5) Endpoint dello studio	33
5.6) Altre definizioni	33
5.7) Studi microbiologici.....	33
5.8) Considerazioni etiche	33
5.9) Analisi statistica	34
6) RISULTATI.....	36
6.1) Caratteristiche generali della popolazione dello studio.....	36
6.2) Analisi dei trattamenti antibiotici.....	38
6.3) Predittori di mortalità per tutte le cause entro 30 giorni.....	40
6.4) Analisi secondaria per possibili bias osservativi.....	41
6.5) Analisi di sensibilità dopo l'esclusione del gruppo di colistina e fluorochinoloni.....	41
6.6) Modello di regressione di Cox aggiustato con IPTW	42
6.7) Analisi corretta per il bias di tempo immortale.....	43
6.8) Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier.....	43
6.9) Aggiustamento della regressione dell'effetto del trattamento.....	44
7) DISCUSSIONE DELLO STUDIO	45
8) CONCLUSIONE.....	47
9) RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	48

1) INTRODUZIONE

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram-negativo, mobile e non fermentante, dotato di forma bastoncellare, appartenente alla famiglia delle Pseudomonadaceae. Possiede un materiale genetico relativamente ampio, specialmente se confrontato con altri batteri, e presenta una notevole variabilità genetica che gli consente di crescere e sopravvivere in diversi ambienti. Inoltre, *P. aeruginosa* è un patogeno capace di sviluppare numerosi fattori associati alla resistenza agli antibiotici, coinvolgendo praticamente tutte le classi.

Il batterio è comunemente isolato da risorse naturali come il suolo e le superfici acquose e colonizza più frequentemente i pazienti in presenza di tutta una serie di alcune condizioni favorevoli che hanno in comune la depressione del sistema immunitario dell'ospite, come ad esempio quando la barriera epiteliale è danneggiata [1] la produzione di neutrofili è ridotta [2], la clearance mucociliare è alterata [1] e in presenza di dispositivi medici, quali protesi e valvole artificiali. [3] All'interno dell'ambiente ospedaliero, *P. aeruginosa* trova numerosi punti di origine: disinfettanti, dispositivi respiratori, alimenti, lavandini, rubinetti e scope. Inoltre, viene costantemente reintrodotta nell'ambiente ospedaliero tramite frutta, piante, verdure e pazienti trasferiti da altre strutture. La diffusione avviene da paziente a paziente attraverso le mani del personale ospedaliero, mediante il contatto diretto del paziente con riserve contaminate e tramite l'ingestione di cibi e acqua contaminati.

P. aeruginosa si trova anche sulla cute delle persone sane ed è stato isolato anche nell'orofaringe e nelle feci dei pazienti non ospedalizzati. [4]

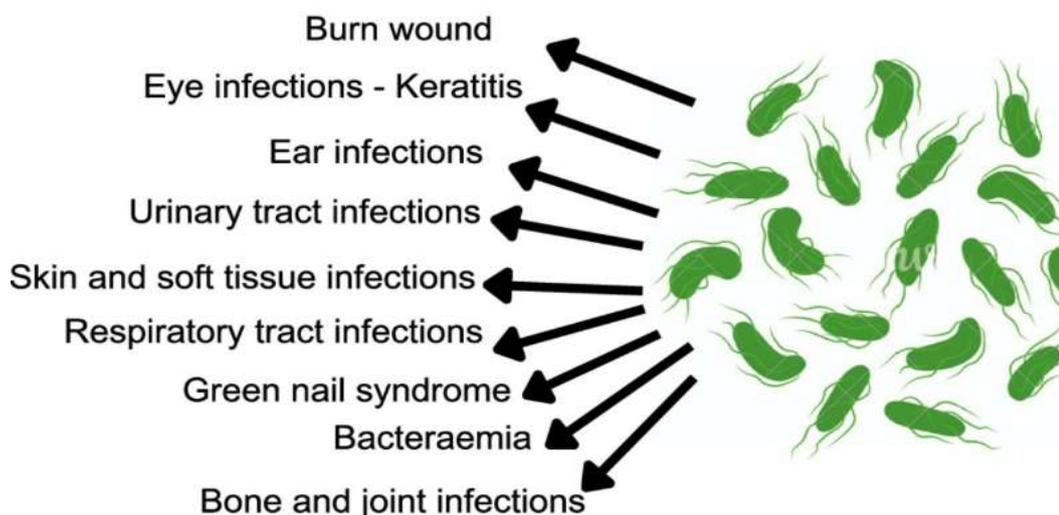


Figura 1; Principali manifestazioni cliniche legate all'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.

Tra le infezioni causate da bastoncini Gram-negativi, *P. aeruginosa* ha un ruolo di primo piano, soprattutto nei malati critici e nei pazienti immunocompromessi. La resistenza antimicrobica ha portato ad una grave limitazione delle possibilità terapeutiche per le infezioni da *P. aeruginosa*, che sono diventate una problematica critica che causa un totale di 51.000 infezioni sanitarie all'anno negli Stati Uniti [5]. Nonostante questo problema, i medici si affidano principalmente a studi retrospettivi controllati non randomizzati su cui trarre conclusioni al fine di caratterizzare la gestione terapeutica ottimale per queste infezioni.

Dal punto di vista clinico, il batterio causa principalmente infezioni nosocomiali. In questo senso, è la quarta causa di infezioni correlate con l'assistenza (ICA) e rappresenta il 20% di tutte le ICA in Europa e negli Stati Uniti [6]. Inoltre, *P. aeruginosa* è risultata essere la seconda causa più comune di polmonite associata a ventilazione meccanica negli Stati Uniti [7] e si posiziona al terzo posto tra le infezioni del tratto urinario associato a cateteri [8]. Tuttavia, può essere anche responsabile di infezioni acquisite in comunità come le infezioni della cute e dei tessuti molli, l'otite esterna [9] o polmoniti nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica [10]. (Figura 1)

Nonostante la scoperta di diversi antibiotici specifici anti-*Pseudomonas*, il germe è causa di alta morbilità e mortalità e rimane difficile da gestire e da trattare a causa dei suoi molteplici meccanismi di resistenza agli antibiotici. Infatti, in maniera allarmante, sta aumentando il numero di ceppi di *P. aeruginosa* multiresistenti e ci sono ancora attualmente poche opzioni terapeutiche disponibili [11]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2017 ha incluso '*P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi' nella categoria "Critica", come uno dei patogeni emergenti che richiedono nuovi antibiotici con priorità. Tuttavia, il problema dell'antibiotico resistenza in *P. aeruginosa* non riguarda solo i carbapenemi, come dimostrato dal fatto che in alcuni paesi in via di sviluppo, quali l'India, oltre il 50% degli isolati è risultato anche resistente ad antibiotici ad ampio spettro quali i fluorochinoloni e le cefalosporine di terza e quarta generazione. [12]

La resistenza agli antibiotici in *P. aeruginosa* è attribuita a una combinazione di meccanismi che includono modificazioni del bersaglio del farmaco, ridotta permeabilità della membrana cellulare, espressione di pompe di efflusso dei farmaci e produzione di enzimi che inattivano gli antibiotici. Questi meccanismi possono essere influenzati da diversi fattori come la presenza di plasmidi di resistenza, l'esposizione ripetuta agli antibiotici e l'uso inappropriato degli stessi. Inoltre, *P. aeruginosa*, soprattutto nel contesto di infezioni respiratorie è in grado di formare biofilm, ossia riesce a formare una comunità di batteri che si protegge dalla risposta immunitaria dell'ospite e che rende i batteri stessi più resistenti agli antibiotici [13]. (Figura 2) Questo meccanismo di resistenza adattivo crea delle condizioni più favorevoli che mantengono la persistenza batterica, poiché i microorganismi incorporati nel biofilm sono intrinsecamente più complessi da eradicare rispetto ai batteri in forma planctonica. I meccanismi molecolari alla base della formazione del biofilm di *P. aeruginosa* rimangono ancora da definire, tuttavia, è noto che questo tipo di meccanismo di resistenza offre un'ottima protezione dalla risposta immunitaria dell'ospite e anche dai principali antibiotici più comunemente utilizzati per eradicare questo tipo di infezioni. [14]

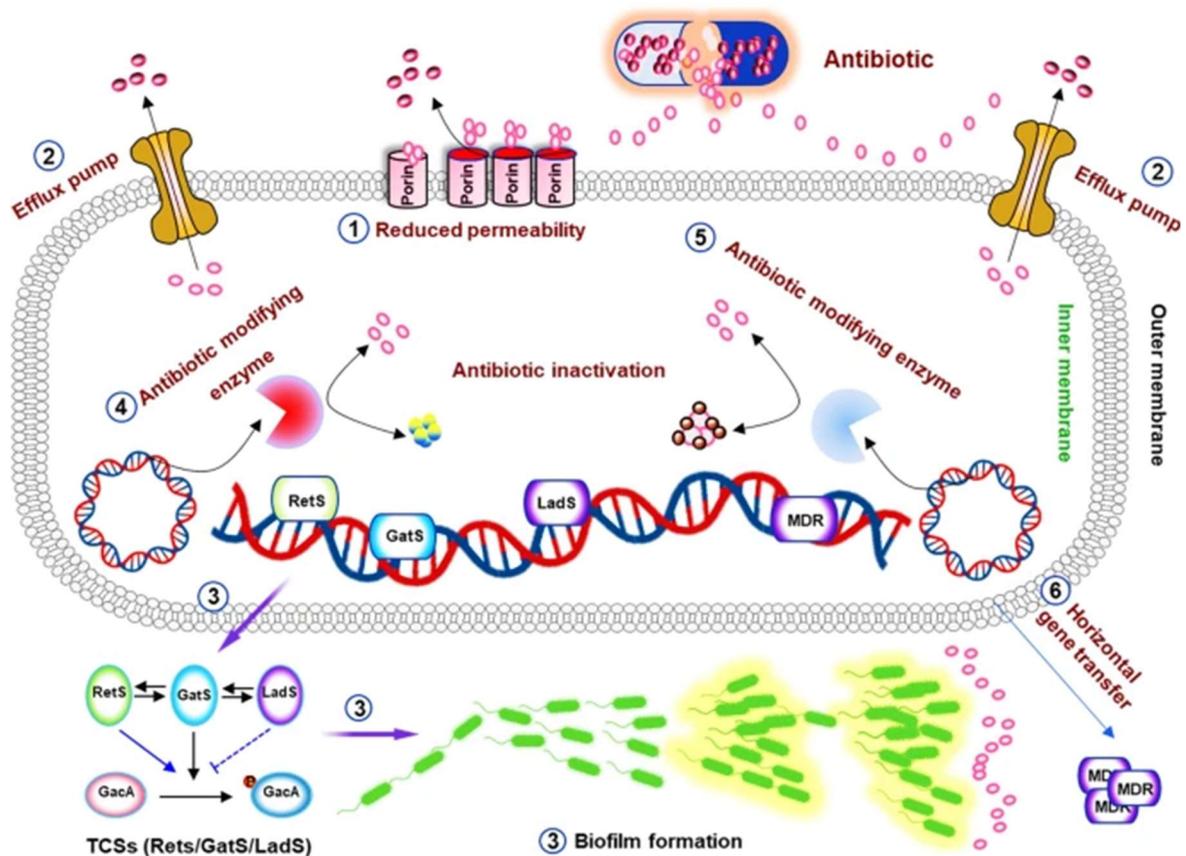


Figura 2; Meccanismi di resistenza agli antibiotici in *P. aeruginosa*. I meccanismi di resistenza possono essere suddivisi in resistenza agli antibiotici intrinseca: ((1) riduzione di permeabilità della membrana esterna, (2) sistemi di efflusso, e (4) enzimi modificanti gli antibiotici, o (5) enzimi inattivanti gli antibiotici) e in meccanismi di resistenza acquisiti: ((6) resistenza per mutazioni e acquisizione di geni di resistenza) e in meccanismi di resistenza adattivi: ((3) resistenza mediata dalla produzione di biofilm). L'alterazione delle porine della membrana esterna diminuisce la penetrazione dei farmaci nelle cellule riducendo la permeabilità. Il sistema di efflusso pompa direttamente fuori dalla cellula i farmaci. Gli enzimi di idrolisi e modifica dei farmaci li rendono inattivi. Allo stesso modo, alcuni enzimi causano alterazioni nel bersaglio in modo tale che il farmaco antimicrobico non possa legarsi al proprio bersaglio, determinando un'inattività farmacologica. I geni di resistenza agli antibiotici portati su plasmidi possono essere acquisiti tramite trasferimento orizzontale di materiale genetico dalla stessa o da altre specie batteriche. I segnali molecolari di segnalazione della comunicazione tra le specie attivano la formazione di biofilm, che agiscono come barriere fisiche e impediscono agli antibiotici di penetrare.

La gestione delle infezioni da *P. aeruginosa* richiede un approccio multidisciplinare che comprende l'uso razionale degli antibiotici, la prevenzione delle infezioni nosocomiali, l'igiene delle mani e il controllo delle fonti di infezione.

Otto principali classi di antibiotici sono utilizzate principalmente per trattare le infezioni da *P. aeruginosa* tra cui:

- Aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, amikacina)
- Carbapenemi (imipenem, meropenem)
- Cefalosporine (ceftazidime, cefepime, ceftolozane)
- Fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, delafloxacina)
- Penicillina con inibitori della β -lattamasi (BLI) (ticarcillina e piperacillina in combinazione con acido clavulanico o tazobactam)

- Monobattamici (aztreonam)
- Fosfomicina e polimixina (colistina, polimixina B)

1.1) Fattori di Rischio per lo sviluppo di resistenze in *P. aeruginosa*

La prevalenza di ceppi di *P. aeruginosa* multi-antibiotico resistente (MDR) è aumentata drasticamente negli ultimi anni ed è ora riconosciuta come una delle principali minacce a livello mondiale. Le β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) che conferiscono resistenza alle cefalosporine a largo spettro, le carbapenemasi che conferiscono resistenza ai carbapenemi e le metilasi del 16S rRNA che conferiscono resistenza a tutti gli aminoglicosidi clinicamente rilevanti sono le principali cause di preoccupazione. La resistenza concomitante ai fluorochinoloni, alle polimixine (colistina) e alla tigeciclina può favorire la comparsa di ceppi caratterizzati da una resistenza a tutti i principali antibiotici attualmente disponibili contro *P. aeruginosa*. [15]

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di ceppi MDR sono stati valutati in diversi studi:

- Uno studio caso-controllo condotto in Brasile ha confrontato 142 pazienti con infezioni da ceppi di *P. aeruginosa* produttori di metallo- β -lattamasi (MBL) con 26 pazienti infettati da ceppi non MBL. L'analisi ha dimostrato che il ricovero in terapia intensiva e le infezioni del tratto urinario erano i principali fattori associati allo sviluppo di una infezione da MBL. I ceppi MBL erano anche associati ad un più alto tasso di mortalità. [16]
- Uno studio di sorveglianza caso-controllo condotto in Cina ha mostrato che la prevalenza di ceppi MDR era del 54% tra i pazienti con infezione da *P. aeruginosa*. I fattori di rischio erano l'intubazione tracheale (odds ratio [OR] 2,21) e l'uso precedente di carbapenemi ([OR] 3,36). I ceppi MDR erano associati a un più lungo ricovero ospedaliero e a una mortalità più alta (49% contro 20%). [17]
- Uno studio retrospettivo su 63 episodi di infezione da *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi (CRPA) ha mostrato che lo score APACHE II al momento della batteriemia da CRPA e la capacità di CRPA di formare biofilm erano fattori predittivi indipendenti associati alla mortalità. [18]
- In una popolazione affetta di pazienti immunocompromessi sono stati confrontati 31 pazienti colonizzati da *P. aeruginosa* XDR con 93 controlli. I casi sono stati colonizzati da *P. aeruginosa* XDR (extensively drug-resistant) (XDR-PA) durante il ricovero ospedaliero. Quattro principali fattori di rischio erano associati ad un maggior rischio di colonizzazione da parte di XDR-PA: presenza di un catetere venoso centrale ([OR] 7.41, p value = 0,0008), presenza di un catetere urinario ([OR] 21.04, p value = <0.0001), PCR > 10 mg/L ([OR] 7.36, p value = 0.0015) e precedente somministrazione di ciprofloxacina ([OR] 21.04, p value = 0.025). [19]
- In un altro studio di coorte retrospettivo che includeva 740 pazienti con polmonite nosocomiale da *P. aeruginosa*, 226 (30,5%) erano infettati da ceppi di *P. aeruginosa* MDR. I fattori predittivi indipendenti associati all'isolamento di un ceppo MDR erano: I) l'età, II) il diabete mellito e III) il ricovero in terapia intensiva. Inoltre, in questo studio, l'isolamento di un ceppo MDR era indipendentemente associato ad una elevata mortalità intra ospedaliera (44,7% contro 31,7% per ceppi non-MDR, p value = 0,001). [20]

- Un altro studio retrospettivo ha determinato l'impatto della resistenza su morbilità, mortalità e durata del ricovero con 324 casi e 676 controlli. Gli autori hanno scoperto che la mortalità da tutte le cause e la mortalità a 30 giorni dopo l'infezione erano più alte nei pazienti con un patogeno resistente. *P. aeruginosa* è stata osservata nel 15,1% dei casi e nel 19,7% dei controlli (secondo Gramnegativo dopo *Escherichia coli*). [21]
- Una revisione sistematica e metanalisi relativa all'associazione tra resistenza e mortalità è stata eseguita in pazienti neutropenici. Un totale di 30 studi è stato incluso; le infezioni correlate a *Pseudomonas spp.* resistenti ai carbapenemi sono state segnalate in 18 (60%) studi. Globalmente, la mortalità è variata dal 33% al 71% nei pazienti con infezioni da *Pseudomonas* resistenti ai carbapenemi. I risultati hanno mostrato un aumento della mortalità nelle infezioni resistenti ai carbapenemi rispetto a quelle suscettibili ai carbapenemi ([OR] 4,89). [22]

Oltre alla mortalità, la resistenza è anche associata a un aumento dei costi; nel 2016, utilizzando i dati di 571 ricoveri con batteriemia, la batteriemia da *P. aeruginosa* MDR ha avuto il più alto costo incrementale medio (€ 44.709). [23]

Globalmente, questi risultati mostrano che lo sviluppo della resistenza ha diversi fattori di rischio legati alla gravità dell'infezione (Apache II, comorbidità del paziente, intubazione orotracheale e posizionamento di cateteri) e che la resistenza stessa è associata a un aumento della mortalità.

Come precedentemente anticipato, i farmaci a nostra disposizione con attività anti-*P. aeruginosa* vengono riportati nella *tabella 1*.

Tabella 1; Categorie di farmaci antimicrobici proposti per la caratterizzazione di ceppi di P. Aeruginosa MDR, XDR e PDR.

Categorie di Antibiotici	Farmaci Antimicrobici
Aminoglicosidi	Gentamicina, Tobramicina, Amikacina,
Carbapenemi	Imipenem Meropenem
Cefalosporine	Ceftazidime Cefepime Ceftolozane
Fluoroquinoloni	Ciprofloxacina Levofloxacina Delafloxacina
Penicilline/Inibitori B-Lattamasi	Piperacillina-Tazobactam Ticarcillina-Acido Clavulanico
Monobattamici	Aztreonam
	Fosfomicina
Polimixine	Colistina Polimixina B

1.2) *P. aeruginosa*: profili di resistenza ed epidemiologia

Nella letteratura medica vengono utilizzate molte definizioni diverse per definire i batteri multiresistenti (MDR), estensivamente resistenti (XDR) e panresistenti (PDR) agli antibiotici allo scopo di caratterizzare i diversi modelli di resistenza riscontrati in quei batteri frequentemente associati all'assistenza sanitaria e resistenti agli antimicrobici.

Nel 2011, un gruppo di esperti internazionali si è riunito attraverso un'iniziativa congiunta del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC), per creare una terminologia internazionale standardizzata con cui descrivere i profili di resistenza acquisita in quei batteri molto spesso responsabili di infezioni nosocomiali e soggetti molto frequentemente al fenomeno della resistenza multi farmaco come ad esempio *Stafilococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* (diverse da *Salmonella* e *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* [24]

Per ciascun batterio sono state costruite categorie antimicrobiche epidemiologicamente significative. Gli elenchi delle categorie antimicrobiche proposte per i test di sensibilità antimicrobica sono stati creati utilizzando documenti e punti di interruzione del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), del Comitato europeo sui test di sensibilità antimicrobica (EUCAST) e della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti.

La MDR è stata definita come 'non sensibilità acquisita ad almeno un agente in tre o più categorie antimicrobiche', la XDR è stata definita come 'non sensibilità ad almeno un agente in tutte le categorie antimicrobiche tranne due o meno (cioè gli isolati batterici rimangono sensibili solo a uno o meno due categorie)' e la PDR è stata definita come 'non sensibilità a tutti gli agenti in tutte le categorie antimicrobiche'. Per garantire la corretta applicazione di queste definizioni, gli isolati batterici dovrebbero essere testati contro tutti o quasi tutti gli agenti antimicrobici all'interno delle categorie antimicrobiche e si dovrebbe evitare la segnalazione selettiva e la soppressione dei risultati. [24]

In Europa, secondo il rapporto dell'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie) pubblicato nel 2022, la maggior parte degli isolati di *P. aeruginosa* risultava resistente ad almeno uno dei principali gruppi di farmaci antimicrobici monitorati: I) Piperacillina ± Tazobactam; II) Fluorochinoloni; III) Ceftazidime IV) Carbapenemi.

Tale rapporto evidenziava significative variazioni tra i diversi paesi per tutti i gruppi antimicrobici, con una percentuale di resistenza generalmente più elevata nelle regioni meridionali e orientali rispetto a quelle settentrionali dell'Europa. (Figura 3-4-5-6-7-8) Ad esempio, concentrandoci unicamente sulla resistenza ai Carbapenemi, si riscontrava una resistenza del 25-50% negli isolati in Lettonia, Polonia, Slovacchia, Ungheria, Croazia, Serbia, Bulgaria e Grecia, mentre oltre il 50% dei ceppi mostrava resistenza in Romania. (Figura 7) Considerando la resistenza combinata a tre o più dei suddetti antimicrobici, si osservava una percentuale di resistenza del 25-50% negli isolati invasivi in Slovacchia, Romania, Croazia, Bulgaria e Grecia. (Figura 8)

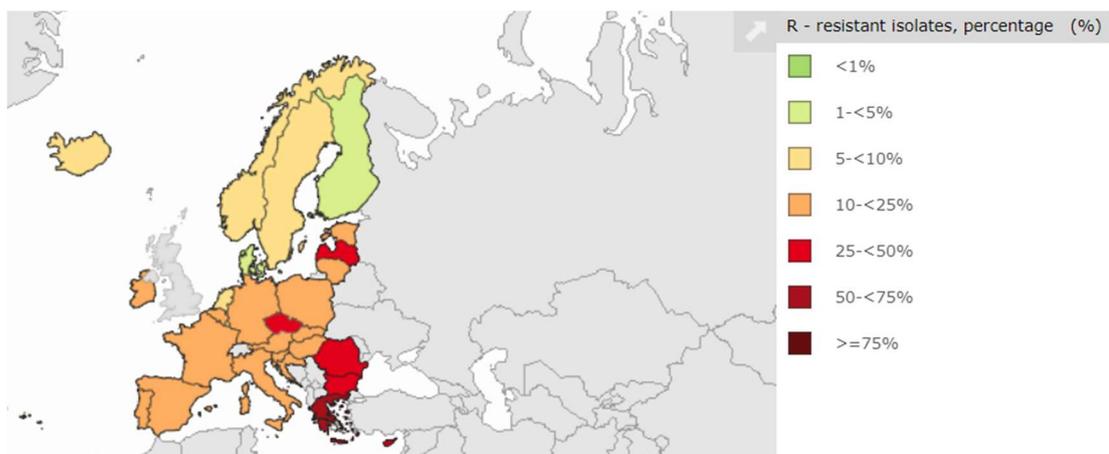


Figura 3; *P. aeruginosa*: percentuale (%) di isolati invasivi resistenti a Piperacillina ± Tazobactam, per paese, paesi UE/SEE, 2022.



Figura 4; *P. aeruginosa*: percentuale (%) di isolati invasivi resistenti ai Fluorochinoloni, per paese, paesi UE/SEE, 2022.



Figura 5; *P. aeruginosa*: percentuale (%) di isolati invasivi resistenti a Cefazidime, per paese, paesi UE/SEE, 2022.



Figura 6; *P. aeruginosa*: percentuale di isolati invasivi resistenti agli Aminoglicosidi, per paese, paesi UE/SEE, 2022.



Figura 7; Percentuale di isolati invasivi resistenti ai Carbapenemi, per paese, paesi UE/SEE, 2022.



Figura 8; Percentuale (%) di isolati invasivi con resistenza combinata (resistenza a tre o più gruppi antimicrobici tra piperacillina ± tazobactam, ceftazidime, fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi), per paese, paesi UE/SEE, 2022.

2) MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nel rapporto del 2006-07 pubblicato dal National Healthcare Safety Network (NHSN) presso i Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *P. aeruginosa* è stato identificato come uno dei patogeni più frequentemente associati alle infezioni ospedaliere [25]. Gli interventi medici come la ventilazione meccanica, la chirurgia, la terapia antibiotica e la chemioterapia sono i principali fattori predisponenti che possono favorire gravi infezioni da *P. aeruginosa* in ambiente ospedaliero. Solo nel 2017, sono stati segnalati oltre 32.600 casi di pazienti ospedalizzati e 2.700 decessi dovuti a infezioni da *P. aeruginosa*, con costi sanitari stimati di circa 767 milioni di dollari. Nel 2019, il CDC ha classificato *P. aeruginosa* come minaccia di livello "Serious", evidenziando come il batterio rappresenti una delle principali sfide in termini di resistenza agli antibiotici negli Stati Uniti.

Il patogeno determina principalmente infezioni nosocomiali, specialmente nei pazienti ricoverati per periodi prolungati, ma in particolari condizioni di rischio (es. neoplasia solida, neoplasia ematologica, chemioterapia, radioterapia, fibrosi cistica, immunosoppressione) può favorire, come precedentemente anticipato, anche infezioni comunitarie.

A seconda degli organi coinvolti i segni e i sintomi dell'infezione possono includere: febbre, astenia, cianosi, importante disidratazione, addominalgie, lesioni necrotico-emorragiche, ascessi, noduli sottocutanei, difficoltà di movimento e infine sintomi, che, come vedremo, saranno più specifici a seconda della tipologia di infezione determinata dal patogeno.

2.1) Infezioni su cute ustionata

P. aeruginosa causa gravi infezioni sulla cute ustionata e in questi pazienti la sepsi è stata individuata come una delle principali cause di morte. Il tasso di mortalità associato alla setticemia da *P. aeruginosa spp* è infatti stato descritto fino al 75%. [26]

In linea generale i principali fattori di rischio associati all'infezione su cute ustionata sono la distruzione termica della pelle e la depressione della risposta immunitaria cellulare locale e sistemica dell'ospite. Anche se le superfici ustionate sono sterili, immediatamente dopo l'infortunio termico, entro le prime 48 ore i microrganismi colonizzano la superficie della ferita, ricca di proteine e tessuto necrotico. Le ferite vengono prima colonizzate da organismi Gram-positivi come *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Poco dopo, altri batteri (soprattutto Gram-negativi) e lieviti colonizzano le ferite e tra questi, uno dei principali, come si è detto precedentemente, è proprio *P. aeruginosa*. Questi microorganismi che determinano infezioni su cute ustionata provengono prevalentemente dalla flora batterica endogena del tratto gastrointestinale o dalla popolazione microbica normale delle alte vie respiratorie dei pazienti. [27]

Studi recenti che includevano proprio i pazienti ustionati hanno dimostrato che l'infortunio termico porta nei tessuti circostanti la ferita da ustione ad una compromissione nella produzione di peptidi di difesa da parte dell'ospite (β -defensine), i quali svolgono un ruolo primario nella difesa dell'ospite contro *P. aeruginosa* [28]. L'indebolimento dell'immunità locale dell'ospite e la perdita dell'integrità della barriera cutanea permettono a patogeni opportunisti di entrare nell'organismo e causare infezioni [29]. In più si è evidenziato, in un esperimento condotto su animali con ustioni cutanee parziali, la capacità di formare biofilm da parte di *P. aeruginosa* in un intervallo temporale di circa 48-72 ore [30]. Il biofilm riduce ulteriormente l'efficacia del trattamento poiché i microrganismi in un biofilm sono più resistenti al trattamento antibiotico e in generale risultano meno aggredibili dalle difese immunitarie dell'ospite.

Clinicamente l'infezione su cute ustionata da parte di *P. aeruginosa* si manifesta nella fase iniziale come un pigmento verde eritematoso nel grasso sottocutaneo, e in seguito, con il passare delle ore, si trasforma in una lesione nodulare nera necrotica.

2.2) Cheratite batterica

P. aeruginosa può causare cheratite nei pazienti con pregresse malattie oculari, dopo interventi chirurgici oculari e in individui che utilizzano lenti a contatto. Nella maggior parte dei casi, le infezioni da *P. aeruginosa* associate a lenti a contatto derivano dalla contaminazione della lente o dall'uso prolungato della stessa e ciò determina la rottura della superficie epiteliale della cornea e la formazione di abrasioni corneali. Quando l'uso prolungato di lenti a contatto compromette la funzione di barriera epiteliale, *P. aeruginosa* può causare un'infezione opportunistica. Il batterio viene rapidamente internalizzato legandosi ai recettori toll-like (TLR5) sulla superficie della cornea. [31]

La cheratite causata da *P. aeruginosa* si manifesta improvvisamente, con un rapido aumento del dolore oculare e clinicamente si osserva arrossamento, lacrimazione, fotofobia e visione offuscata. Questa infezione provoca un difetto epiteliale corneale e un'infiammazione stromale che può portare a necrosi stromale e assottigliamento

progressivo. Nel tempo, *P. aeruginosa* può causare una condizione potenzialmente irreversibile e portare anche a cecità assoluta.

P. aeruginosa è responsabile del 6% al 39% dei casi di cheratite batterica negli Stati Uniti e dall'8% al 21% nell'India meridionale [32]. Le infezioni da *P. aeruginosa* possono verificarsi anche dopo l'esposizione a raggi ultravioletti (260-280 nm) e sono frequenti in persone esposte a lampade solari e individui che non utilizzano protezioni adeguate durante il periodo di lavoro.

2.3) Infezioni dell'orecchio

P. aeruginosa può anche determinare l'infezione del condotto uditivo esterno, nota come otite esterna o "orecchio del nuotatore". Questa condizione è associata al contatto con acqua contaminata dal batterio, alle esposizioni prolungate all'umidità e alla presenza di corpi estranei. Inoltre, *P. aeruginosa* è uno dei principali agenti patogeni responsabili dell'otite media cronica suppurativa (CSOM).

L'otite media (OM) si riferisce a un gruppo di malattie infettive e infiammatorie complesse che colpiscono l'orecchio medio. L'OM in generale è molto comune, poiché gli studi dimostrano che circa l'80% dei bambini dovrebbe aver sperimentato almeno un episodio entro il terzo compleanno. L'OM è stata ampiamente classificata in due tipi principali, acuta e cronica. [33]

L'OM acuta (MAO) è caratterizzata dalla rapida insorgenza di segni di infiammazione, in particolare rigonfiamento e possibile perforazione della membrana timpanica, pienezza ed eritema, nonché sintomi associati all'infiammazione come otalgia, irritabilità e febbre. [33]

Nonostante la terapia appropriata, l'OM acuta (AOM) può progredire in OM cronica suppurativa (CSOM) caratterizzata da un drenaggio purulento persistente dall'orecchio medio e con associata la perforazione della membrana timpanica. Il versamento impedisce agli ossicini dell'orecchio medio di trasmettere correttamente le vibrazioni sonore dal timpano alla finestra ovale dell'orecchio interno, causando una riduzione della capacità uditiva di tipo trasmissivo. Inoltre, i mediatori infiammatori generati durante il CSOM possono penetrare nell'orecchio interno attraverso la finestra rotonda. Ciò può causare la perdita delle cellule ciliate nella coclea, portando ad una riduzione della capacità uditiva di tipo neurosensoriale. [33]

La CSOM può manifestarsi con sintomi caratteristici come otorrea, perdita dell'udito, febbre, otalgia, vertigini, meningite, paralisi del nervo facciale e ascesso cerebrale.

Sebbene la patogenesi dell'AOM sia ben studiata, la ricerca disponibile in relazione all'OMA è molto limitata. Con l'emergere della resistenza agli antibiotici, dell'ototossicità degli antibiotici e dei potenziali rischi della chirurgia, c'è un urgente bisogno di sviluppare strategie terapeutiche efficaci contro il CSOM. Ciò garantisce la comprensione del ruolo dell'immunità dell'ospite nel CSOM e di come i batteri sfuggono a queste potenti risposte immunitarie. Comprendere i meccanismi molecolari che portano alla CSOM aiuterà a progettare nuove modalità di trattamento contro la malattia e quindi a prevenire la perdita dell'udito. [33]

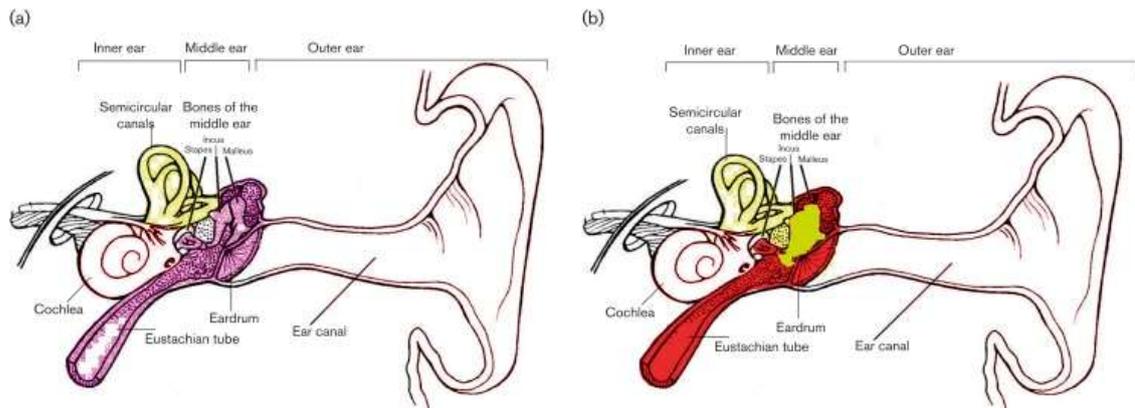


Figura 9; Rappresentazione schematica dell'orecchio in condizioni fisiologiche e in corso di CSOM. (a) In condizioni fisiologiche, la cavità dell'orecchio medio è chiara e vuota. (b) Al contrario in corso di CSOM, l'orecchio medio diventa rosso e infiammato con la presenza di liquido purulento. Il colore rosso evidenzia l'infiammazione e il colore giallo indica il fluido purulento che si accumula come conseguenza del processo infiammatorio.

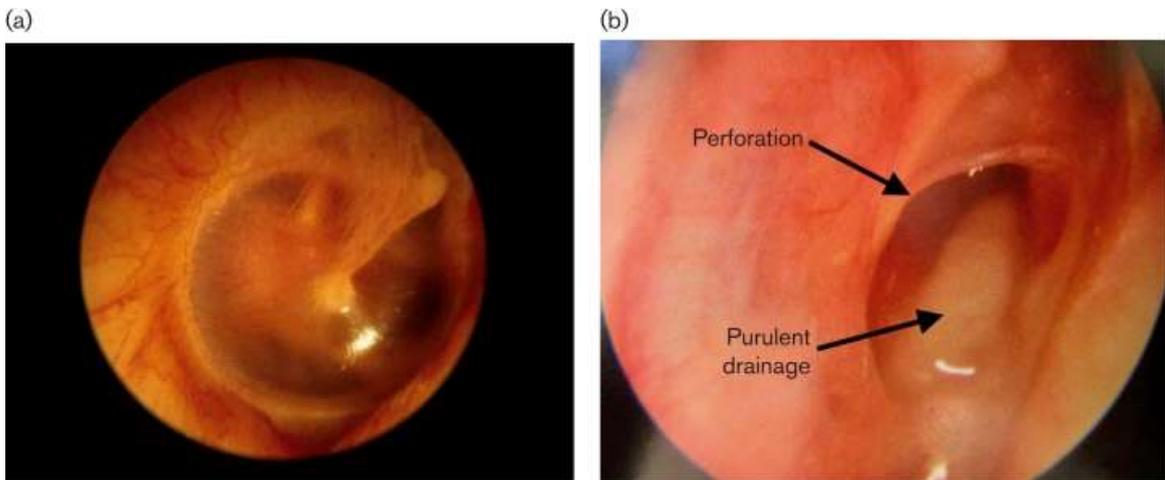


Figura 10; Esame otoscopico dell'orecchio. (a) Un orecchio normale di un individuo sano mostra una membrana timpanica intatta e senza liquido. (b) Nei pazienti che sviluppano CSOM si evidenzia perforazione della membrana timpanica e secrezione purulenta.

2.4) Infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI)

Tra le principali infezioni della cute e dei tessuti molli determinate da *P. aeruginosa* una delle principali e più precoci manifestazioni cliniche è la follicolite. La follicolite ha inizio con la comparsa improvvisa di numerose lesioni papulari e pustolose di grandi dimensioni, tutte simili tra loro e dolorose. Questi sintomi si manifestano solitamente circa 24 ore dopo l'immersione prolungata in piscine riscaldate, vasche idromassaggio o piscine contaminate, o dopo la depilazione delle gambe [34]. Le lesioni tendono a concentrarsi sulle parti del corpo a contatto con l'acqua contaminata, principalmente a livello della regione laterale del tronco, le pieghe ascellari, i fianchi, i glutei e l'area sovrapubica e di solito compaiono tra le 8 e le 48 ore dopo l'esposizione e sono rappresentate principalmente da piccole papule eritematose in vari stadi evolutivi, con alcune di queste che presentano al centro una lesione pustolosa puntiforme. Le papule determinano clinicamente dolore e, in misura minore, prurito. Dopo la guarigione delle

lesioni permane di solito una leggera iperpigmentazione e, più raramente, una cicatrice superficiale. Sintomi generali simil-influenzali possono accompagnare l'eruzione cutanea, come ad esempio febbre, malessere generale, nausea, vomito, diarrea, otalgia, faringodinia, dolore oculare e linfadenopatie. [34]

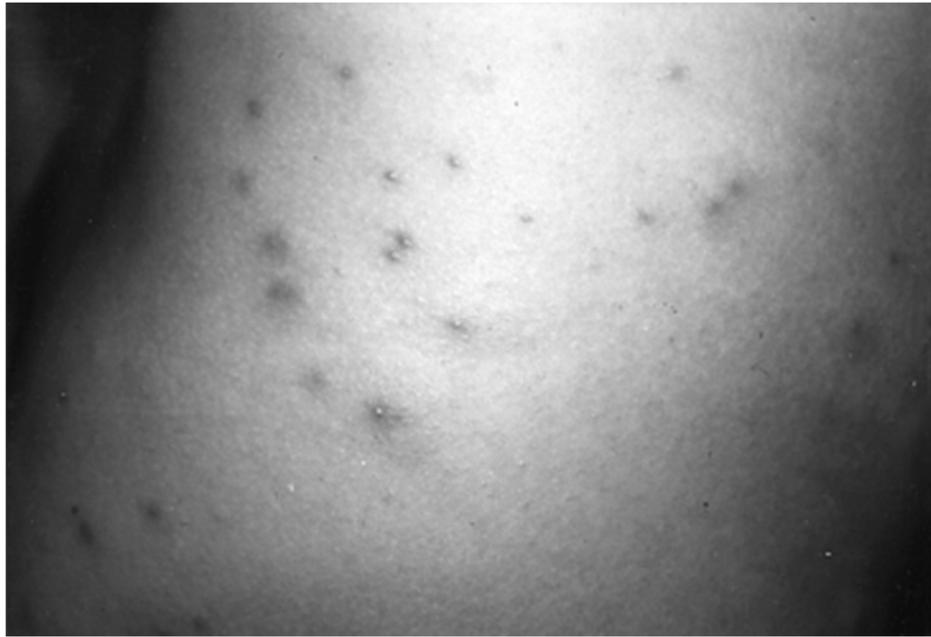


Figura 11; Piccole papule eritematose a vari stadi, alcune delle quali presentano al centro una pustola puntiforme.

Nei pazienti con un sistema immunitario compromesso, come nei pazienti immunodepressi, la follicolite può evolvere in ectima gangrenoso. [34]

Nei pazienti affetti da AIDS, l'infezione da *P. aeruginosa* può causare noduli sottocutanei o una forma progressiva di follicolite accompagnata da cellulite.

- Cellulite gangrenosa e fascite necrotizzante

L'infezione da *P. aeruginosa* negli strati cutanei e fasciali rappresenta una condizione medica rara, ma estremamente grave. Questa si caratterizza per una rapida distruzione e infiammazione della cute e dei tessuti circostanti, che possono condurre alla necrosi fulminante della cute e dei tessuti e alla morte rapida del paziente. La diffusione della fascite necrotizzante è direttamente correlata allo spessore dello strato sottocutaneo, poiché si estende lungo il piano fasciale. Questa manifestazione clinica severa si presenta inizialmente insidiosamente con dolore localizzato, gonfiore e infiammazione dei tessuti molli con febbre e malessere generale associati. Questa cellulite, che già di per sé è una condizione medica grave, può poi progredire verso una necrosi cutanea incontrollata e verso la fascite necrotizzante, specialmente nei pazienti anziani ed immunocompromessi. [35]

La fascite necrotizzante è un'infezione rara, ma grave del tessuto sottocutaneo e dei distopivi fasciali, che richiede un intervento chirurgico tempestivo associato ad una corretta ed appropriata terapia antibiotica. Nella maggior parte dei casi è causata da

microorganismi quali *Streptococchi*, *Enterobacteriaceae* o *Staphylococcus aureus*, ma in pazienti anziani ed immunocompromessi anche *P. aeruginosa* può essere uno dei principali batteri responsabili. [35]

Una specifica variante della fascite necrotizzante è nota come gangrena di *Fournier*; Questa condizione, prende il nome da Jean-Alfred Fournier, che presentò nel 1883 un caso di gangrena perineale in un giovane altrimenti sano, ed è un'infezione necrotizzante che coinvolge i tessuti molli dei genitali maschili. I pazienti in genere presentano disagio e malessere scrotale, che poi progredisce in dolore perineale, gonfiore, vesciche e necrosi. [36]



Figura 12; Fascite necrotizzante dell'arto inferiore destro: (A) 4° giorno di sintomi con eritema, edema e vesciche. (B) 5° giorno di sintomi con desquamazione cutanea.

2.5) Sindrome dell'unghia verde

I pazienti con fattori di rischio sottostanti come onicolisi, onicotillomania, microtraumi al lembo ungueale, paronichia cronica e disturbi ungueali associati, come la psoriasi, il diabete mellito, l'immunosoppressione e le persone frequentemente esposte all'acqua o a condizioni umide, possono soffrire della sindrome dell'unghia verde, poiché l'agente patogeno coinvolto, *P. aeruginosa*, prospera maggiormente in ambienti umidi. [37]

In genere questo tipo di infezione è generalmente innocua, solitamente interessa una o due unghie ed è degna di nota per il suo colore caratteristico verde-blu.

Se l'onicolisi o la paronichia cronica vengono trattate in modo efficace, l'infezione da *P. aeruginosa* si risolverà. In alternativa, l'unguento topico alla gentamicina può essere efficace nei pazienti che hanno sviluppato una condizione cronica. I pazienti devono evitare irritanti ed eccessiva umidità. Tagliare l'unghia frequentemente aumenta la risposta al trattamento.

Chernosky e Dukes (1963) hanno dimostrato la presenza di *P. aeruginosa* all'interno della lamina ungueale, e il colore verde delle unghie è attribuito alla piocianina prodotta da questo batterio [35]. La sindrome dell'unghia verde di solito coinvolge una o due unghie con interessamento parziale o completo della lamina ungueale. L'infezione si manifesta con una lamina ungueale che non causa dolore, ma con pelle circostante eritematosa o

sensibile. Un individuo affetto da questa condizione può trasmettere il batterio grattandosi o strofinando la pelle, soprattutto quando questa è danneggiata.



Figura 13; (a) *Sindrome dell'unghia verde* in una donna di 74 anni. È presente una colorazione verde-marrone sia sulla parte mediale che su quella laterale della lamina ungueale. (b) *Sindrome dell'unghia verde* in una donna di 73 anni. C'è onicolisi e si nota una colorazione verde-nera delle unghie. (c) *Sindrome dell'unghia verde* in un uomo di 53 anni. C'è onicolisi e colorazione verde scuro della lamina ungueale.

Uno studio retrospettivo condotto per indagare la co-infezione fungina con *P. aeruginosa* nel periodo 2015-2018 ha rilevato che la sindrome dell'unghia verde colpiva principalmente il pollice del piede (69,9%) e mostrava un'alta prevalenza di infezioni fungine associate. [38]

2.6) Batteriemia (Pa-BSI: *P. aeruginosa* Blood Stream Infections)

Le infezioni del flusso sanguigno provocate da *P. aeruginosa* (Pa-BSI) spesso risultano fatali. Questo batterio è responsabile del 3% al 7% dei casi di infezione del torrente circolatorio sanguigno, con tassi di morbilità e mortalità elevati (27% - 48%) nei pazienti compromessi e gravemente malati. [39] [40]

Uno studio di sorveglianza nazionale sulle BSI nosocomiali condotto da Wisplinghoff et al. [41] negli Stati Uniti ha identificato *P. aeruginosa* come il terzo batterio Gram-negativo più comune associato alle BSI nosocomiali, rappresentando il 4,3% di tutti i casi. Nelle unità di terapia intensiva (ICU), *P. aeruginosa* costituiva il 4,7% di tutti i casi, classificandosi come il quinto isolato più frequente nelle BSI, e il settimo isolato più comune nelle unità non-ICU, con una percentuale del 3,8%. La maggior parte dei tassi di mortalità riportati nei grandi studi di sorveglianza si situa tra il 39% e il 48%.

Il trattamento delle Pa-BSI richiede l'uso di un limitato numero di antibiotici specifici per questo patogeno e pertanto è della massima importanza la decisione clinica riguardante l'eziologia dell'infezione, sia perché un ritardo della terapia antibiotica specifica può compromettere la prognosi, sia perché l'uso di antibiotici a largo spettro, ma non attivi contro *P. aeruginosa*, oltre a ritardare la diagnosi, può aggravare il decorso. È dunque importante differenziare i pazienti a rischio di infezione da *P. aeruginosa* da quelli con infezione causata da altri Gram-negativi.

La batteriemia da *P. aeruginosa* è spesso accompagnata a manifestazioni cutanee caratteristiche, le quali sono essenzialmente tre:

- I) **Noduli sottocutanei:** queste lesioni consistono tipicamente in manifestazioni nodulari multiple, eritematose, minimamente fluttuanti, indurite e calde che interessano principalmente il volto, il collo, il torace, l'addome, il dorso o le estremità e possono essere dolorose o non dolorose. Pertanto, lo sviluppo di questi tipici e caratteristici noduli sottocutanei può essere considerato un importante indizio clinico per il riconoscimento precoce di una batteriemia da *P. aeruginosa* e questi devono essere opportunamente studiati con l'esecuzione di una biopsia, con un successivo esame colturale di completamento. [35]
- II) **Ectima gangrenoso:** l'ectima gangrenoso è una lesione cutanea necrotica associata alla batteriemia da *P. aeruginosa*. È una condizione più comune nei pazienti immunocompromessi, anche se può svilupparsi in pazienti precedentemente sani, sempre come segno precoce di batteriemia da *P. aeruginosa* ed è in ogni caso una condizione potenzialmente fatale. [42] La diagnosi di ectima gangrenoso inizia con il riconoscimento visivo della sua classica manifestazione cutanea: di solito inizia come una lesione maculare o papulare color grigio canna di fucile, circondata da un alone eritematoso che poi evolve verso una lesione maculo-papulare necrotica di color nerastro, circondata da un abbondante alone eritematoso.
- III) **Cellulite gangrenosa:** vedi paragrafo 2.4.

I pazienti con ustioni e AIDS sono particolarmente vulnerabili all'infezione sistemica da *P. aeruginosa*. [35]

2.7) Infezioni del tratto urinario (UTI)

P. aeruginosa è uno dei principali e più rilevanti patogeni associati ad infezioni delle vie urinarie. E' infatti responsabile del 7% - 12% di tutte le infezioni nosocomiali del tratto urinario [8] e comunemente causa infezione dopo procedimenti di cateterizzazione o chirurgia urologica [43]. Le infezioni delle vie urinarie da *P. aeruginosa* sono associate ad un'elevata mortalità e morbilità e per la loro gestione si ha a disposizione una quota limitata di antibiotici. Un ritardo nella somministrazione di una terapia efficace può causare esiti avversi gravi, mentre un uso eccessivo di agenti anti-*Pseudomonas* può favorire un aumento dei tassi di resistenza e, perciò, limitare le opzioni terapeutiche future. [44]

Negli studi di sorveglianza condotti nella regione Asia-Pacifico nel 2009-2010, *P. aeruginosa* si è classificato come il terzo patogeno Gram-negativo più comune, causando il 7,1% di tutte le infezioni nosocomiali del tratto urinario. [45]

Uno studio retrospettivo condotto nel periodo settembre 2012 - settembre 2014 ha riportato tassi di mortalità del 17,7% a 30 giorni e del 33,9% a 90 giorni nei pazienti ospedalizzati con infezione del tratto urinario da *P. aeruginosa*. [46]

Le infezioni nosocomiali del tratto urinario nelle unità di terapia intensiva (ICU) riportano tassi ancora più elevati di infezioni da *P. aeruginosa*. Uno studio della sorveglianza nosocomiale francese ha evidenziato che il 16% delle UTI è causato da *P. aeruginosa*, con alti tassi di resistenza agli antimicrobici [44]. Inoltre, studi focalizzati sulla virulenza e sui modelli di resistenza agli antibiotici di *P. aeruginosa* isolati dalle vie urinarie hanno evidenziato una diversità genetica tra i ceppi e una resistenza significativa ai carbapenemi e ai fluorochinoloni. [47]

Le infezioni urinarie da *P. aeruginosa* possono provocare complicazioni gravi come la sepsi, particolarmente pericolosa per pazienti anziani, immunocompromessi e diabetici.

La colonizzazione batterica è inoltre favorita dalla rottura dello strato epiteliale durante la cateterizzazione e dalla capacità del batterio di formare biofilm. Le infezioni del tratto urinario correlate ai cateteri (CAUTI), infatti, costituiscono una quota significativa delle infezioni nosocomiali, con il patogeno che può sopravvivere a livello intracellulare nelle cellule epiteliali della vescica, divenendo tollerante agli antibiotici. I meccanismi di resistenza intrinseci in associazione con la capacità di *P. aeruginosa* di sviluppare nuovi meccanismi di resistenza durante la terapia antibiotica rendono queste infezioni più complesse da eradicare e i pazienti sono più tendenti a sviluppare complicanze croniche e persistenti [48]. La resistenza agli antibiotici è un problema serio, con ceppi che mostrano resistenza anche ai beta-lattamici e ai geni SHV e TEM identificati. Per comprendere la reale portata di *P. aeruginosa* nelle infezioni del tratto urinario nosocomiali, si basti pensare che questo microorganismo, da solo, causa dal'1% al 4% delle UTI dopo cistoscopia flessibile. [49]

2.8) Infezioni del tratto respiratorio

- Infezioni respiratorie in pazienti affetti da Fibrosi Cistica

La fibrosi cistica è una malattia genetica autosomica recessiva, più comune tra i caucasici [50]. La malattia è caratterizzata da una mutazione nel gene per la proteina regolatrice della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) [50]. Il malfunzionamento del canale CFTR determina un incrementato assorbimento di sodio e una compromissione del meccanismo difensivo della clearance mucociliare. Oltre a ostruire le vie respiratorie, il muco crea un ambiente ipossico che favorisce la colonizzazione di *P. aeruginosa* e di altri microorganismi.

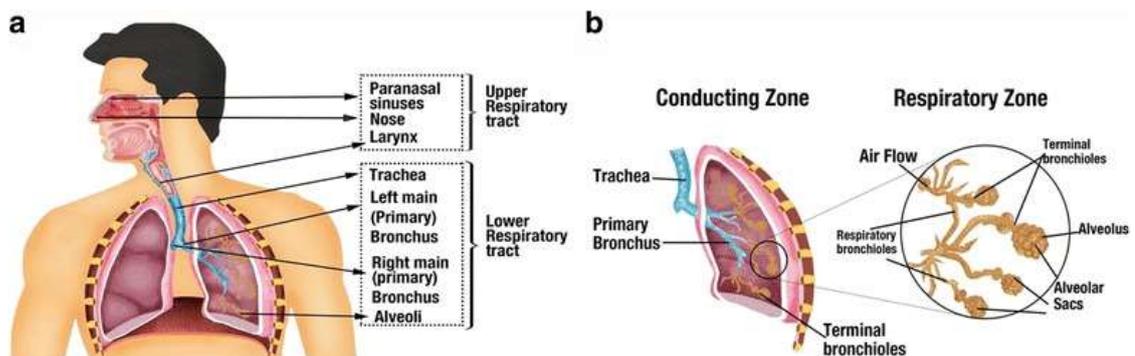


Figura 14; Divisione anatomica del sistema respiratorio umano rilevante nei pazienti affetti da fibrosi cistica. Fattori ambientali come la disponibilità di ossigeno e la quota di nutrienti variano in modo significativo nelle diverse regioni dell'apparato respiratorio e influenzano gli esiti della malattia. (a). Suddivisione del sistema respiratorio umano in vie aeree superiori (cavità nasali, seni paranasali, rinofaringe e laringe) e vie aeree inferiori (trachea, bronchi principali, bronchioli, alveoli). (b). Il tratto respiratorio inferiore è ulteriormente suddiviso in zona conduttiva e zona respiratoria. Le zone di conduzione sono costituite dalla trachea, dai bronchioli primari e dai bronchiali terminali e hanno funzione secretiva. Le zone respiratorie svolgono la funzione di scambio d'aria e sono costituite dai bronchioli respiratori e dai sacchi alveolari.

Negli individui sani, le ciglia delle cellule epiteliali delle vie respiratorie eliminano sostanze irritanti e microrganismi, intrappolandoli nel sottile muco fluidico e liberandosi mediante un battito ciliare ritmico verso l'alto noto come scala mobile mucociliare. Nella fibrosi cistica, lo strato liquido superficiale delle vie aeree si assottiglia e il muco entra in contatto con le ciglia provocando discinesia ciliare, causando una scarsa eliminazione dei batteri che esacerba l'infiammazione.

Altri fattori che contribuiscono all'infezione da *P. aeruginosa* sono il malfunzionamento dei peptidi antimicrobici, l'aumento nella disponibilità di recettori batterici, la difettosa internalizzazione dei batteri da parte delle cellule epiteliali e i bassi livelli di agenti difensivi come l'ossido nitrico e il glutatione. [50]

Le caratteristiche del microambiente polmonare nei pazienti affetti da fibrosi cistica sono diverse da quelle di un individuo sano, e i fattori che influenzano la colonizzazione batterica sono principalmente lo stress osmotico dovuto al muco viscoso, gli stress ossidativi e nitrosativi dovuti alle risposte dell'ospite, le concentrazioni sub inibitorie di antibiotici e la presenza di altri microrganismi. [51]

P. aeruginosa ha subito un cambiamento evolutivo per adattarsi all'ambiente polmonare dei pazienti affetti da fibrosi cistica: si adatta ai polmoni affetti da fibrosi cistica sovra producendo il lipopolisaccaride (LPS) e subendo mutazioni auxotrofiche che determinano una perdita di motilità e un aumento del tasso di mutazione a causa di un difettoso meccanismo di riparazione del DNA. Questo progressivo processo di adattamento migliora la sua sopravvivenza e consente al patogeno di eludere con successo le difese dell'ospite e gli agenti antibiotici.

Per tutte queste motivazioni, una volta che *P. aeruginosa* colonizza i polmoni di un paziente affetto da fibrosi cistica, diventa difficile eradicarlo e può spesso risultare fatale [52]. Durante l'infezione, i macrofagi assemblano l'inflammasoma, una piattaforma di segnalazione da cellula a cellula che favorisce l'avvio del processo infiammatorio. *P. aeruginosa* isolato dai pazienti con fibrosi cistica non è in grado di indurre l'attivazione dell'inflammasoma e questo peggiora ancora di più la depressione immunitaria locale, favorendo la colonizzazione e la persistenza del germe nelle vie respiratorie.

- Polmoniti

La polmonite è un'infezione acuta dei polmoni causata da un ampio spettro di agenti patogeni e può essere classificata in due tipologie principali: polmonite acquisita in ospedale (HAP) e polmonite acquisita in comunità (CAP).

La polmonite causata da *P. aeruginosa* è classificata in quattro categorie:

(1) Polmonite nosocomiale (**HAP**), che si sviluppa 48 ore o più dopo l'ospedalizzazione (seconda infezione nosocomiale più comune negli Stati Uniti);

(2) Polmonite associata alla ventilazione meccanica (**VAP**) che si manifesta dopo 48-72 ore dall'intubazione endotracheale;

(3) Polmonite associata all'assistenza sanitaria che coinvolge pazienti non ospedalizzati, residenti in case di cura o strutture di lunga degenza, che hanno ricevuto terapia antimicrobica endovenosa, chemioterapia o cure delle ferite e hanno visitato un ospedale o una clinica di dialisi nei 30 giorni precedenti all'infezione attuale (**HCAP**);

(4) Polmonite comunitaria (**CAP**). *P. aeruginosa* è una causa rara di polmonite comunitaria, ma questa può verificarsi più frequentemente in alcune aree rispetto ad altre. Di solito il batterio viene isolato in pazienti anziani, critici ed immunocompromessi e specialmente in quei pazienti che presentano importanti patologie respiratorie concomitanti, come la BPCO. Un aumento delle infezioni da *P. aeruginosa* nei residenti delle case di cura ne è un esempio;

P. aeruginosa è uno dei patogeni gram-negativi più frequentemente responsabili di HAP. Secondo i dati riportati dal National Healthcare Safety Network (NHSN), *P. aeruginosa* (16,6%) si è classificato al secondo posto negli Stati Uniti tra i patogeni isolati in pazienti con VAP dal 2009 al 2010 [53]. In confronto, la prevalenza di *P. aeruginosa* nella CAP è molto più bassa (0,05%) [54].

La gestione iniziale di una sospetta polmonite da *P. aeruginosa* dovrebbe includere una terapia antibiotica empirica adeguata, ossia un beta lattamico selezionato più un fluorochinolone anti-*Pseudomonas* e un aminoglicoside, tuttavia la polmonite da *P. aeruginosa* sta diventando sempre più complessa da trattare a causa della crescente prevalenza del fenomeno della resistenza ai farmaci e della ridotta disponibilità di opzioni terapeutiche. Ad esempio, in Asia, i tassi di *P. aeruginosa* MDR, XDR e PDR sono rispettivamente del 42,8%, 4,9% e 0,7% e inoltre queste infezioni sono state saldamente associate ad un aumento della mortalità e ad una maggiore durata della degenza ospedaliera. [55]

- Bronchiectasie

La dilatazione cronica dei bronchi è nota come bronchiectasia. Questa condizione porta ad un insufficiente drenaggio del muco, che tende ad accumularsi, aumentando così il rischio di sviluppare infezioni batteriche opportunistiche. *P. aeruginosa*, in questo tipo di infezioni, si comporta da patogeno opportunistico, colpendo unicamente i pazienti con difese immunitarie polmonari compromesse, come i pazienti affetti da fibrosi cistica e i pazienti con grave malattia cronica polmonare ostruttiva (BPCO). Nonostante l'ampia

disponibilità di terapia antibiotica endovenosa, una volta che si sviluppa un'infezione cronica nelle bronchiectasie, è raro eliminare completamente *P. aeruginosa*. Questa infezione cronica è associata a una maggiore restrizione del flusso d'aria e a un danno polmonare più esteso [56]. Davies et al. [56] hanno esaminato il tasso di declino della funzione polmonare in individui con e senza infezione da *P. aeruginosa*. I risultati suggeriscono che *P. aeruginosa* è un indicatore della gravità della malattia, ma non accelera il declino della funzione polmonare.

P. aeruginosa è uno dei batteri più comuni che colonizzano le bronchiectasie nelle persone senza fibrosi cistica e la sua colonizzazione è associata ad un rapido deterioramento della funzionalità polmonare, ad un aumentata frequenza di riacutizzazioni e ad un maggior tasso di ospedalizzazione [57]. Si stima che *P. aeruginosa* abbia una colonizzazione persistente in circa il 25% delle persone con bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica [57]. In uno studio di coorte trasversale condotto nel 2018 su pazienti con bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica, Kwok et al. [57] hanno evidenziato come *P. aeruginosa* fosse uno degli organismi più comunemente isolati, rappresentando circa il 27% dell'intera coorte. Rispetto ai pazienti non colonizzati da *P. aeruginosa*, questi pazienti avevano volumi di espettorato più elevati, un FEV1 e un FVC più bassi. Inoltre, il 24% dei pazienti necessitava di ricovero e il 18% richiedeva una terapia a lungo termine con macrolidi.

La colonizzazione da *P. aeruginosa* è anche uno dei componenti del Bronchiectasis Severity Index e dei punteggi FACED, che sono score che hanno come obiettivo quello di predire la prognosi e il futuro ricovero ospedaliero del paziente [58] [59]. Il Bronchiectasis Severity Index è costituito da tutta una serie di componenti cliniche (storia di ospedalizzazione, numero di riesacerbazioni, indice di massa corporea e punteggio MMRC di dispnea), spirometriche (percentuale FEV1 prevista), di imaging e microbiologiche. Questo punteggio identifica la colonizzazione da *P. aeruginosa* come un importante fattore predittivo per una prognosi sfavorevole, contribuendo ulteriormente al rischio di ospedalizzazione e mortalità [58]. Il punteggio FACED prevede la combinazione di FEV1, età, colonizzazione da *P. aeruginosa*, estensione radiologica e valutazione della dispnea per poter predire la mortalità; una colonizzazione da *P. aeruginosa* è sempre associata ad una mortalità più elevata [59]. Vi sono poi tutti una serie di fattori di rischio associati alla colonizzazione da parte di *P. aeruginosa* strettamente correlati con la gravità delle bronchiectasie, ovvero elevata produzione di espettorato, ostruzione al flusso aereo moderatamente grave ($FEV1/FVC < 60\%$), età avanzata (>55 anni), uso di soluzione salina ipertonica per l'induzione dell'espettorato, uso di antibiotici inalatori e presenza di discinesia ciliare primitiva o post-infettiva. [60]

2.9) Infezioni osteo-articolari

Di solito, le ossa e le articolazioni sono considerate aree sterili, ma i batteri possono raggiungere tali siti attraverso diffusione ematogena o tramite focolai di infezione contigui, sia endogeni che esogeni.

L'osteomielite continua a rappresentare un'indicazione frequente per l'uso della terapia antibiotica endovenosa, nonché un'importante spesa per il SSN. Questa patologia è anche una malattia in fase di transizione, con continui cambiamenti nei fattori di rischio, negli organismi causali e nella terapia. La frequenza relativa dell'osteomielite di origine ematogena continua a diminuire, mentre l'incidenza delle infezioni ossee legate a sostituzioni articolari, interventi chirurgici complessi e infezioni di ferite è in continuo aumento [61]. I principali fattori di rischio associati allo sviluppo di questa grave condizione sono l'età avanzata, il diabete mellito e le malattie vascolari periferiche. [61]

I germi più frequentemente coinvolti in questo tipo di infezioni sono i cocchi gram-positivi come lo *Staphylococcus aureus*, mentre i batteri gram-negativi sono responsabili del 10 - 23% di tutti gli episodi, causando nella maggior parte infezioni acute polimicrobiche [62]. Le infezioni osteo-articolari da microrganismi Gram-negativi, anche se meno frequenti, sono sicuramente più meritevoli di attenzione da parte della comunità medico-scientifica e questo deriva dal fatto che la loro gestione terapeutica è piuttosto complicata e sono strettamente correlate ad una maggior durata della degenza ospedaliera e ad un maggior tasso di complicanze. Questo deriva dalla maggior virulenza di questi microrganismi e da un'aumentata resistenza agli antibiotici. [62]

P. aeruginosa causa dal 5 al 20% delle infezioni osteo-articolari da Gram-negativi e viene considerato come uno dei microrganismi più difficili da eradicare, a causa del tasso crescente di ceppi multiresistenti e della sua capacità di sviluppare particolari meccanismi di virulenza, come la produzione di biofilm e la produzione di piccole varianti di colonie. [62]

In uno studio su 454 pazienti affetti da osteomielite, *P. aeruginosa* è stato implicato nel 4,4% di tutti i casi [61]. Tummala et al. hanno riportato che *P. aeruginosa* è il patogeno più comune che causa osteomielite tra gli organismi Gram-negativi. Inoltre, *P. aeruginosa* è stato associato al 10% di tutti i casi di artrite settica sternoclavicolare, per la quale i fattori di rischio comuni includono l'uso di droghe per via endovenosa, il diabete mellito e i traumi. [63]

Cerioli et al. [62] hanno condotto uno studio retrospettivo su 1.638 pazienti con infezioni articolari correlate all'impianto di protesi nel periodo di 7 anni (2011-2017). Novanta pazienti (5,5%) tra di loro sono risultati infetti da *P. aeruginosa*. Durante un follow-up prolungato, 23 pazienti hanno riscontrato un fallimento del trattamento, mentre 7 pazienti hanno sviluppato un'infezione persistente, richiedendo un trattamento antibiotico prolungato fino a 3 mesi.

L'osteomielite tende a occludere i vasi sanguigni locali, causando necrosi ossea e diffusione locale dell'infezione. L'infezione si può diffondere su tutto il periostio, con formazione di ascessi sottocutanei che possono drenare spontaneamente attraverso la cute. Sintomi comuni sono dolore e dolorabilità ossea localizzata, con sintomi sistemici (nell'osteomielite acuta) o senza tali sintomi (nell'osteomielite cronica). La diagnosi

viene effettuata in base a studi di diagnostica per immagini ed esami colturali. Il trattamento consiste in una terapia antibiotica empirica, dopo aver eseguito gli esami colturali, fino a quando non sono disponibili i risultati degli esami colturali e dell'antibiogramma. Se persiste un qualsiasi sintomo sistemico (febbre, malessere, perdita di peso) o se ampie regioni ossee vengono distrutte, il tessuto necrotico viene rimosso chirurgicamente. La chirurgia può essere necessaria per il drenaggio contemporaneo di uno o più ascessi.

3) TERAPIA

Le infezioni da *P. aeruginosa*, specialmente quelle del torrente circolatorio sanguigno (Pa-BSI), rappresentano una condizione grave che richiede una tempestiva attenzione e che necessita di una gestione clinica pertinente per ottenere risultati clinici soddisfacenti. Pertanto, il corretto trattamento e la gestione dell'infezione da parte di *P. aeruginosa* dovrebbero essere considerati una sfida significativa per gli operatori sanitari.

Una volta isolato *P. aeruginosa* dal sangue, è essenziale compiere sforzi significativi per identificare la fonte dell'infezione e scegliere una terapia antibiotica empirica appropriata il prima possibile. Per quanto riguarda la fonte dell'infezione, la maggior parte dei pazienti ha un focus di infezione identificabile al momento della valutazione iniziale, ma in circa il 40% dei casi la fonte rimane sconosciuta [64]. Le fonti più comuni di Pa-BSI sono l'apparato respiratorio (25%) e il tratto urinario (19%), seguiti dal catetere venoso centrale (CVC) e dalla cute e dai tessuti molli [64]. Identificare la fonte è fondamentale poiché il controllo adeguato della stessa rappresenta un aspetto cruciale e critico nella gestione dell'infezione, ad esempio con la rimozione precoce del CVC o il drenaggio chirurgico di ascessi. Di conseguenza, un'accurata anamnesi del paziente, un adeguato esame obiettivo, così come un'indagine radiologica e microbiologica, sono fondamentali.

La terapia antibiotica empirica dovrebbe comprendere due agenti di diverse classi con attività in vitro contro *P. aeruginosa* per tutte le infezioni gravi note o sospettate di essere causate da questo patogeno. La razionalità del cosiddetto "effetto di copertura doppia" è aumentare la probabilità che il trattamento antibiotico sia efficace contro *P. aeruginosa*, specialmente in presenza di un alto rischio di resistenza antimicrobica. Una volta disponibili i risultati di suscettibilità, la terapia mirata definitiva dovrebbe essere adattata di conseguenza, utilizzando un singolo agente attivo in vitro con la massima attività antimicrobica e la minima propensione alla selezione di resistenza. Al momento non esistono dati convincenti che dimostrino un beneficio sulla mortalità con la terapia di combinazione. (Figura 15)

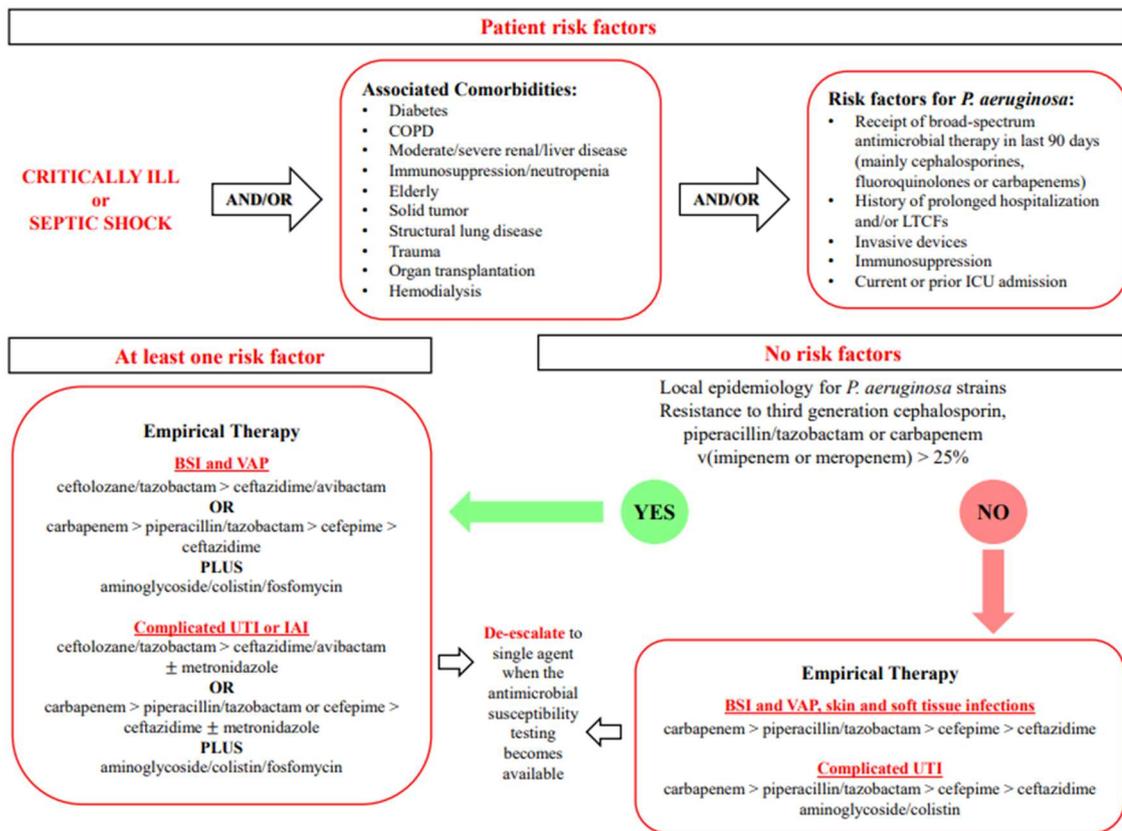


Figura 15; Approccio clinico-terapeutico attuale per i pazienti con sospetta infezione da *P. aeruginosa*.

3.1) Gestione della polmonite nosocomiale (HAP) e della polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) da *P. aeruginosa*

P. aeruginosa è una delle principali cause di polmonite nosocomiale (HAP) e di polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP) negli Stati Uniti e in Europa [65] [66]. La polmonite nosocomiale, che sia o meno associata alla ventilazione meccanica, da *P. aeruginosa* sta aumentando in incidenza e presenta sfide uniche per la sua gestione clinica.

I principali fattori di rischio favorevoli lo sviluppo della VAP correlata a *P. aeruginosa* includono ventilazione meccanica prolungata, età avanzata [67], colonizzazione precedente da *P. aeruginosa* [66], precedente terapia antibiotica [66] [67], ammissione in reparti con un'alta incidenza di infezioni da *P. aeruginosa* [67], neoplasia solida e shock [66].

Dati recenti suggeriscono che una diagnosi di HAP/VAP correlata a *P. aeruginosa* è frequentemente associata all'isolamento di patogeni multiresistenti [66]. La polmonite correlata a *P. aeruginosa* multiresistente sembra essere un importante determinante di un prolungato periodo di degenza in terapia intensiva e di una ventilazione meccanica prolungata, oltre che una causa di aumento della mortalità in ospedale rispetto alle infezioni non multiresistenti.

Si raccomanda la prescrizione di due antibiotici anti-*Pseudomonas* di classi diverse come terapia iniziale per la HAP/VAP correlata a *P. aeruginosa*, soprattutto quando i pazienti

sono ricoverati in reparti in cui più del 20% degli isolati Gram-negativi è resistente a un agente "di base" considerato per la monoterapia. Una volta noti i risultati dei test di sensibilità agli antibiotici, si può considerare la monoterapia utilizzando un antibiotico al quale l'isolato è sensibile, tranne per i pazienti con shock settico o con un alto rischio di morte.

Una cefalosporina anti-*Pseudomonas*, o un carbapenemo, o un β -lattamico associato ad un inibitore delle β lattamasi (BLI) anti-*Pseudomonas* rappresentano opzioni potenziali per la terapia definitiva. Gli aminoglicosidi non dovrebbero essere utilizzati come monoterapia poiché i tassi di successo per gli aminoglicosidi sono molto bassi [67]. Ciò potrebbe essere dovuto alla scarsa penetrazione di questo tipo di antibiotici nei polmoni, infatti, gli aminoglicosidi richiedono elevate concentrazioni sieriche per ottenere concentrazioni polmonari adeguate, aumentando così il rischio di nefrotossicità o ototossicità [68]. Tuttavia, poiché in Europa il tasso di resistenza ai fluorochinoloni in *P. aeruginosa* supera il 30% [69], si suggerisce l'uso di una terapia combinata che includa aminoglicosidi per la terapia empirica di VAP grave, se opportunamente adattata in base ai dati di sensibilità (Figura 15). Per quanto riguarda la terapia aerosolica, non si raccomanda di routine l'uso di antibiotici inalati per il trattamento della VAP da *P. aeruginosa*. Tuttavia, possono essere considerati come coadiuvanti alla terapia endovenosa nei casi di infezioni da ceppi multiresistenti.

3.2) Gestione della polmonite acquisita in comunità (CAP) da *P. aeruginosa*

P. aeruginosa è stato identificato come una causa rara, ma significativa di polmonite acquisita in comunità (CAP), interessando dal 1,1% all'8,3% dei pazienti che richiedono ricovero in terapia intensiva (ICU) [70] [71]. Nonostante la sua bassa incidenza, *P. aeruginosa* è associata al più alto tasso di mortalità tra i patogeni responsabili di CAP, con una variazione che va dal 50% al 100% [70] [71]. La sopravvivenza di questi pazienti dipende dalla tempestività della diagnosi e dalla scelta di una terapia antibiotica appropriata [72]. Dato che il trattamento antibiotico per *P. aeruginosa* è diverso da quello per i patogeni più comuni associati a CAP, le linee guida attuali forniscono raccomandazioni terapeutiche stratificate in base ai fattori di rischio correlati a *P. aeruginosa*. [73]

La polmonite acquisita in comunità da *P. aeruginosa* dovrebbe essere considerata nei soggetti immunocompromessi (come pazienti HIV, trapiantati d'organo solido), con precedente esposizione agli antibiotici e con anomalie strutturali polmonari come fibrosi cistica, bronchiectasie e BPCO (specialmente quelli che richiedono terapia frequente con corticosteroidi e/o antibiotici) [73] [74]. Altri fattori di rischio includono il sesso maschile, bassi livelli di proteina C-reattiva e un punteggio di rischio PSI IV e V. [72]

Recenti studi hanno analizzato i fattori di rischio associati all'isolamento di *P. aeruginosa* multiresistente (MDR) in CAP, evidenziando che l'unico fattore di rischio significativo era l'uso precedente di antibiotici [72]. Pertanto, dal punto di vista clinico, si consiglia l'uso di antibiotici attivi contro *P. aeruginosa* MDR solo quando vi è un forte sospetto di infezione da parte di questo batterio.

3.3) Gestione dell'infezione delle vie urinarie da *P. aeruginosa*

I pazienti con infezione delle vie urinarie (IVU) da *P. aeruginosa* sono i più propensi a presentare malattie croniche sottostanti (ad esempio, ipertensione, compromissione cognitiva, diabete mellito) [46] e sono tendenzialmente pazienti che sviluppano l'infezione in seguito a procedure correlate all'assistenza sanitaria, come la recente strumentazione delle vie urinarie e/o la presenza di cateteri urinari permanenti. I tassi di mortalità sono più elevati e riportati fino al 20% [46]. Una malattia cronica avanzata e una terapia antimicrobica definitiva inadeguata sono associate a una prognosi peggiore [46]. Lo standard di cura consiste nell'eliminazione della condizione predisponente in combinazione con una terapia antibiotica singola generalmente considerata adeguata al trattamento [46] in assenza di shock settico (*Figura 15*).

3.4) Gestione delle infezioni della cute e dei tessuti molli da *P. aeruginosa*

P. aeruginosa, come precedentemente citato, può causare una vasta gamma di infezioni cutanee e dei tessuti molli, che vanno da condizioni benigne come la cellulite e le infezioni post-chirurgiche, a quelle gravi e potenzialmente letali come la fascite necrotizzante. È uno dei patogeni più comuni isolati nelle infezioni cutanee nei pazienti neutropenici, nelle infezioni del sito chirurgico (SSI), negli eventi traumatici o nelle ulcere da decubito croniche. Sebbene il debridement chirurgico associato a una terapia antimicrobica sia considerato lo standard di cura, in alcuni casi la terapia medica da sola potrebbe risultare sufficiente. [13]

Ad esempio, nella cellulite acuta, di solito non è necessaria la chirurgia, mentre per le infezioni del sito chirurgico o le ulcere da decubito croniche, il debridement chirurgico per rimuovere il tessuto necrotico è essenziale. In ogni caso, l'importanza della terapia antimicrobica è innegabile. Il regime antibiotico ottimale dipende dalla suscettibilità in vitro e generalmente include un beta-lattamico anti-*Pseudomonas*, un carbapenemico o un fluorochinolone. Sebbene la durata tipica della terapia antibiotica sia di 10-14 giorni, possono essere considerati cicli più brevi nei pazienti che rispondono bene alla terapia e che mostrano un rapido miglioramento dei sintomi. [13]

Tra le infezioni cutanee e dei tessuti molli causate da *P. aeruginosa*, due sindromi cliniche richiedono particolare attenzione: l'ectima gangrenoso e le infezioni delle ferite da ustione.

L'ectima gangrenoso, che si verifica spesso in pazienti neutropenici con batteriemia da *P. aeruginosa*, è una condizione caratterizzata da una vasculite cutanea causata dall'invasione batterica delle pareti vascolari che porta ad un'ischemia e a una necrosi secondaria [75]. Queste lesioni, che possono iniziare come aree eritematose indolori con papule o vesciche, possono rapidamente progredire verso ulcere gangrenose dolorose [76]. Queste lesioni possono manifestarsi singolarmente o in forma multipla e, sebbene possano comparire in qualsiasi parte del corpo, sono preferibilmente localizzate nella regione perianale e perineale. Una volta che si sospetta clinicamente l'ectima gangrenoso, è fondamentale raccogliere prontamente campioni per emocolture, coltura degli essudati ottenuti da un aspirato o un tampone della lesione, o effettuare una biopsia cutanea al fine

di isolare *P. aeruginosa* o altre possibili cause rare di patogeni virali, batterici, micobatterici o fungini. [76]

Per il trattamento, si consiglia una terapia empirica combinata con beta-lattamici e aminoglicosidi nei pazienti ad alto rischio (es. pazienti neutropenici, severamente immunocompromessi o pazienti con shock settico), fino a quando il microorganismo causativo e la sua suscettibilità non vengono identificati. Non è di solito necessaria la chirurgia, ma può essere necessario un debridement esteso in caso di necrosi estesa. (Figura 15) [77]

Per quanto riguarda le infezioni delle ferite da ustione, *P. aeruginosa* è uno dei principali patogeni coinvolti. A causa della gravità della condizione e della frequente resistenza antibiotica, *P. aeruginosa* è temuta in quelle popolazioni di pazienti con i fattori predisponenti precedentemente elencati [78]. In precedenti studi [79], è stato osservato che il tasso di risultati positivi al tampone o alla coltura del tessuto per *P. aeruginosa* nelle infezioni da ustione era fino al 57%, mentre la proporzione di batteriemie causate da *P. aeruginosa* nelle popolazioni ustionate è stata approssimativamente del 15% [80] [81]. È importante in questi casi eseguire esami per isolare l'agente patogeno e valutare la sua suscettibilità ai principali farmaci antimicrobici.

Le infezioni superficiali delle ferite da *P. aeruginosa* presentano tipicamente un colore giallo o verde caratteristico, accompagnato da un odore sgradevole. Questa infezione può evolversi in una malattia invasiva causando lesioni cutanee di colore blu-violaceo.

Come nel caso dell'ectima gangrenoso, si consiglia una terapia empirica combinata fino all'identificazione dell'organismo causativo e della sua suscettibilità, e in alcuni casi potrebbe essere necessario un debridement chirurgico.

3.5) Ruolo della terapia combinata rispetto alla monoterapia

La somministrazione tempestiva di un regime antibiotico appropriato è stata associata a esiti clinici positivi, soprattutto tra i pazienti critici affetti da gravi infezioni da *P. aeruginosa* [82]; al contrario, un ritardo nella prescrizione di una terapia antibiotica adeguata è stato correlato a un significativo aumento della mortalità.

Negli ultimi anni, l'incremento progressivo delle resistenze agli antibiotici in *P. aeruginosa* è stato identificato come la principale causa dell'inefficacia degli antibiotici, con un impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti [83]. Le evidenze disponibili suggeriscono che il principale vantaggio di una terapia combinata risieda nella maggiore probabilità di scegliere un agente efficace durante la terapia empirica, piuttosto che nell'evitare la resistenza durante la terapia definitiva o nel beneficiare di un'attività sinergica in vitro. Pertanto, per bilanciare tra la somministrazione precoce di antibiotici e il rischio di selezione della resistenza, suggeriamo l'adozione precoce di un regime combinato quando si sospetta la presenza di *P. aeruginosa*, seguita da una rapida riduzione della terapia quando i test di sensibilità agli antimicrobici diventano disponibili.

È preferibile un approccio che preveda la prescrizione di un beta-lattamico anti-*Pseudomonas* (come piperacillina/tazobactam, cefepime o un carbapenemo) unitamente a un secondo agente anti-*Pseudomonas* (come un aminoglicoside o una fluorochinolone).

3.6) Come ottimizzare la terapia anti-*P. aeruginosa*

I professionisti sanitari devono essere consapevoli che, oltre alla corretta copertura antimicrobica, altri fattori come il dosaggio ottimale, l'intervallo di somministrazione del farmaco e la durata della terapia, sono cruciali per influenzare gli esiti clinici.

Ad esempio, in uno studio multinazionale del 2014 condotto su pazienti in terapia intensiva, il 16% dei pazienti non ha raggiunto concentrazioni libere di antibiotico sufficientemente superiori alla MIC necessaria per garantire un esito clinico positivo [84]. Un altro studio su pazienti con polmonite associata a ventilazione meccanica causata da batteri Gram-negativi ha evidenziato che un'esposizione sierica di cefalosporine anti-*Pseudomonas* superiore al 53% di $fT > MIC$ era significativamente associata a un esito favorevole o a una presunta eradicazione. Pertanto, questi e altri studi [85] sottolineano l'importanza di considerare adeguati profili di esposizione-risposta nell'ottimizzazione della terapia farmacologica in questi gruppi di pazienti.

Secondo Bassetti et al [13], il modo migliore per ottimizzare il dosaggio degli antibiotici beta-lattamici potrebbe essere l'uso di infusioni prolungate o continue con l'impiego di una dose di carico per garantire il raggiungimento precoce di concentrazioni bersaglio superiori alla MIC [86]. Inoltre, sebbene non sia ampiamente disponibile nei laboratori clinici, consigliamo anche l'utilizzo del monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).

3.7) Nuovi farmaci sistemici

La terapia antibiotica convenzionale potrebbe risultare meno efficace rispetto ad alcuni nuovi agenti antimicrobici impiegati nel trattamento di gravi infezioni da *P. aeruginosa*, specialmente di fronte a un aumento della resistenza antimicrobica. Negli ultimi anni, sono stati introdotti in Europa nuovi antibiotici con attività contro *P. aeruginosa*, mentre altri sono in fasi avanzate di sviluppo clinico (Tabella 2). In alcuni casi, evidenze indirette suggeriscono la possibile superiorità di tali nuovi agenti rispetto ai regimi anti-*Pseudomonas* standard. [87]

Ad esempio, tra i principali vantaggi che si ottengono con l'utilizzo dei nuovi farmaci anti-*Pseudomonas* troviamo:

- 1) Alta attività contro *P. aeruginosa* (anche ceppi MDR);
- 2) Farmacocinetica prevedibile;
- 3) Ottimo profilo di sicurezza e di tollerabilità;
- 4) Consentono di risparmiare sull'utilizzo di altri antibiotici verso i quali stanno aumentando i meccanismi di resistenza (es. carbapenemi);
- 5) Rapida distribuzione tissutale.

Ovviamente vi sono anche alcuni svantaggi rispetto alla terapia tradizionale anti-*pseudomonas*:

- 1) Costi aumentati
- 2) Nessuna formulazione orale per consentire una de-escalation della terapia
- 3) Aumentato rischio di superinfezioni da microrganismi batterici o fungini ancora più resistenti.

Tabella 2; Nuovi Farmaci anti-*Pseudomonas* con relative indicazioni cliniche e dosaggi.

Farmaco	Attuali indicazioni cliniche	Attuale dosaggio indicato per le infezioni severe	Altro
Cefalosporine - Cefiderocol	UTI complicate	2g EV ogni 6-8h	-
Cefalosporine + Inibitori B-Lattamasi - Ceftolozane-Tazobactam - Ceftazidime-Avibactam	UTI complicate e gravi IAI UTI complicate, IAI, HAP, VAP e infezioni da gram-negativi quando le altre opzioni terapeutiche risultano inefficaci	Dose di attacco 1.5g o 3g EV in 1h, seguita da 1.5g o 3g EV ogni 8h Dose di attacco 2.5g EV in 1h, seguita da 2.5g EV ogni 8h	- -
Carbapenemi + Inibitori B-Lattamasi - Meropenem-Vaborbactam - Imipenem-Cilastatina-Relebactam	UTI complicate Non ancora approvato	2g/2g EV ogni 8h 500mg/250mg EV ogni 6h	Non attivo contro ceppi MDR Non attivo contro ceppi MDR
Amminoglicosidi - Plazomicina	Non ancora approvato	15mg/kg ogni 24h	

Legenda:

UTI= infezioni del tratto urinario; IAI= infezioni intra-addominali; HAP= polmonite nosocomiale; VAP= polmonite associata a ventilazione meccanica

- **Ceftolozane/tazobactam**

Il Ceftolozane-tazobactam è stato sviluppato per superare i meccanismi di resistenza antimicrobica di *P. aeruginosa*, come la capacità di determinare cambiamenti nella permeabilità delle porine e l'up-regulation delle pompe di efflusso. Questo farmaco ha un'attività anti-*Pseudomonas* intrinseca potente, a causa di una maggiore affinità per tutte le proteine leganti la penicillina (PBP) essenziali, comprese PBP1b, PBP1c e PBP3 [88]. Il Ceftolozane/tazobactam ha dimostrato di avere un'attività in vitro potente contro la maggior parte dei ceppi MDR di *P. aeruginosa* (compresi quelli produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL), ma non di quelli produttori di carbapenemasi). La FDA degli Stati Uniti ha proposto l'uso clinico del ceftolozane-tazobactam nelle infezioni intra-addominali (IAI) complesse e nelle infezioni delle vie urinarie (UTI) complesse [89] [90]. Inoltre, è attualmente in corso uno studio per il trattamento della polmonite associata alla

ventilazione (VAP). I dati provenienti da studi del mondo reale che utilizzano il ceftolozane-tazobactam per il trattamento di infezioni da MDR di *P. aeruginosa* hanno mostrato esiti positivi nel 71% dei pazienti con infezioni da *P. aeruginosa* MDR [91].

- **Ceftazidime/avibactam**

Ceftazidime-avibactam è una nuova combinazione di β -lattamico/BLI (inibitore β lattamasi) approvata da FDA ed EMA per il trattamento di infezioni delle vie urinarie complesse (UTI) e infezioni intra-addominali (IAI) complesse. Studi in vitro hanno dimostrato che la combinazione di ceftazidime-avibactam è altamente efficace contro *Enterobacteriaceae* che producono enzimi come KPC, ESBL, OXA e AmpC. Tuttavia, il farmaco non ha attività contro le metallo- β -lattamasi (MBL, VIM e NDM) e avibactam non offre un'attività potenziata contro *P. aeruginosa* [92] [93] [94]. L'efficacia di ceftazidime-avibactam nelle VAP è stata analizzata in studi di fase III che confrontavano questo nuovo farmaco con meropenem [95]. I patogeni Gram-negativi predominanti isolati all'inizio erano *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, con il 28% dei pazienti con almeno un ceppo non suscettibile a ceftazidime. Nella popolazione clinicamente valutabile, 356 pazienti hanno ricevuto ceftazidime-avibactam e 370 hanno ricevuto meropenem. Lo studio ha soddisfatto i criteri di non inferiorità di ceftazidime-avibactam poiché non c'era differenza tra i gruppi per quanto riguarda l'esito. Inoltre, l'efficacia di ceftazidime-avibactam contro i ceppi non suscettibili a ceftazidime è stata simile a quella contro i patogeni suscettibili a ceftazidime ed è stata anche comparabile a meropenem.

- **Imipenem/cilastatina/relebactam**

Relebactam è un inibitore delle β -lattamasi, facente parte della classe dei diazabicicloottani, che agisce contro le metallo- β -lattamasi di classe A e C, ma non è efficace contro le metallo- β -lattamasi [96]. La combinazione di imipenem-cilastatina con relebactam ha dimostrato di avere un'azione sinergica contro una vasta gamma di patogeni Gram-negativi MDR, inclusi *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* produttrice di KPC ed *Enterobacter spp* [97] [98]. Questo farmaco è stato principalmente studiato in pazienti con infezioni intra-addominali [99], infezioni complesse delle vie urinarie e con pielonefrite [100] e attualmente non è stato ancora approvato. Altri nuovi farmaci come la plazomicina, meropenem-vaborbactam e aztreonam-avibactam hanno un'efficacia limitata su *P. aeruginosa* [87].

- **Cefiderocol**

Cefiderocol (precedentemente S-649266) ha ricevuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nell'ottobre 2019 per il trattamento delle infezioni del tratto urinario (UTI) e nel settembre 2020 per il trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP) e per la polmonite associata al ventilatore (VAP). Cefiderocol è un coniugato sintetico composto da una porzione cefalosporinica e da un sideroforo, che si lega al ferro e facilita l'ingresso nelle cellule batteriche utilizzando i trasportatori attivi del ferro. Una volta all'interno dello spazio periplasmatico, si dissocia dal ferro e la

porzione cefalosporinica si lega principalmente alla proteina 3 legante la penicillina (PBP3) per inibire la sintesi della parete cellulare batterica [101]. La struttura chimica unica di cefiderocol e il meccanismo di ingresso cellulare possono garantirgli una maggiore protezione contro la perdita di canali porinici, la sovraespressione delle pompe di efflusso e l'inattivazione da parte delle carbapenemasi e questo sicuramente è un fattore positivo in termini di resistenza antibatterica.

Attualmente si preferiscono i nuovi beta lattamici in associazione con i nuovi inibitori delle beta lattamasi rispetto a cefiderocol come terapia di prima linea per *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi sulla base dei pochi dati clinici disponibili in letteratura.

Lo studio CREDIBLE-CR, ad esempio, indica che cefiderocol ha le stesse prestazioni degli agenti che costituivano il pilastro del trattamento contro *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi in passato, come combinazioni di meropenem a infusione prolungata, polimixine e aminoglicosidi. Poiché solo quattro pazienti sono stati esposti ai nuovi agenti β -lattamici nello studio CREDIBLE-CR, i risultati non fanno luce sull'efficacia comparativa di cefiderocol rispetto ad altri β -lattamici con attività contro *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam o imipenem-cilastatina-relebactam) [102].

- Strategie future per migliorare l'esito del paziente

C'è un urgente bisogno di migliorare sia la capacità di arrivare ad una diagnosi precoce e sia il trattamento empirico nelle gravi infezioni da *P. aeruginosa*. In primo luogo, la spettrometria di massa a tempo di volo (MALDI-TOF) e le nuove tecniche molecolari dovrebbero essere implementate sistematicamente per segnalare rapidamente l'infezione e per caratterizzare la suscettibilità antimicrobica di *P. aeruginosa* nelle colture ematiche e in altre colture clinicamente rilevanti. Tuttavia, saranno necessari studi controllati per determinare se tali tecniche diagnostiche abbiano un impatto reale sulla durata dell'ospedalizzazione e sulla mortalità del paziente.

In secondo luogo, sono necessari ulteriori studi volti a identificare pazienti a rischio di infezioni da MDR di *P. aeruginosa* (infezioni del torrente circolatorio sanguigno, infezioni delle vie urinarie) basati su fattori di rischio clinici. Infine, la risposta clinica dipende da fattori come le malattie sottostanti, la gravità dell'infezione, il tipo di infezioni, il controllo adeguato della fonte e la risposta agli antibiotici precedenti. C'è un urgente bisogno di valutare l'impatto reale sugli esiti dei pazienti dei nuovi farmaci anti-*Pseudomonas* recentemente approvati per il trattamento di queste infezioni.

4) OBIETTIVO DELLO STUDIO

Nell'ambito delle unità di terapia intensiva (UTI), le infezioni del flusso sanguigno acquisite in ospedale (HA-BSI) rimangono una causa frequente di mortalità, con una percentuale stimata tra il 36% e il 42%. Queste infezioni sono anche associate al maggior peso di anni di vita vissuti con disabilità rispetto a molte altre complicanze, sia infettive che non infettive, riscontrate nelle UTI [103]. Inoltre, c'è una crescente preoccupazione legata all'aumento della resistenza agli antimicrobici, che comporta ritardi inaccettabili nel ricevere terapie mirate per i pazienti settici, una ridotta disponibilità di opzioni di trattamento e incertezze riguardanti la strategia antibiotica ottimale in presenza di organismi MDR [104].

Inoltre, come si è precedentemente anticipato *P. aeruginosa* rappresenta uno dei principali patogeni Gram-negativi responsabili delle batteriemie nosocomiali in UTI [105], principalmente a causa della sua capacità di formare biofilm su diversi dispositivi medici, compresi quelli invasivi come cateteri venosi centrali, tubi endotracheali e cateteri urinari [105] [106]. Come precedentemente evidenziato sappiamo che questo batterio è noto anche per la sua resistenza innata e acquisita a numerosi antibiotici, tra cui beta-lattamici, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni, il che rende la gestione delle infezioni gravi da questo organismo una sfida significativa [107].

Nonostante l'importanza delle batteriemie da *P. aeruginosa* (Pa-BSI) nella morbilità e mortalità dei pazienti gravemente malati, la scelta della terapia antibiotica definitiva [108] [109] [110] [111] e l'uso di terapie mono- o combinate rimangono ancora oggetto di dibattito [112] [113] [114]. Inoltre, molti quesiti rimangono senza risposta, come ad esempio il ruolo dei nuovi antibiotici nel trattamento delle Pa-BSI e la loro efficacia rispetto agli antibiotici più tradizionali [115] [116] [117]. Anche il modo migliore di gestire le Pa-BSI nelle UTI non è ancora del tutto chiaro.

Attualmente, non esiste un consenso su quale antibiotico anti-*Pseudomonas* specifico sia preferibile come farmaco backbone della terapia, a causa della scarsità di dati disponibili. Le conoscenze attuali derivano principalmente da piccoli studi retrospettivi che confrontano direttamente gli antibiotici attivi, senza dimostrare differenze significative nella mortalità o nel successo clinico. Tuttavia, considerando il crescente problema delle Pa-BSI, sono stati introdotti nella pratica clinica numerosi nuovi antibiotici, ampliando così le opzioni terapeutiche ma aumentando anche l'incertezza sul loro impiego ottimale.

Pertanto, l'obiettivo del presente studio è stato valutare l'impatto di diversi regimi antibiotici sulla mortalità a 30 giorni per tutte le cause nei pazienti con Pa-BSI ricoverati nelle UTI.

5) MATERIALI E METODI

5.1) Disegno dello studio

Lo studio è stato condotto in 14 ospedali pubblici situati in 8 regioni italiane (Liguria, Piemonte, Lombardia, Lazio, Veneto, Emilia-Romagna, Puglia e Sicilia). In tutti i centri, un gruppo dedicato di specialisti delle malattie infettive ha monitorato continuamente i pazienti con batteriemia, dal momento della positività delle emocolture fino alla morte, alla dimissione o fino a 30 giorni dopo la diagnosi, a seconda di quale di queste si verificò per primo.

5.2) Tipo di studio

Abbiamo condotto uno studio multicentrico, retrospettivo, di coorte su pazienti ricoverati in UTI con Pa-BSI dal gennaio 2021 al dicembre 2022.

5.3) Criteri di inclusione ed esclusione

Per essere inclusi nel presente studio i pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* dovevano ricevere una terapia antibiotica adeguata, definita come la somministrazione di una terapia antibiotica attiva in vitro somministrata entro le prime 24 ore dall'insorgenza della batteriemia.

Solo i pazienti ricoverati in UTI al momento della prima emocoltura positiva per *P. aeruginosa* sono stati inclusi nell'analisi finale.

Le batteriemie ricorrenti da *P. aeruginosa* sono state escluse, e solo il primo episodio per paziente è stato incluso nella nostra analisi.

5.4) Raccolta dei dati

Le cartelle cliniche sono state riesaminate retrospettivamente secondo un protocollo predefinito che includeva le seguenti variabili: età, sesso e malattie sottostanti, inclusi il punteggio di comorbidità di Charlson [118]. Ulteriori variabili considerate includevano immunosoppressione (chemioterapia, radioterapia e/o altra terapia immunosoppressiva durante l'insorgenza della Pa-BSI), la presenza di neutropenia (definita come un conteggio assoluto dei granulociti neutrofili inferiore a 500/ μ L) ed eventuali procedure invasive a cui il paziente era stato sottoposto durante il ricovero ospedaliero o nei 30 giorni precedenti l'insorgenza della Pa-BSI. Queste includevano: posizionamento di catetere urinario, catetere venoso centrale (CVC) o intervento chirurgico. Le caratteristiche relative all'infezione includevano colonizzazione precedente nei 90 giorni precedenti, suscettibilità agli antimicrobici dell'isolato di *P. aeruginosa*, fonte dell'infezione e controllo adeguato della fonte, terapia antibiotica contro *P. aeruginosa* ed evoluzione clinica, inclusa la mortalità per tutte le cause a 30 giorni.

5.5) Endpoint dello studio

L'endpoint primario di questo studio è quello di valutare la mortalità entro 30 giorni dalla prima emocoltura positiva per *P. aeruginosa*.

5.6) Altre definizioni

Le definizioni per le seguenti variabili sono state stabilite prima dell'analisi dei dati.

- Un episodio di BSI da *P. aeruginosa* è stato definito come almeno una coltura ematica periferica positiva per *P. aeruginosa*, ottenuta da un paziente con segni e/o sintomi di infezione.
- L'inizio della batteriemia è stato definito come la data del prelievo della prima coltura ematica che produceva l'isolato in studio.
- Lo shock settico è stato registrato nelle prime 24 ore dall'inizio della Pa-BSI ed è stato definito in linea con la terza definizione di consenso internazionale per sepsi e shock settico (sepsi-3) [119].
- Per quanto riguarda la fonte della BSI, diagnosi e classificazione dell'infezione sono state definite secondo i criteri dei Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie degli Stati Uniti [120].
- La fonte della BSI è stata divisa in 2 categorie: basso rischio (infezioni del tratto urinario, CVC e infezioni cutanee e dei tessuti molli) e alto rischio (tutte le altre fonti).
- Il controllo adeguato precoce della fonte è stato definito come la rimozione dell'hardware infetto preesistente o il drenaggio di una raccolta di fluido infetto ritenuta l'origine della Pa-BSI, eseguita entro 24 ore dall'inizio della BSI.
- La terapia antibiotica attiva è stata definita come una terapia con almeno 1 antibiotico in vitro attivo contro il ceppo isolato di *P. aeruginosa*.
- La terapia combinata è stata considerata quando un paziente ha ricevuto contemporaneamente almeno 2 antibiotici attivi con un diverso meccanismo d'azione contro il patogeno isolato.

5.7) Studi microbiologici

Le colture ematiche, l'identificazione degli organismi e i test di suscettibilità sono stati condotti presso ciascun centro partecipante secondo procedure operative standard. Le interpretazioni della suscettibilità agli antimicrobici sono state fornite dai laboratori locali secondo le raccomandazioni dell'EUCAST [121]. I criteri per categorizzare *P. aeruginosa* come MDR, XDR o PDR sono stati derivati dalle definizioni internazionali standardizzate proposte da Magiorakos et al [24].

5.8) Considerazioni etiche

Lo studio è stato approvato dal comitato etico istituzionale del centro di coordinamento (Comitato Etico interaziendale, città della salute e della scienza, Torino, pratica N. 202/2023, PROT.N. 0066633) ed era in conformità con la dichiarazione di Helsinki. Il

consenso informato è stato considerato non necessario a causa della natura retrospettiva dello studio.

5.9) Analisi statistica

L'evoluzione clinica dei pazienti che hanno ricevuto diversi regimi antibiotici è stata confrontata. Le variabili continue sono state presentate come mediana con intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono state descritte tramite conteggio e percentuale. Le variabili categoriche sono state confrontate tramite il test del χ^2 o il test esatto di Fisher, a seconda di quali fossero positive oppure negative. Il test del rango di Wilcoxon è stato impiegato per le variabili continue. L'impatto indipendente delle variabili sulla sopravvivenza è stato valutato tramite rapporti di rischio (HR) non corretti e corretti multivariati utilizzando la regressione di Cox. Le variabili con un valore di $p < 0,1$ nel modello non corretto sono state incorporate nell'analisi multivariata. Abbiamo valutato la collinearità attraverso matrici di correlazione. Per ciascuna variabile, sono stati determinati i rapporti di rischio aggiustati (aHR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%).

Infine, è stata applicata un'analisi ponderata per il trattamento inverso della probabilità (IPTW) per confrontare l'impatto di colistina e cefiderocol sul rischio di mortalità per tutte le cause entro 30 giorni dopo aver bilanciato la coorte per le variabili che influenzano l'assegnazione del trattamento (Propensity Score). L'analisi è stata eseguita utilizzando il modulo di effetti del trattamento implementato in Stata 16.1 Special Edition.

Pertanto, l'analisi finale è stata bilanciata in termini di variabili che influenzano l'assegnazione del trattamento, come segue: la probabilità di ciascun paziente di ricevere uno dei due trattamenti è stata determinata attraverso un modello di regressione logistica multivariata non parsimoniosa (Tabella 3) costruito per stimare la probabilità di ciascun paziente di ricevere ciascuna terapia (ovvero, lo score di propensione) [122].

Tabella 3; Modello di regressione logistica multi-variabile non parsimonioso per i predittori della somministrazione di cefalosporine anti-*Pseudomonas* o terapia di combinazione empirica con aminoglicosidi.

Cefalosporine anti-pseudomonas			
Variabile	aOR	95%CI	p value
Età (per aumento di 1 anno)	0.99	0.96 – 1.02	0.701
Sesso maschile	1.75	0.71 – 4.34	0.221
Charlson comorbidity index (per aumento di 1 punto)	1.04	0.84 – 1.28	0.683
Immunosoppressione	1.75	0.35 – 8.64	0.492
Neutropenia	0.54	0.04 – 6.32	0.492
Precedente colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i>	2.67	1.19 – 6.00	0.017
MDR/XDR <i>P. aeruginosa</i>	1.63	0.58 – 4.53	0.347
Shock settico	0.51	0.20 – 1.24	0.138
Batteriemie ad alto rischio (vs. Batteriemie a basso rischio)	2.97	1.18 – 7.46	0.021
Media giorni dall'esordio della batteriemia all'inizio della terapia attiva in vitro (per aumento di 1 giorno)	1.57	1.21 – 1.97	<0.001
Terapia di combinazione	1.71	0.76 – 3.84	0.191
Terapia empirica di combinazione con Aminoglicosidi			
Variabile	aOR	95%CI	p value
Età (per aumento di 1 anno)	0.97	0.94 – 1.00	0.101

Sesso maschile	2.07	0.91 – 4.68	0.080
Charlson comorbidity index (per aumento di 1 punto)	0.97	0.79 – 1.18	0.783
Immunosoppressione	0.22	0.02 – 2.01	0.180
Neutropenia	21.79	1.13 – 417	0.041
Precedente colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i>	1.29	0.62 – 2.71	0.486
MDR/XDR <i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.28 – 2.17	0.643
Shock settico	1.19	0.54 – 2.61	0.651
Batteriemie ad alto rischio (vs. Batteriemie a basso rischio)	1.15	0.51 – 2.59	0.723
Media giorni dall'esordio della batteriemia all'inizio della terapia attiva in vitro (per aumento di 1 giorno)	1.04	0.82 – 1.32	0.699
Terapia antibiotica definitiva			
<i>Piperacillina/Tazobactam</i>	1		
<i>Cefalosporine anti-Pseudomonas*</i>	2.43	0.82 – 7.19	0.107
<i>Carbapenemi</i>	1.32	0.48 – 3.60	0.582
<i>Altri farmaci</i>	3.06	0.63 – 14.78	0.164

Legenda:

MDR= resistenza multifarmaco; XDR= ampia resistenza multifarmaco; BSI= infezione del torrente circolatorio sanguigno.

*= Ceftolozane/ Tazobactam=20; Ceftazidime/Avibactam=22; Cefiderocol=6.

Pesi stabilizzati (*Tabella 4*), basati sull'inverso dello score di propensione, sono stati quindi applicati per generare una coorte ponderata in cui le distribuzioni delle covariate erano indipendenti dall'assegnazione del trattamento [123].

Tabella 4; Differenze standardizzate delle variabili utilizzate per generare il modello aggiustato per IPTW.

	Differenze standardizzate prima dell'applicazione dell'IPTW (%) *	Differenze standardizzate dopo l'applicazione dell'IPTW (5) *
Cefalosporine anti-<i>Pseudomonas</i>		
Variabili che influenzano l'assegnazione del trattamento **		
<i>Precedente colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i></i>	42.8%	0.9%
<i>High risk BSI</i>	30,5%	18.3%
<i>Giorni alla terapia mirata</i>	67.2%	2.9%
<i>Terapia di combinazione</i>	33.9%	0.1%
Terapia di combinazione con Aminoglicosidi		
Variabili che influenzano l'assegnazione del trattamento ***		
<i>Sesso maschile</i>	35.5%	0.2%
<i>Neutropenia</i>	31.1%	4.9%

Legenda:

*= Valore assoluto delle differenze standardizzate visualizzate. Si ritiene che una differenza standardizzata superiore al 10% indichi uno squilibrio significativo tra i gruppi.

**= Test di sovraidentificazione per il bilancio delle covariate: $\chi^2= 9,3454$; $p=0,0961$

***= Test di sovraidentificazione per il bilancio delle covariate: $\chi^2= .911417$; $p=0,3397$

IPTW= probabilità inversa della ponderazione del trattamento; BSI= infezioni del torrente circolatorio sanguigno.

Le differenze standardizzate sono state esaminate per valutare l'equilibrio utilizzando una soglia del 10% per indicare uno squilibrio clinicamente significativo che richiede ulteriori aggiustamenti nelle analisi dell'evoluzione clinica. [123]

Le distribuzioni degli score di propensione ponderati sono state ispezionate visualmente ed è stato eseguito un test di sovraderminazione per bilanciare le covariate per garantire che il modello finale e tutte le covariate fossero bilanciati tra i gruppi, consentendo confronti validi. Allo stesso modo, il gruppo di trattamento è stato condizionato alle covariate che non erano ottimamente bilanciate dopo IPTW (differenza standardizzata $\geq 10\%$).

Infine, la regressione di Cox aggiustata con IPTW è stata calcolata prendendo la media della differenza tra gli esiti osservati e potenziali per ciascun paziente.

Inoltre, poiché c'era una differenza significativa nel tempo per la terapia definitiva tra i gruppi analizzati, il modello di sopravvivenza è stato anche corretto per il bias del tempo immortale: l'amministrazione della terapia antibiotica definitiva è stata modellata come covariata variabile nel tempo, il che significa che tutti i pazienti facevano parte dello stesso gruppo per le prime 48 ore dall'inizio della BSI. Di conseguenza, il secondo modello ha ridotto l'influenza sulla mortalità della terapia antibiotica inappropriata nei primi 2 giorni dall'inizio della BSI.

In tutti i casi, un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando STATA "Special Edition", versione 16.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

6) RISULTATI

6.1) Caratteristiche generali della popolazione dello studio

Complessivamente, nello studio sono stati inclusi 170 pazienti con Pa-BSI acquisite in UTI.

L'età mediana della popolazione dello studio era di 65 anni (IQR: 51 - 72), e 117 (69%) erano di sesso maschile; il punteggio mediano dell'indice di comorbilità di Charlson era di 3 (IQR: 1 - 4), mentre 10 (6%) e 5 (3%) erano immunocompromessi o neutropenici, rispettivamente.

Al momento dell'insorgenza delle batteriemie, 54 (32%) pazienti presentavano shock settico, 20 (12%) necessitavano di terapia di sostituzione renale continua (CRRT), e 118 (69%) svilupparono una Pa-BSI ad alto rischio; 70 (41%) erano stati precedentemente colonizzati da *P. aeruginosa*, mentre 24 (14%) erano infettati da un ceppo MDR/XDR.

L'incidenza della mortalità per tutte le cause entro 30 giorni era del 27,6% (47 pazienti): nella *Tabella 5* sono presentate le caratteristiche della popolazione dello studio in base all'outcome primario.

Tabella 5; Caratteristiche generali della popolazione dello studio.

	Totale (n.170)	Sopravvissuti a 30 giorni (n.123)	Mortalità a 30 giorni (n.47)	p value
Età (anni); mediana (IQR)	65 (51 – 72)	61 (50 – 72)	69 (58 – 75)	0.007
Sesso maschile, n (%)	117 (69)	84 (68)	33 (70)	0.809
Patologie sottostanti, n (%)				
<i>Malattia cardiovascolare</i>	51 (30)	34 (28)	17 (36)	0.278
<i>Neoplasia maligna solida</i>	19 (11)	11 (9)	8 (17)	0.135
<i>Patologia neurologica</i>	39 (23)	35 (28)	4 (9)	0.006
<i>Diabete mellito</i>	30 (18)	21 (17)	9 (19)	0.751
<i>Patologia polmonare cronica ostruttiva</i>	22 (13)	15 (12)	7 (15)	0.639
<i>Patologia gastrointestinale</i>	22 (13)	16 (13)	6 (13)	0.966
<i>Malattia renale cronica</i>	13 (8)	6 (5)	7 (15)	0.028
<i>Neoplasia ematologica</i>	8 (5)	4 (3)	4 (9)	0.148
Charlson comorbidity index (mediana, IQR)	3 (1 – 4)	2 (1 – 4)	3 (2 – 5)	0.004
Immunosoppressione, n (%)	10 (6)	4 (3)	6 (13)	0.018
Neutropenia, n (%)	5 (3)	2 (2)	3 (7)	0.101
Procedure invasive/dispositivi medici, n (%)				
<i>Catetere urinario</i>	131 (77)	102 (83)	29 (62)	0.003
<i>Catetere venoso centrale (CVC)</i>	132 (78)	102 (83)	30 (64)	0.008
<i>Qualsiasi intervento chirurgico</i>	72 (42)	54 (44)	18 (38)	0.508
Precedente colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i>, n (%)	70 (41)	58 (47)	12 (26)	0.010
Profilo di suscettibilità agli antibiotici, n (%) *				
<i>Non-MDR/XDR</i>	146 (86)	106 (86)	40 (85)	0.875
<i>MDR - XDR</i>	24 (14)	17 (14)	7 (15)	
Shock settico alla presentazione clinica, n (%)	54 (32)	26 (21)	28 (60)	<0.001
Bisogno di CRRT dopo <i>P. aeruginosa</i> BSI, n (%)	20 (12)	11 (9)	9 (19)	0.065
Concomitante infezione degli organi profondi, n (%)	55 (32)	45 (37)	10 (21)	0.056
Recidive di batteriemie da <i>P. aeruginosa</i>, n (%)	23 (14)	14 (11)	9 (19)	0.185
Batteriemie a basso rischio, n (%)	52 (31)	45 (37)	7 (15)	
<i>BSI associate a catetere venoso centrale (CVC)</i>	39 (23)	34 (28)	5 (11)	
<i>Infezioni della cute e dei tessuti molli</i>	10 (6)	8 (6)	2 (4)	
<i>Infezioni del tratto urinario</i>	4 (2)	3 (2)	1 (2)	
Batteriemie ad alto rischio, n (%)	118 (69)	78 (63)	40 (85)	0.006**
<i>Infezioni del tratto respiratorio</i>	69 (41)	49 (40)	20 (42)	
<i>Infezioni ad origine primaria</i>	40 (24)	25 (20)	15 (32)	
<i>Infezioni addominali</i>	7 (4)	3 (2)	4 (9)	
<i>Infezioni sistema nervoso centrale</i>	1 (1)	1 (1)	0	
Mediana dei giorni compresi tra l'esordio della batteriemia e l'inizio di una terapia attiva in vitro (IQR, giorni)	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0.074
Terapia empirica attiva in vitro (almeno un farmaco), n (%)	122 (72)	84 (68)	38 (81)	0.104
Terapia empirica di combinazione entro 24 ore, n (%)	58 (34)	51 (41)	7 (15)	0.001

<i>Aminoglicoside</i>	23 (14)	22 (18)	1 (2)	0.027
<i>Fosfomicina</i>	28 (16)	22 (18)	6 (13)	
<i>Altri farmaci</i>	11 (6)	8 (6)	3 (6)	
<i>Monoterapia</i>	108 (64)	71 (58)	37 (79)	
Terapia antimicrobica definitiva, n (%)				0.100
<i>Piperacillina/Tazobactam</i>	37 (22)	25 (20)	12 (26)	
<i>Cefalosporine anti-pseudomonas*</i>	48 (28)	41 (33)	7 (15)	
<i>Carbapenemi</i>	73 (43)	50 (41)	23 (49)	
<i>Colistina</i>	12 (7)	7 (6)	5 (11)	

Legenda:

IQR= intervallo interquartile; MDR= resistenza multifarmaco; XDR= ampia resistenza multifarmaco; CRRT= terapia continua di sostituzione renale; BSI= infezione del torrente circolatorio sanguigno.

*= Ceftolozane/ Tazobactam=20; Ceftazidime/Avibactam=22; Cefiderocol=6.

**= basso rischio vs alto rischio.

6.2) Analisi dei trattamenti antibiotici

Nella *Tabella 6* è riportata l'analisi della popolazione dello studio in base ai trattamenti antibiotici. Un totale di 37 (22%), 73 (43%), 12 (7%), e 48 (28%) hanno ricevuto una terapia antibiotica definitiva con piperacillina/tazobactam, carbapenemi, colistina, o nuove cefalosporine anti-*Pseudomonas*; quest'ultimo includeva ceftolozane/tazobactam (20), ceftazidime/avibactam (22) o cefiderocol (6).

Confrontando i diversi gruppi, sono emerse alcune differenze significative. In primo luogo, l'incidenza di ceppi MDR/XDR era significativamente più alta ($p = 0,039$) nei gruppi di colistina e di nuove cefalosporine anti-*Pseudomonas* (rispettivamente 33% e 21%), seguiti da carbapenemi (11%) e piperacillina/tazobactam (5%). Inoltre, è stata rilevata un'incidenza più elevata ($p = 0,003$) di Pa-BSI ad alto rischio nel gruppo di colistina (92%), seguito dai gruppi di cefalosporine anti-*Pseudomonas* e piperacillina/tazobactam (rispettivamente 79% e 78%), e carbapenemi (55%). In terzo luogo, l'incidenza della terapia empirica attiva in vitro (definita come almeno un farmaco) era più elevata nei gruppi di piperacillina/tazobactam e carbapenemi (84% e 77%) seguiti dalle cefalosporine anti-*Pseudomonas* e colistina (58% in entrambi i casi) ($p = 0,031$). Infine, anche i giorni dall'insorgenza di BSI alla terapia definitiva erano diversi tra i gruppi: è stato identificato un tempo mediano di 1,5 giorni (intervallo interquartile: 0 - 3) per il gruppo di cefalosporine anti-*Pseudomonas* mentre nei gruppi restanti la terapia definitiva è stata avviata lo stesso giorno dell'insorgenza della batteriemia ($p=0,001$).

Tabella 6; Confronto tra le terapie antibiotiche mirate.

	Totale (n. 170)	Piperacillina/Tazobactam (n. 37)	Cefalosporine anti-pseudomonas* (n. 48)	Carbapenemi (n. 73)	Colistina (n.12)	p value
Età (anni); mediana (IQR)	65 (51 – 72)	69 (52 – 74)	62 (51 – 72)	65 (53 – 72)	61 (46 – 76)	0.701
Sesso maschile, n (%)	117 (69)	25 (21)	38 (32)	47 (40)	7 (6)	0.295
Patologie sottostanti, n (%)						
<i>Malattia cardiovascolare</i>	51 (30)	15 (29)	10 (20)	25 (49)	1 (2)	0.066
<i>Neoplasia maligna solida</i>	19 (11)	5 (26)	1 (5)	13 (68)	0	0.030
<i>Patologia neurologica</i>	39 (23)	5 (13)	14 (36)	17 (44)	3 (8)	0.400
<i>Diabete mellito</i>	30 (18)	7 (23)	11 (37)	12 (40)	0	0.308
<i>Patologia polmonare cronica ostruttiva</i>	22 (13)	3 (14)	9 (41)	10 (45)	0	0.259
<i>Patologia gastrointestinale</i>	22 (13)	6 (27)	7 (32)	8 (36)	1 (5)	0.814
<i>Malattia renale cronica</i>	13 (8)	5 (38)	3 (23)	5 (38)	0	0.392
<i>Neoplasia ematologica</i>	8 (5)	2 (25)	0	6 (75)	0	0.171
Charlson comorbidity index (mediana, IQR)	3 (1 – 4)	3 (1 – 5)	2 (1 – 4)	3 (1 – 4)	1 (0 – 3)	0.167
Immunosoppressione, n (%)	10 (6)	3 (8)	3 (6)	3 (4)	1 (8)	0.828
Neutropenia, n (%)	5 (3)	0	1 (2)	3 (4)	1 (8)	0.421
Precedente colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i>, n (%)	70 (41)	11 (30)	27 (56)	28 (38)	4 (33)	0.070
Profilo di suscettibilità agli antibiotici, n (%) *						
<i>Non-MDR/XDR</i>	146 (86)	35 (95)	38 (79)	65 (89)	8 (67)	0.039
<i>MDR - XDR</i>	24 (14)	2 (5)	10 (21)	8 (11)	4 (33)	
Shock settico alla presentazione clinica, n (%)	54 (32)	10 (27)	11 (23)	27 (37)	6 (50)	0.181
Bisogno di CRRT dopo batteriemia da <i>P. aeruginosa</i>, n (%)	20 (12)	1 (3)	11 (23)	7 (10)	1 (8)	0.027
Infezioni concomitanti degli organi profondi, n (%)	55 (32)	9 (24)	11 (23)	34 (47)	1 (8)	0.005
Recidive di batteriemie da <i>P. aeruginosa</i>, n (%)	23 (14)	4 (11)	4 (8)	12 (16)	3 (25)	0.359
Rischio di mortalità delle batteriemie, n (%)						
<i>Batteriemia a basso rischio</i>	52 (31)	8 (22)	10 (21)	33 (45)	1 (8)	0.003
<i>Batteriemia ad alto rischio</i>	118 (69)	29 (78)	28 (79)	40 (55)	11 (92)	
Terapia empirica attiva in vitro (almeno un farmaco), n (%)	122 (72)	31 (84)	28 (58)	56 (77)	7 (58)	0.031
Terapia empirica di combinazione entro 24 ore, n (%)	58 (34)	8 (21)	22 (45)	22 (30)	6 (50)	0.061
Mediana dei giorni compresi tra l'esordio della batteriemia e l'inizio di una terapia attiva in vitro (IQR, giorni)**	0 (0 – 2)	0 (0 – 0)	1.5 (0 – 3)	0 (0 – 1)	0 (0 – 2)	0.001

Legenda:

IQR= intervallo interquartile; MDR= resistenza multifarmaco; XDR= ampia resistenza multifarmaco; CRRT= terapia continua di sostituzione renale; BSI= infezione del torrente circolatorio sanguigno.

*= Ceftolozane/ Tazobactam=20; Ceftazidime/Avibactam=22; Cefiderocol=6.

**= 0 giorni significa lo stesso giorno dall'esordio della BSI

6.3) Predittori di mortalità per tutte le cause entro 30 giorni

È stato eseguito un modello di regressione di Cox uni- e multivariato per identificare i predittori della mortalità per tutte le cause entro 30 giorni (Tabella 7).

Dopo aver aggiustato il modello per tutte le covarianti significativamente associate alla mortalità nel modello univariato, il modello finale identifica l'indice di comorbilità di Charlson (aHR=1,19, IC del 95% = 1,01-1,40), la neutropenia (aHR=14,1, IC del 95% = 3,56-55,9), lo shock settico (aHR=5,27, IC del 95% = 2,75-10,11), le Pa-BSI ad alto rischio (aHR=3,69, IC del 95% = 1,57-8,68) come predittori indipendenti della mortalità per tutte le cause entro 30 giorni.

Al contrario, la colonizzazione precedente da *P. aeruginosa* (aHR=0,43, IC del 95% = 0,20-0,92), la terapia combinata empirica con aminoglicosidi (aHR=0,07, IC del 95% = 0,01-0,56), e l'uso di nuove cefalosporine anti-*Pseudomonas* (aHR=0,42, IC del 95% = 1,01-1,40) sono risultati protettivi.

Tabella 7; Modello di regressione di Cox uni- e multivariato per l'identificazione dei predittori della mortalità per tutte le cause entro 30 giorni.

Rischio di mortalità per tutte le cause a 30 giorni	Analisi Invariabili			Analisi Multivariabili		
	HR	95%CI	p value	aHR	95%CI	p value
Età media (per aumento di 1 anno)	1.03	1.00 – 1.05	0.010	1.01	0.98 – 1.04	0.289
Sesso maschile	1.08	0.57 – 2.03	0.811	\		
Charlson comorbidity index (per aumento di 1 punto)	1.17	1.03 – 1.32	0.010	1.19	1.01 – 1.40	0.035
Immunosoppressione	3.24	1.27 – 8.24	0.013	2.03	0.76 – 5.42	0.157
Neutropenia	3.69	1.14 – 11.94	0.029	14.1	3.56 – 55.9	<0.001
Precedente colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i> ###	0.44	0.23 – 0.86	0.018	0.43	0.20 – 0.92	0.030
Profilo di suscettibilità						
<i>Non-MDR/XDR</i>	1			\		
<i>MDR – XDR</i>	0.87	0.37 – 2.07	0.769	\		
Shock settico alla presentazione clinica	4.27	2.34 – 7.76	<0.001	5.27	2.75 – 10.11	<0.001
Bisogno di CRRT dopo batteriemia da <i>P. aeruginosa</i>	1.82	0.87 – 3.78	0.108	\		
Infezioni concomitanti degli organi profondi	0.53	0.26 – 1.07	0.077	\		
Recidive di batteriemie da <i>P. aeruginosa</i>	1.47	0.68 – 3.16	0.322	\		
Rischio di mortalità delle batteriemie						
<i>Batteriemie a basso rischio</i>	1			1		
<i>Batteriemie ad alto rischio</i>	2.78	1.24 – 6.24	0.013	3.69	1.57 – 8.68	0.003
Mediana dei giorni compresi tra l'esordio della BSI e l'inizio di una terapia attiva in vitro (per aumento di 1 giorno)	0.85	0.68 – 1.06	0.167	\		

Terapia empirica attiva in vitro (almeno un farmaco)	2.07	0.96 – 4.46	0.061	\		
Terapia antimicrobica mirata						
<i>Piperacillina/Tazobactam</i>	1			\		
<i>Cefalosporine anti-pseudomonas</i>	0.39	0.15 – 1.00	0.052	\		
<i>Carbapenemi</i>	0.87	0.43 – 1.78	0.719	\		
<i>Colistina</i>	1.31	0.46 – 3.74	0.603	\		
Cefalosporine anti-<i>Pseudomonas</i> (vs altri)	0.41	0.18 – 0.92	0.033	0.42	0.18 – 0.98	0.047
Terapia empirica di combinazione entro 24 ore	0.30	0.13 – 0.69	0.004	\		
<i>Monoterapia</i>	1			\		
<i>Aminoglicoside</i>	0.11	0.14 – 0.78	0.028	\		
<i>Fosfomicina</i>	0.57	0.24 – 1.36	0.208	\		
<i>Altri farmaci</i>	0.83	0.25 – 2.71	0.763	\		
Terapia empirica di combinazione con Amminoglicosidi (vs. altri)	0.11	0.01 – 0.86	0.036	0.07	0.01 – 0.56	0.013

Legenda:

IQR= intervallo interquartile; MDR= resistenza multifarmaco; XDR= ampia resistenza multifarmaco; CRRT= terapia continua di sostituzione renale; BSI= infezione del torrente circolatorio sanguigno.

6.4) Analisi secondaria per possibili bias osservativi

Date le caratteristiche osservative dello studio, sono state eseguite le seguenti analisi secondarie al fine di correggere i modelli per possibili bias osservativi.

6.5) Analisi di sensibilità dopo l'esclusione del gruppo di colistina e fluorochinoloni

Data la maggiore incidenza di ceppi XDR, Pa-BSI ad alto rischio, e l'attività potenzialmente subottimale della colistina e dei fluorochinoloni su *P. aeruginosa*, è stata eseguita un'analisi di sensibilità ripetendo l'analisi multivariata di Cox dopo l'esclusione dei pazienti trattati con colistina e con i fluorochinoloni (Tabella 8): anche in questo caso, le cefalosporine anti-*Pseudomonas* risultarono associate a una ridotta mortalità rispetto ad altri regimi (aHR=0,40, IC del 95% = 0,17-0,93).

Tabella 8; Analisi di sensibilità dopo l'esclusione dei pazienti trattati con Colistina e con FQ: analisi multivariata di Cox per l'identificazione dei predittori di mortalità per tutte le cause entro 30 giorni.

Rischio di mortalità per tutte le cause a 30 giorni	Analisi multivariabili		
	aHR	95%CI	p value
Età media (per aumento di 1 anno)	1.01	0.98 – 1.04	0.271
Charlson comorbidity index (per aumento di 1 punto)	1.17	0.99 – 1.38	0.063
Shock settico alla presentazione clinica	3.63	1.92 – 6.89	<0.001
<i>Low-risk BSI</i>	1		
<i>High-risk BSI</i>	3.91	1.65 – 9.27	0.002
Cefalosporine anti- <i>Pseudomonas</i> (vs altri)	0.40	0.17 – 0.93	0.034

Legenda:

BSI= infezione del torrente circolatorio sanguigno.

*= Cefotolozane/ Tazobactam=20; Cefotazidime/Avibactam=22; Cefiderocol=6.

6.6) Modello di regressione di Cox aggiustato con IPTW

Al fine di valutare meglio l'impatto del trattamento con le cefalosporine anti-*Pseudomonas* e la terapia combinata sul rischio di mortalità entro 30 giorni, l'intera coorte è stata bilanciata con un'analisi del punteggio di propensione, applicando un modello IPTW (vedi sezione Metodi: *Tabella 3 e Tabella 4*). È interessante notare che, nelle coorti bilanciate, l'uso delle cefalosporine anti-*Pseudomonas* continuava a essere protettivo rispetto alla mortalità per tutte le cause entro 30 giorni (aHR=0,27, IC del 95% = 0,10-0,69), mentre l'uso della terapia combinata empirica con qualsiasi farmaco (aHR=1,15, IC del 95% = 0,50-2,61), o più specificamente l'uso della terapia combinata con aminoglicosidi (aHR=0,70, IC del 95% = 0,14-3,38) non era associato a un miglioramento della sopravvivenza (*Tabella 9*).

Tabella 9; Modello multivariabile di Cox aggiustato per IPTW per i predittori di mortalità per tutte le cause a 30 giorni.

Rischio di mortalità per tutte le cause a 30 giorni	Analisi multivariabile aggiustata per IPTW		
	aHR	95%CI	p value
Modello adattato per Cefalosporine anti-pseudomonas			
Batteriemie ad alto rischio (vs. Batteriemie a basso rischio)	3.01	1.25 – 7.23	0.013
Cefalosporine anti- <i>Pseudomonas</i> (vs. altri)	0.27	0.10 – 0.69	0.006
Modello aggiustato per cefalosporine anti-<i>Pseudomonas</i> più correzione del bias di tempo immortale (giorno 3)			
Batteriemie ad alto rischio (vs. Batteriemie a basso rischio)	3.34	1.51 – 7.41	0.003
Cefalosporine anti- <i>Pseudomonas</i>	0.23	0.10 – 0.56	0.001
Rischio di mortalità per tutte le cause a 30 giorni	Analisi multivariabile aggiustata per IPTW		
Modello aggiustato per Terapia empirica di combinazione			
	aHR	95%CI	p value
Terapia di combinazione (vs. monoterapia)	1.15	0.50 – 2.61	0.737
Terapia di combinazione con Aminoglicosidi	0.70	0.14 – 3.38	0.661

Legenda:

BSI=infezioni del torrente circolatorio sanguigno

6.7) Analisi corretta per il bias di tempo immortale

Data il potenziale rischio di bias di tempo immortale associato all'inizio delle cefalosporine anti-*Pseudomonas*, il modello di Cox corretto per IPTW è stato anche corretto per il bias di tempo immortale (il tempo di sopravvivenza è iniziato al giorno 3): l'effetto protettivo delle cefalosporine anti-*Pseudomonas* è stato confermato (aHR=0,23, IC del 95% = 0,10-0,56) (Tabella 9).

6.8) Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier

I risultati sono stati esplorati tramite curve di sopravvivenza Kaplan-Meier. L'associazione tra le cefalosporine anti-*Pseudomonas* e la riduzione della mortalità è stata esplorata sulla coorte completa (Figura 16), sulla coorte corretta per modello IPTW (Figura 17), sulla coorte corretta per il bias di tempo immortale (Figura 18) e sulla coorte corretta sia per modello IPTW e sia per il bias di tempo immortale (giorno 3) (Figura 19).

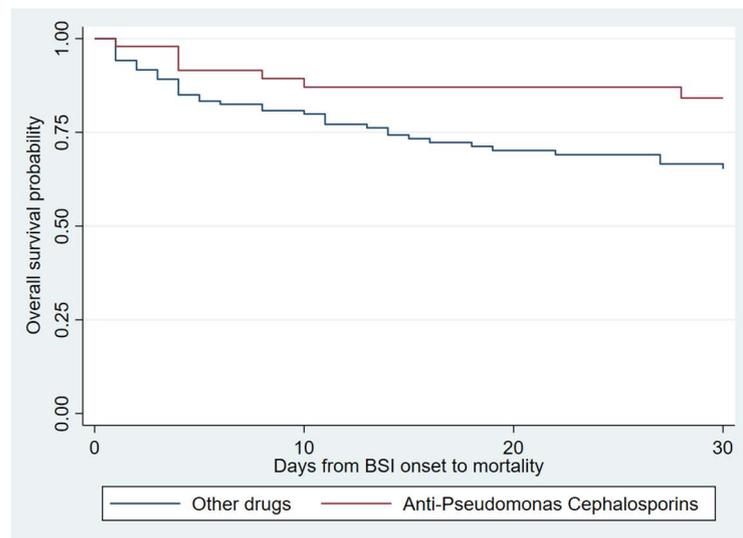


Figura 16; Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier: associazione tra l'uso delle cefalosporine anti-*Pseudomonas* e la riduzione della mortalità esplorata sulla coorte completa.

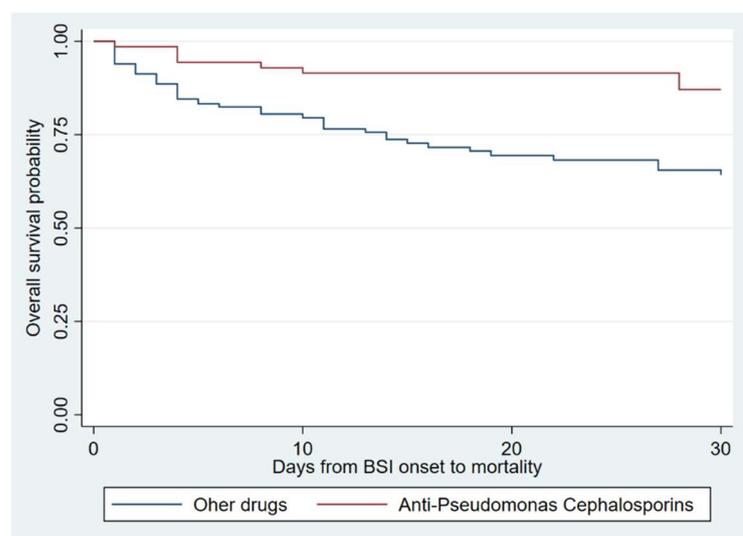


Figura 17; Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier: associazione tra l'uso delle cefalosporine anti-*Pseudomonas* e la riduzione della mortalità esplorata sulla coorte corretta per IPTW.

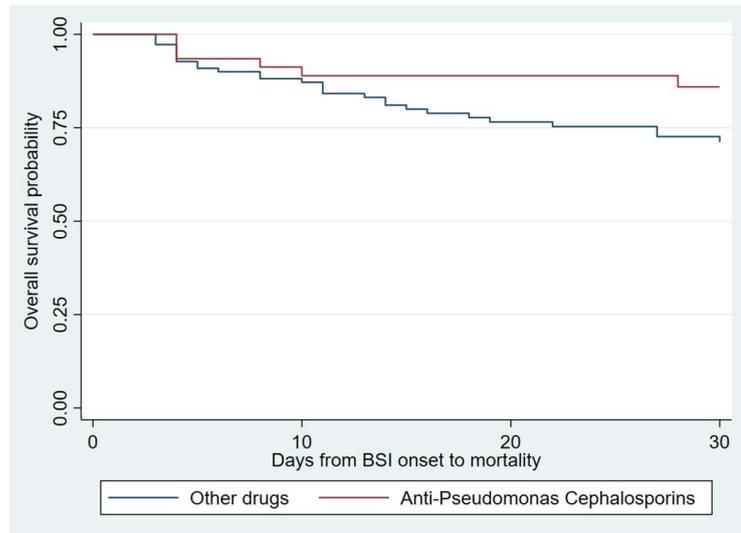


Figura 18; Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier: associazione tra l'uso delle cefalosporine anti-Pseudomonas e la riduzione della mortalità esplorata sulla coorte corretta per il bias di tempo immortale.

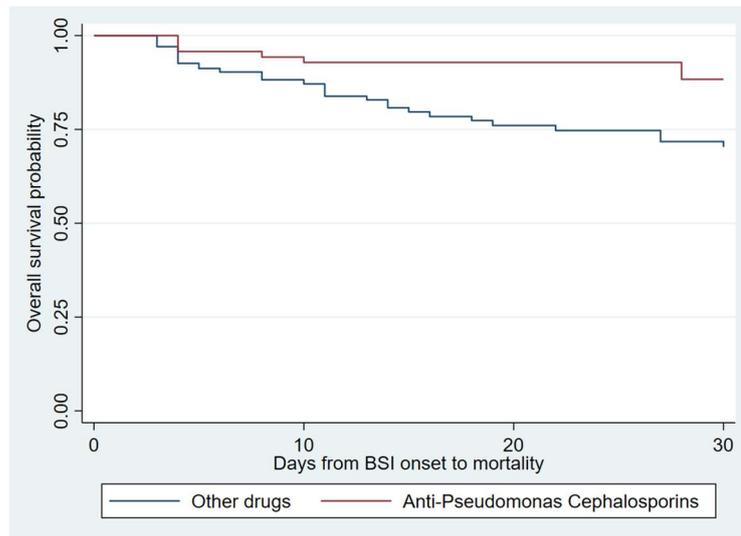


Figura 19; Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier: associazione tra l'uso delle cefalosporine anti-Pseudomonas e la riduzione della mortalità esplorata sulla coorte corretta per IPTW e per il bias di tempo immortale.

6.9) Aggiustamento della regressione dell'effetto del trattamento

Per valutare la riduzione media del rischio di mortalità associato all'uso delle cefalosporine anti-*Pseudomonas* e alla terapia combinata con aminoglicosidi, è stata applicata un'analisi di regressione, applicando sempre una correzione per IPTW.

In generale, l'uso delle cefalosporine anti-*Pseudomonas* è stato associato a una significativa riduzione del rischio di mortalità [-17% (-4% a -30%), $p=0,011$], mentre la terapia combinata non lo è stata [-8% (-54% a +37%), $p=0,719$].

Nella Figura 21, viene presentata un'analisi dei sottogruppi: in questo caso la terapia combinata è risultata benefica nei casi di shock settico [-66% (-44% a -88%), $p<0,001$] e potenzialmente dannosa nei casi di BSI a basso rischio [+14% (+4% a +24%), $p=0,005$].

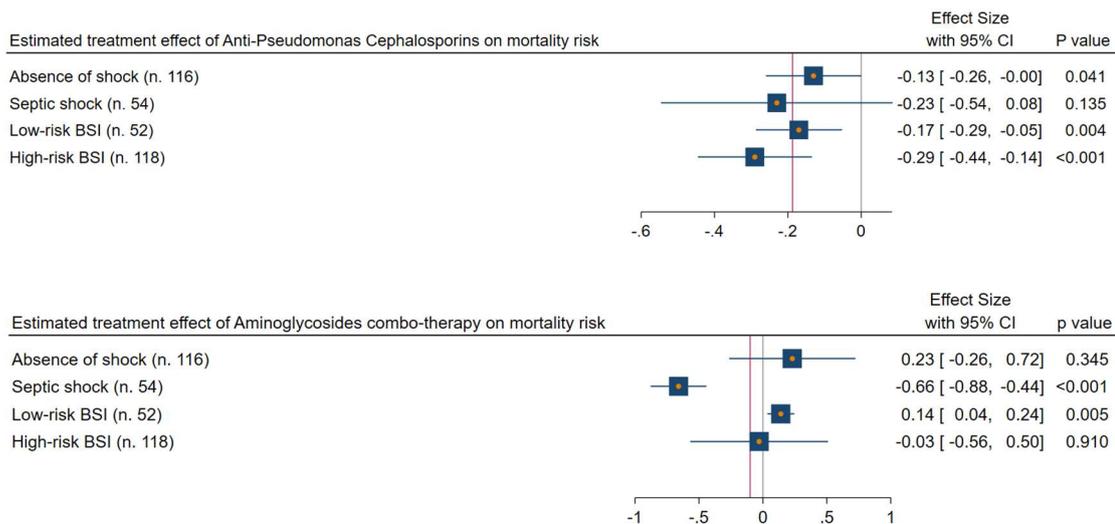


Figura 20; Analisi di regressione IPTW aggiustata. Si noti come l'effetto della terapia di combinazione nei pazienti con shock settico sia risultato benefico [-66% (-44% a -88%), $p < 0,001$], mentre nei casi di Pa-BSI a basso rischio sia risultato dannoso [+14% (+4% a +24%), $p = 0,005$].

7) DISCUSSIONE DELLO STUDIO

In questo studio multicentrico di coorte che esplora i predittori di mortalità di Pa-BSI in terapia intensiva, la terapia antibiotica definitiva con nuove cefalosporine con attività anti-*Pseudomonas*, inclusi ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam e cefiderocol, è stata associata a una riduzione della mortalità a 30 giorni per tutte le cause rispetto a piperacillina/tazobactam, meropenem, colistina e fluorochinoloni. Per quanto ne sappiamo, questo è il primo e più ampio studio comparativo che suggerisce questi risultati nell'ambiente di terapia intensiva. Approfondendo ulteriormente i risultati di questa serie, sono stati confermati i fattori di rischio classici per la mortalità, tra cui lo shock settico, la neutropenia e Pa-BSI con una fonte "ad alto rischio"; d'altra parte, escludendo le cefalosporine anti-*Pseudomonas*, l'analisi ha anche identificato la precedente colonizzazione da *P. aeruginosa* come fattore protettivo, probabilmente perché ha portato a una migliore scelta della terapia antibiotica empirica nei pazienti che sviluppano un'infezione del flusso sanguigno. Infatti, è ben nota l'importanza di una terapia antibiotica appropriata precoce per Pa-BSI e i risultati riflettono l'effetto benefico di una terapia antibiotica "mirata precocemente" [124].

D'altra parte, la scelta della terapia antibiotica definitiva dopo l'acquisizione dell'antibiogramma è ancora oggetto di dibattito, e i clinici sono quotidianamente esposti a questo "dilemma antibiotico" quando si trovano di fronte a Pa-BSI in terapia intensiva. Uno studio multinazionale recente [108] che esplora l'efficacia di diverse monoterapie definitive con piperacillina/tazobactam, ceftazidime e meropenem su Pa-BSI non ha rilevato differenze in termini di guarigione clinica o mortalità; tuttavia, lo studio ha suggerito un rischio potenzialmente più elevato di sviluppare resistenza con la terapia carbapenemica. In linea con questi risultati, altri studi [125] [126] hanno suggerito un esito simile con diverse monoterapie che includevano β -lattamici, a condizione che la sensibilità sia confermata all'antibiogramma fenotipico. Un terzo studio retrospettivo [127] indica che non vi è una differenza significativa per quanto riguarda la mortalità e la

guarigione clinica tra diversi β -lattamici, ma ha mostrato una minore guarigione microbiologica quando la piperacillina-tazobactam era il trattamento definitivo, probabilmente a causa della minore probabilità che questo farmaco ha di raggiungere i target farmacocinetici e farmacodinamici associati ad una buona evoluzione clinica.

Nonostante questo lavoro sia simile a studi precedenti in termini di design e risultati principali, presenta alcuni elementi di interesse che potrebbero spiegare anche le differenze nei risultati. In primo luogo, questo studio include solo pazienti affetti da Pa-BSI e ricoverati in terapia intensiva, che rappresentano una popolazione bersaglio il cui rischio di mortalità è particolarmente elevato [128]. In secondo luogo, questa analisi include anche nuove cefalosporine anti-*Pseudomonas*, che non erano state incluse in lavori precedenti: questi nuovi farmaci hanno già dimostrato di essere associati a un rischio inferiore di resistenza e a una potenziale maggiore efficacia [129] [116] [130] [131], nonostante i dati clinici siano limitati a lavori unicamente di tipo osservazionale, ad eccezione di uno studio di coorte comparativo precedente che ha dimostrato un migliore esito di ceftolozane/tazobactam per il trattamento di Pa-BSI in pazienti ematologici rispetto ad altri β -lattamici [132].

Teoricamente, si potrebbe ipotizzare che il nostro studio abbia ottenuto risultati simili a quelli condotti nell'ambiente ematologico perché entrambe le popolazioni di studio (immunocompromesse da un lato e gravemente malate dall'altro) sono esposte a un rischio di morte più elevato, e la differenza nell'efficacia degli antibiotici è più pronunciata. Tuttavia, questa è solo un'ipotesi intrigante che deve essere confermata in lavori futuri.

Di conseguenza, date le interessanti conclusioni ottenute, ma data la natura osservazionale di questo studio, è stata eseguita un'analisi del punteggio di propensione (con IPTW) e una correzione per il bias del tempo immortale per regolare l'affidabilità dei risultati. Anche dopo diversi aggiustamenti, i modelli di sopravvivenza erano coerenti con un miglioramento della sopravvivenza con le nuove cefalosporine rispetto ad altre alternative terapeutiche. Questo effetto rimane significativo anche dopo la correzione per il bias del tempo immortale, indicando un ruolo protettivo di questi farmaci sia come terapie empiriche che mirate. Tuttavia, gli ampi intervalli di confidenza dimostrati per l'outcome di mortalità nella coorte regolata dal punteggio di propensione oltre al rischio di confondimento residuo per indicazione giustificano uno studio controllato randomizzato.

Va notato che l'analisi sbilanciata ha mostrato un effetto benefico della terapia combinata empirica con gli aminoglicosidi; tuttavia, questo risultato non è stato confermato nell'analisi regolata dal punteggio di propensione, dimostrando un significativo bias di allocazione. Tuttavia, quando l'esito della terapia combinata è stato esplorato in un'analisi di sottogruppo, il modello ha suggerito un potenziale beneficio nei pazienti con shock settico e un possibile danno in Pa-BSI a basso rischio. Questo è in linea con dati precedenti su questo argomento [133] e rafforza l'importanza della valutazione attenta della condizione di base dei pazienti nella selezione dei trattamenti.

Infine, un altro dato interessante emerso dall'analisi di sopravvivenza è stato l'apparente impatto non significativo di ceppi MDR/XDR. Probabilmente, grazie alla disponibilità di cefalosporine anti-*Pseudomonas* (prescritte più frequentemente nei pazienti con ceppi

MDR/XDR), l'effetto dannoso della resistenza multifarmaco è stato attenuato, sottolineando l'importanza di questo nuovo arsenale di farmaci per i clinici.

Prima di trarre conclusioni, è opportuno discutere diverse limitazioni dello studio. In primo luogo, le limitazioni includono la raccolta retrospettiva dei dati. Anche se è stata utilizzata un'analisi del punteggio di propensione, potrebbe essere rimasto un bias residuo di allocazione. Tuttavia, è interessante notare come l'aggiustamento del punteggio di propensione ha eliminato l'effetto protettivo della terapia combinata precoce ma ha avuto poco influsso sugli effetti protettivi delle cefalosporine anti-*Pseudomonas*, supportando la solidità dei risultati. In terzo luogo, va notato che la popolazione dello studio era già a elevato rischio di mortalità; questo potrebbe aver distorto i risultati dello studio, poiché la causa del ricovero in terapia intensiva non è stata analizzata. Tuttavia, questa analisi fornisce evidenze "reali", utili nelle attività cliniche quotidiane. In quarto luogo, la terapia antibiotica è stata prescritta dai medici responsabili dei pazienti; di conseguenza, abbiamo incluso le tre nuove cefalosporine in un unico gruppo, a causa del campione ridotto. In quinto luogo, non abbiamo monitorato lo sviluppo della resistenza e gli eventi avversi, che sono fattori positivi e negativi associati a diversi antibiotici; tuttavia, il nostro studio non era stato progettato per affrontare questo problema.

8) CONCLUSIONE

In conclusione, tra i farmaci β -lattamici utilizzati come monoterapia per il trattamento di Pa-BSI, le nuove cefalosporine anti-*Pseudomonas*, inclusi ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam e cefiderocol, potrebbero essere il trattamento di scelta sia come terapie empiriche che mirate. Inoltre, in terapia intensiva, la terapia combinata iniziale con gli aminoglicosidi può essere considerata in caso di shock settico e alta probabilità di Pa-BSI.

9) RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. de Bentzmann, S., C. Plotkowski and E. Puchelle, *Receptors in the Pseudomonas aeruginosa adherence to injured and repairing airway epithelium*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(4 Pt 2): p. S155-62.
2. 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.
3. Revdiwala, S., B.M. Rajdev and S. Mulla, *Characterization of bacterial etiologic agents of biofilm formation in medical devices in critical care setup*. Crit Care Res Pract, 2012. **2012**: p. 945805.
4. in *Medical Microbiology*, S. Baron, Editor. 1996: Galveston (TX).
5. Fujii, A., M. Seki, M. Higashiguchi, et al., *Community-acquired, hospital-acquired, and healthcare-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa*. Respir Med Case Rep, 2014. **12**: p. 30-3.
6. Gomila, A., J. Carratala, J.M. Badia, et al., *Preoperative oral antibiotic prophylaxis reduces Pseudomonas aeruginosa surgical site infections after elective colorectal surgery: a multicenter prospective cohort study*. BMC Infect Dis, 2018. **18**(1): p. 507.
7. Kollef, M.H., J. Chastre, J.Y. Fagon, et al., *Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa*. Crit Care Med, 2014. **42**(10): p. 2178-87.
8. Cole, S.J., A.R. Records, M.W. Orr, et al., *Catheter-associated urinary tract infection by Pseudomonas aeruginosa is mediated by exopolysaccharide-independent biofilms*. Infect Immun, 2014. **82**(5): p. 2048-58.
9. Zawacki, A., E. O'Rourke, G. Potter-Bynoe, et al., *An outbreak of Pseudomonas aeruginosa pneumonia and bloodstream infection associated with intermittent otitis externa in a healthcare worker*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004. **25**(12): p. 1083-9.
10. West, S.E., L. Zeng, B.L. Lee, et al., *Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors*. JAMA, 2002. **287**(22): p. 2958-67.
11. Li, B. and T.J. Webster, *Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections*. J Orthop Res, 2018. **36**(1): p. 22-32.
12. Gandra, S., K.K. Tseng, A. Arora, et al., *The Mortality Burden of Multidrug-resistant Pathogens in India: A Retrospective, Observational Study*. Clin Infect Dis, 2019. **69**(4): p. 563-570.
13. Bassetti, M., A. Vena, A. Croxatto, et al., *How to manage Pseudomonas aeruginosa infections*. Drugs Context, 2018. **7**: p. 212527.
14. Maurice, N.M., B. Bedi and R.T. Sadikot, *Pseudomonas aeruginosa Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018. **58**(4): p. 428-439.
15. Potron, A., L. Poirel and P. Nordmann, *Emerging broad-spectrum resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii: Mechanisms and epidemiology*. Int J Antimicrob Agents, 2015. **45**(6): p. 568-85.
16. Lucena, A., L.M. Dalla Costa, K.S. Nogueira, et al., *Nosocomial infections with metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa: molecular*

- epidemiology, risk factors, clinical features and outcomes.* J Hosp Infect, 2014. **87**(4): p. 234-40.
17. Peng, Y., J. Bi, J. Shi, et al., *Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections pose growing threat to health care-associated infection control in the hospitals of Southern China: a case-control surveillance study.* Am J Infect Control, 2014. **42**(12): p. 1308-11.
 18. Jeong, S.J., S.S. Yoon, I.K. Bae, et al., *Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome.* Diagn Microbiol Infect Dis, 2014. **80**(2): p. 130-5.
 19. Willmann, M., A.M. Klimek, W. Vogel, et al., *Clinical and treatment-related risk factors for nosocomial colonisation with extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in a haematological patient population: a matched case control study.* BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 650.
 20. Micek, S.T., R.G. Wunderink, M.H. Kollef, et al., *An international multicenter retrospective study of Pseudomonas aeruginosa nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance.* Crit Care, 2015. **19**(1): p. 219.
 21. Barrasa-Villar, J.I., C. Aibar-Reimon, P. Prieto-Andres, et al., *Impact on Morbidity, Mortality, and Length of Stay of Hospital-Acquired Infections by Resistant Microorganisms.* Clin Infect Dis, 2017. **65**(4): p. 644-652.
 22. Righi, E., A.M. Peri, P.N. Harris, et al., *Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis.* J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(3): p. 668-677.
 23. Riu, M., P. Chiarello, R. Terradas, et al., *Cost Attributable to Nosocomial Bacteremia. Analysis According to Microorganism and Antimicrobial Sensitivity in a University Hospital in Barcelona.* PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0153076.
 24. Magiorakos, A.P., A. Srinivasan, R.B. Carey, et al., *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.* Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(3): p. 268-81.
 25. Hidron, A.I., J.R. Edwards, J. Patel, et al., *NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2008. **29**(11): p. 996-1011.
 26. Baker, C.C., D.D. Trunkey and W.J. Baker, *A simple method of predicting severe sepsis in burn patients.* Am J Surg, 1980. **139**(4): p. 513-7.
 27. Church, D., S. Elsayed, O. Reid, et al., *Burn wound infections.* Clin Microbiol Rev, 2006. **19**(2): p. 403-34.
 28. Dalcin, D. and M. Ulanova, *The Role of Human Beta-Defensin-2 in Pseudomonas aeruginosa Pulmonary Infection in Cystic Fibrosis Patients.* Infect Dis Ther, 2013. **2**(2): p. 159-66.
 29. Wu, Y., D. Li, Y. Wang, et al., *Beta-Defensin 2 and 3 Promote Bacterial Clearance of Pseudomonas aeruginosa by Inhibiting Macrophage Autophagy through Downregulation of Early Growth Response Gene-1 and c-FOS.* Front Immunol, 2018. **9**: p. 211.
 30. Harrison-Balestra, C., A.L. Cazzaniga, S.C. Davis, et al., *A wound-isolated Pseudomonas aeruginosa grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy.* Dermatol Surg, 2003. **29**(6): p. 631-5.

31. Mahin Samadi, P., P. Gerami, A. Elmi, et al., *Pseudomonas aeruginosa keratitis: passive immunotherapy with antibodies raised against divalent flagellin*. Iran J Basic Med Sci, 2019. **22**(1): p. 58-64.
32. Sy, A., M. Srinivasan, J. Mascarenhas, et al., *Pseudomonas aeruginosa keratitis: outcomes and response to corticosteroid treatment*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(1): p. 267-72.
33. Mittal, R., C.V. Lisi, R. Gerring, et al., *Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media*. J Med Microbiol, 2015. **64**(10): p. 1103-1116.
34. Zichichi, L., G. Asta and G. Noto, *Pseudomonas aeruginosa folliculitis after shower/bath exposure*. Int J Dermatol, 2000. **39**(4): p. 270-3.
35. Wu, D.C., W.W. Chan, A.I. Metelitsa, et al., *Pseudomonas skin infection: clinical features, epidemiology, and management*. Am J Clin Dermatol, 2011. **12**(3): p. 157-69.
36. Vaz, I., *Fournier gangrene*. Trop Doct, 2006. **36**(4): p. 203-4.
37. Chiriac, A., P. Brzezinski, L. Foia, et al., *Chloronychia: green nail syndrome caused by Pseudomonas aeruginosa in elderly persons*. Clin Interv Aging, 2015. **10**: p. 265-7.
38. Ohn, J., D.A. Yu, H. Park, et al., *Green nail syndrome: Analysis of the association with onychomycosis*. J Am Acad Dermatol, 2020. **83**(3): p. 940-942.
39. 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.
40. Hickey, C., B. Schaible, S. Nguyen, et al., *Increased Virulence of Bloodstream Over Peripheral Isolates of P. aeruginosa Identified Through Post-transcriptional Regulation of Virulence Factors*. Front Cell Infect Microbiol, 2018. **8**: p. 357.
41. 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.
42. Mull, C.C., R.J. Scarfone and D. Conway, *Ecthyma gangrenosum as a manifestation of Pseudomonas sepsis in a previously healthy child*. Ann Emerg Med, 2000. **36**(4): p. 383-7.
43. Shigemura, K., S. Arakawa, Y. Sakai, et al., *Complicated urinary tract infection caused by Pseudomonas aeruginosa in a single institution (1999-2003)*. Int J Urol, 2006. **13**(5): p. 538-42.
44. Venier, A.G., T. Lavigne, P. Jarno, et al., *Nosocomial urinary tract infection in the intensive care unit: when should Pseudomonas aeruginosa be suspected? Experience of the French national surveillance of nosocomial infections in the intensive care unit, Rea-Raisin*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(1): p. E13-5.
45. Lu, P.L., Y.C. Liu, H.S. Toh, et al., *Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)*. Int J Antimicrob Agents, 2012. **40** **Suppl**: p. S37-43.
46. Lamas Ferreiro, J.L., J. Alvarez Otero, L. Gonzalez Gonzalez, et al., *Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0178178.
47. Pobiega, M., J. Maciag, M. Pomorska-Wesolowska, et al., *Urinary tract infections caused by Pseudomonas aeruginosa among children in Southern*

- Poland: Virulence factors and antibiotic resistance.* J Pediatr Urol, 2016. **12**(1): p. 36 e1-6.
48. He, Y., L. Wu, P. Liao, et al., *Phenotypic and genotypic characterization of multi-drug resistance Pseudomonas aeruginosa isolated from urinary tract infections of non-catheterized and catheterized Chinese patients: A descriptive study over 3 years.* Medicine (Baltimore), 2022. **101**(47): p. e31373.
 49. Herr, H.W., *The risk of urinary tract infection after flexible cystoscopy in patients with bladder tumor who did not receive prophylactic antibiotics.* J Urol, 2015. **193**(2): p. 548-51.
 50. Davies, J.C., *Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence.* Paediatr Respir Rev, 2002. **3**(2): p. 128-34.
 51. Winstanley, C., S. O'Brien and M.A. Brockhurst, *Pseudomonas aeruginosa Evolutionary Adaptation and Diversification in Cystic Fibrosis Chronic Lung Infections.* Trends Microbiol, 2016. **24**(5): p. 327-337.
 52. Jiricny, N., S. Molin, K. Foster, et al., *Loss of social behaviours in populations of Pseudomonas aeruginosa infecting lungs of patients with cystic fibrosis.* PLoS One, 2014. **9**(1): p. e83124.
 53. Sievert, D.M., P. Ricks, J.R. Edwards, 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, 2009-2010.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2013. **34**(1): p. 1-14.
 54. 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.
 55. Chung, D.R., J.H. Song, S.H. Kim, et al., *High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia.* Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(12): p. 1409-17.
 56. Davies, G., A.U. Wells, S. Doffman, et al., *The effect of Pseudomonas aeruginosa on pulmonary function in patients with bronchiectasis.* Eur Respir J, 2006. **28**(5): p. 974-9.
 57. Kwok, W.C., J.C.M. Ho, T.C.C. Tam, et al., *Risk factors for Pseudomonas aeruginosa colonization in non-cystic fibrosis bronchiectasis and clinical implications.* Respir Res, 2021. **22**(1): p. 132.
 58. Chalmers, J.D., P. Goeminne, S. Aliberti, et al., *The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study.* Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(5): p. 576-85.
 59. Martinez-Garcia, M.A., J. de Gracia, M. Vendrell Relat, et al., *Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score.* Eur Respir J, 2014. **43**(5): p. 1357-67.
 60. Pieters, A., M. Bakker, R.A.S. Hoek, et al., *Predicting factors for chronic colonization of Pseudomonas aeruginosa in bronchiectasis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019. **38**(12): p. 2299-2304.
 61. Tice, A.D., P.A. Hoaglund and D.A. Shoultz, *Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis.* J Antimicrob Chemother, 2003. **51**(5): p. 1261-8.
 62. Cerioli, M., C. Batailler, A. Conrad, et al., *Pseudomonas aeruginosa Implant-Associated Bone and Joint Infections: Experience in a Regional Reference Center in France.* Front Med (Lausanne), 2020. **7**: p. 513242.
 63. Ross, J.J. and H. Shamsuddin, *Sternoclavicular septic arthritis: review of 180 cases.* Medicine (Baltimore), 2004. **83**(3): p. 139-148.
 64. 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).
65. 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.
 66. Fernandez-Barat, L., M. Ferrer, F. De Rosa, et al., *Intensive care unit-acquired pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa with and without multidrug resistance*. J Infect, 2017. **74**(2): p. 142-152.
 67. 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.
 68. Carcas, A.J., J.L. Garcia-Satue, P. Zapater, et al., *Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia*. Clin Pharmacol Ther, 1999. **65**(3): p. 245-50.
 69. Slekovec, C., J. Robert, D. Trystram, et al., *Pseudomonas aeruginosa in French hospitals between 2001 and 2011: back to susceptibility*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014. **33**(10): p. 1713-7.
 70. Torres, A., J. Serra-Batlles, A. Ferrer, et al., *Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors*. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(2): p. 312-8.
 71. Cilloniz, C., E. Polverino, S. Ewig, et al., *Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia*. Chest, 2013. **144**(3): p. 999-1007.
 72. Cilloniz, C., A. Gabarrus, M. Ferrer, et al., *Community-Acquired Pneumonia Due to Multidrug- and Non-Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa*. Chest, 2016. **150**(2): p. 415-25.
 73. 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.
 74. 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.
 75. Sarkar, S., A.K. Patra and M. Mondal, *Ecthyma gangrenosum in the periorbital region in a previously healthy immunocompetent woman without bacteremia*. Indian Dermatol Online J, 2016. **7**(1): p. 36-9.
 76. Stevens, D.L., A.L. Bisno, H.F. Chambers, et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America*. Clin Infect Dis, 2014. **59**(2): p. 147-59.
 77. Khalil, B.A., C.T. Baillie, S.E. Kenny, et al., *Surgical strategies in the management of ecthyma gangrenosum in paediatric oncology patients*. Pediatr Surg Int, 2008. **24**(7): p. 793-7.
 78. Williams, F.N., D.N. Herndon, H.K. Hawkins, et al., *The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center*. Crit Care, 2009. **13**(6): p. R183.
 79. 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.
 80. 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.

81. Gang, R.K., R.L. Bang, S.C. Sanyal, et al., *Pseudomonas aeruginosa septicemia in burns*. Burns, 1999. **25**(7): p. 611-6.
82. Pena, C., C. Suarez, F. Tubau, et al., *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: factors influencing multidrug-resistant acquisition in non-critically ill patients*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**(5): p. 519-22.
83. 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.
84. Roberts, J.A., S.K. Paul, M. Akova, et al., *DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?* Clin Infect Dis, 2014. **58**(8): p. 1072-83.
85. Crandon, J.L., C.C. Bulik, J.L. Kutik, et al., *Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(3): p. 1111-6.
86. Vardakas, K.Z., G.L. Voulgaris, A. Maliaros, et al., *Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Lancet Infect Dis, 2018. **18**(1): p. 108-120.
87. Wright, H., R.A. Bonomo and D.L. Paterson, *New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn?* Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(10): p. 704-712.
88. Zhanel, G.G., P. Chung, H. Adam, et al., *Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli*. Drugs, 2014. **74**(1): p. 31-51.
89. Solomkin, J., E. Hershberger, B. Miller, et al., *Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(10): p. 1462-71.
90. Wagenlehner, F.M., O. Umeh and R.O. Darouiche, *Ceftolozane-tazobactam versus levofloxacin in urinary tract infection - Authors' reply*. Lancet, 2015. **386**(10000): p. 1242.
91. Haidar, G., N.J. Philips, R.K. Shields, et al., *Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance*. Clin Infect Dis, 2017. **65**(1): p. 110-120.
92. Aktas, Z., C. Kayacan and O. Oncul, *In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with beta-lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents, 2012. **39**(1): p. 86-9.
93. Keepers, T.R., M. Gomez, C. Celeri, et al., *Bactericidal activity, absence of serum effect, and time-kill kinetics of ceftazidime-avibactam against beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(9): p. 5297-305.
94. Castanheira, M., J.C. Mills, S.E. Costello, et al., *Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of beta-lactamase-producing strains*. Antimicrob Agents Chemother, 2015. **59**(6): p. 3509-17.
95. Sader, H.S., M. Castanheira, D.J. Farrell, et al., *Ceftazidime-avibactam activity when tested against ceftazidime-nonsusceptible Citrobacter spp., Enterobacter spp., Serratia marcescens, and Pseudomonas aeruginosa from United States*

- medical centers (2011-2014)*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015. **83**(4): p. 389-94.
96. Blizzard, T.A., H. Chen, S. Kim, et al., *Discovery of MK-7655, a beta-lactamase inhibitor for combination with Primaxin(R)*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014. **24**(3): p. 780-5.
 97. Lapuebla, A., M. Abdallah, O. Olafisoye, et al., *Activity of Imipenem with Relebactam against Gram-Negative Pathogens from New York City*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015. **59**(8): p. 5029-31.
 98. Thaden, J.T., J.M. Pogue and K.S. Kaye, *Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*. *Virulence*, 2017. **8**(4): p. 403-416.
 99. Lucasti, C., L. Vasile, D. Sandesc, et al., *Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016. **60**(10): p. 6234-43.
 100. Sims, M., V. Mariyanovski, P. McLeroth, et al., *Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections*. *J Antimicrob Chemother*, 2017. **72**(9): p. 2616-2626.
 101. Ito, A., T. Sato, M. Ota, et al., *In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. **62**(1).
 102. Bassetti, M., R. Echols, Y. Matsunaga, et al., *Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial*. *Lancet Infect Dis*, 2021. **21**(2): p. 226-240.
 103. Tabah, A., N. Buetti, Q. Staiquly, et al., *Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROACT-2 international cohort study*. *Intensive Care Med*, 2023. **49**(2): p. 178-190.
 104. Tabah, A., D. Koulenti, K. Laupland, et al., *Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROACT International Cohort Study*. *Intensive Care Med*, 2012. **38**(12): p. 1930-45.
 105. Vincent, J.L., Y. Sakr, M. Singer, et al., *Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017*. *JAMA*, 2020. **323**(15): p. 1478-1487.
 106. Prowle, J.R., J.E. Echeverri, E.V. Ligabo, et al., *Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality*. *Crit Care*, 2011. **15**(2): p. R100.
 107. De Waele, J.J., M. Akova, M. Antonelli, et al., *Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance*. *Intensive Care Med*, 2018. **44**(2): p. 189-196.
 108. Babich, T., P. Naucleer, J.K. Valik, et al., *Ceftazidime, Carbapenems, or Piperacillin-tazobactam as Single Definitive Therapy for Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: A Multisite Retrospective Study*. *Clin Infect Dis*, 2020. **70**(11): p. 2270-2280.
 109. Shi, Q., C. Huang, T. Xiao, et al., *A retrospective analysis of Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: prevalence, risk factors, and outcome in*

- carbapenem-susceptible and -non-susceptible infections*. Antimicrob Resist Infect Control, 2019. **8**: p. 68.
110. Tamma, P.D., S.L. Aitken, R.A. Bonomo, et al., *Infectious Diseases Society of America 2022 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, 2022. **75**(2): p. 187-212.
 111. Bassetti, M., A. Vena, A. Russo, et al., *Rational approach in the management of Pseudomonas aeruginosa infections*. Curr Opin Infect Dis, 2018. **31**(6): p. 578-586.
 112. Park, S.Y., H.J. Park, S.M. Moon, et al., *Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. BMC Infect Dis, 2012. **12**: p. 308.
 113. Ripa, M., O. Rodriguez-Nunez, C. Cardozo, et al., *Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(12): p. 3443-3452.
 114. Hu, Y., L. Li, W. Li, et al., *Combination antibiotic therapy versus monotherapy for Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **42**(6): p. 492-6.
 115. Maraolo, A.E., M. Mazzitelli, E.M. Treccarichi, 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.
 116. Daikos, G.L., C.A. da Cunha, G.M. Rossolini, et al., *Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(9).
 117. Bavaro, D.F., F. Romanelli, S. Stolfa, et al., *Recurrent neurosurgical site infection by extensively drug-resistant P. aeruginosa treated with cefiderocol: a case report and literature review*. Infect Dis (Lond), 2021. **53**(3): p. 206-211.
 118. Charlson, M.E., P. Pompei, K.L. Ales, et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
 119. Singer, M., C.S. Deutschman, C.W. Seymour, et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.
 120. Garner, J.S., W.R. Jarvis, T.G. Emori, et al., *CDC definitions for nosocomial infections, 1988*. Am J Infect Control, 1988. **16**(3): p. 128-40.
 121. Yang, L., H. Mei, Y. Lu, et al., *Reply*. J Pediatr, 2022. **245**: p. 252-253.
 122. Brookhart, M.A., S. Schneeweiss, K.J. Rothman, et al., *Variable selection for propensity score models*. Am J Epidemiol, 2006. **163**(12): p. 1149-56.
 123. Austin, P.C. and E.A. Stuart, *Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies*. Stat Med, 2015. **34**(28): p. 3661-79.
 124. Raman, G., E. Avendano, S. Berger, et al., *Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis*. BMC Infect Dis, 2015. **15**: p. 395.

125. Tan, S.H., C.B. Teng, T.M. Ng, et al., *Antibiotic therapy and clinical outcomes of Pseudomonas aeruginosa (PA) bacteraemia*. Ann Acad Med Singap, 2014. **43**(11): p. 526-34.
126. Paulsson, M., A. Granrot, J. Ahl, et al., *Antimicrobial combination treatment including ciprofloxacin decreased the mortality rate of Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a retrospective cohort study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017. **36**(7): p. 1187-1196.
127. Kwee, F., S.A. Walker, M. Elligsen, et al., *Outcomes in Documented Pseudomonas aeruginosa Bacteremia Treated with Intermittent IV Infusion of Ceftazidime, Meropenem, or Piperacillin-Tazobactam: A Retrospective Study*. Can J Hosp Pharm, 2015. **68**(5): p. 386-94.
128. Timsit, J.F., J.F. Soubirou, G. Voiriot, et al., *Treatment of bloodstream infections in ICUs*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 489.
129. 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.
130. Satlin, M.J., P.J. Simner, C.M. Slover, et al., *Cefiderocol Treatment for Patients with Multidrug- and Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections in the Compassionate Use Program*. Antimicrob Agents Chemother, 2023. **67**(7): p. e0019423.
131. Canton, R., Y. Doi and P.J. Simner, *Treatment of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a case for cefiderocol*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2022. **20**(8): p. 1077-1094.
132. Bergas, A., A. Albasanz-Puig, A. Fernandez-Cruz, et al., *Real-Life Use of Ceftolozane/Tazobactam for the Treatment of Bloodstream Infection Due to Pseudomonas aeruginosa in Neutropenic Hematologic Patients: a Matched Control Study (ZENITH Study)*. Microbiol Spectr, 2022. **10**(3): p. e0229221.
133. Kumar, A., N. Safdar, S. Kethireddy, et al., *A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study*. Crit Care Med, 2010. **38**(8): p. 1651-64.