



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di Malattie Infettive Rare e Tropicali

“Trattamento delle batteriemie da *Stenotrophomonas maltophilia*: dalle linee guida alla vita reale. Uno studio di coorte retrospettivo multicentrico”

Relatore

Prof. Matteo Bassetti

Correlatore

Dott. Antonio Vena

Candidato

Riccardo Castellotti

anno accademico 2023/2024

Indice

INTRODUZIONE	4
MICROBIOLOGIA.....	4
EPIDEMIOLOGIA	5
SINDROMI CLINICHE.....	5
INFEZIONE POLMONARE	5
BATTERIEMIA.....	6
ALTRE SINDROMI	6
DIAGNOSI MICROBIOLOGICA	7
CONSIDERAZIONI PRIMA DI SELEZIONARE UN REGIME ANTIBIOTICO.....	7
INDICAZIONI PER LA TERAPIA EMPIRICA.....	8
VALUTAZIONE DELLA GRVITA' DELL'INFEZIONE	8
TERAPIA.....	9
REGIMI TERAPEUTICI DI SCELTA	9
ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE	11
ANTIBIOTICI SCONSIGLIATI	12
DURATA DELLA TERAPIA	12
CONTROLLO E PREVENZIONE DELLE INFEZIONI	13
OBBIETTIVO DELLO STUDIO	13
MATERIALI E METODI	13
POPOLAZIONE	14
VARIABILI E DEFINIZIONI	14
ANALISI STATISTICA.....	14
RISULTATI	15
DISCUSSIONE	17
TABELLE	19
Tabella 1.....	19
Tabella 2	20
Tabella 3	21
Tabella supplementare 1.....	23
Tabella supplementare 2	24
Tabella supplementare 3	25
Tabella supplementare 4	25
BIBLIOGRAFIA.....	26

INTRODUZIONE

Stenotrophomonas maltophilia è un bacillo gram-negativo multiresistente, tipicamente opportunistico, in particolar modo tra i pazienti ospedalizzati [1-5].

Le infezioni da *S. maltophilia* sono associate ad elevata morbilità e mortalità tra individui gravemente immunocompromessi e debilitati.

MICROBIOLOGIA

S. maltophilia è un bacillo ubiquitario, aerobico, non fermentante, strettamente correlato alle specie di *Pseudomonas* [6].

L'organismo è stato isolato per la prima volta nel 1943 ed in un primo momento fù chiamato *Bacterium bookeri*. Successivamente è stato classificato nei generi *Pseudomonas*, *Xanthomonas* e infine *Stenotrophomonas* nel 1993 [5,7,8].

Il nome significa "un'unità che si nutre di pochi substrati", basato sulle radici greche *steno* (stretto), *trophos* (chi si nutre) e *monas* (un'unità). *Maltophilia* significa "affinità per il malto", basato sulle radici greche *maltum* (malto) e *philia* (affinità).

S. maltophilia è l'unica specie di *Stenotrophomonas* nota che riesca ad infettare gli esseri umani; i suoi parenti genetici più stretti sono patogeni delle piante [8,9]. Viene frequentemente isolato dal suolo, acqua, animali, materia vegetale ed attrezzature ospedaliere [5,10-22].

S. maltophilia ha la capacità intrinseca di aderire a materiali estranei e formare biofilm, caratteristica che gli conferisce protezione dalle difese dell'ospite così come dagli agenti antimicrobici [19,20,23-27]. I fattori che contribuiscono a questa caratteristica includono la sua carica positivamente di parete e le capacità di aderire mediante le proprie fimbrie [8,23-25,27-29].

S. maltophilia possiede meccanismi di resistenza, intrinseci o acquisiti, a diverse classi di antibiotici. La resistenza a beta-lattamici, carbapenemici ed aztreonam è conferita da due beta-lattamasi inducibili: una penicillinasi contenente zinco (L1) e una cefalosporinasi (L2) [22,30-35]. La resistenza agli aminoglicosidi avviene attraverso un meccanismo di acetil-transferasi e cambiamenti nella struttura dell'oligosaccaride del lipopolisaccaride (LPS) della membrana esterna dipendenti dalla temperatura [19,36-46]. Inoltre, molte varianti di *S. maltophilia* possiedono anche pompe di efflusso, che conferiscono ulteriore resistenza a diverse classi antibatteriche [42,47-50].

Ci sono incertezze riguardo all'approccio ottimale ai test di suscettibilità in vitro a causa delle discrepanze tra i risultati di varie metodologie [51-54]. Il Clinical and Laboratory Standards

Institute (CLSI) degli Stati Uniti ha pubblicato le concentrazioni minime inibitorie (MIC) per trimetoprim-sulfametossazolo, minociclina, levofloxacina, acido ticarcillina-clavulanico, ceftazidima, cefiderocol e cloramfenicolo [19,52,55,56] nonostante questo non ci sono criteri interpretativi della MIC per tetraciclina o tigeciclina, anche se la suscettibilità a tigeciclina è presunta utilizzando i criteri interpretativi per gli Enterobacteriaceae [57]. Il Comitato europeo per i test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) ha pubblicato solo criteri interpretativi per trimetoprim-sulfametossazolo [58].

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza segnalata per le infezioni da *S. maltophilia* varia da 7,1 a 37,7 casi per 10.000 ricoveri [5,42,51,59]. L'incidenza sembrerebbe aumentare con l'aumento della popolazione di pazienti a rischio [2,5,52,60-62]. In particolare, l'aumento dell'incidenza è probabilmente dovuto ai progressi nel trattamento delle neoplasie, all'uso crescente di dispositivi invasivi ed all'ampio utilizzo di antibiotici ad ampio spettro.

I fattori di rischio associati all'infezione da *S. maltophilia* includono ricovero in un'unità di terapia intensiva (UTI), le neoplasie, la fibrosi cistica, la neutropenia, la ventilazione meccanica, i cateteri venosi centrali, interventi chirurgici recenti, traumi, infezione da HIV e terapia precedente con antibiotici ad ampio spettro [1-3,6,21,22,51,60,61,63]. Le infezioni da *S. maltophilia* sono tipicamente acquisite in ospedale; anche nelle infezioni acquisite in comunità, la maggior parte degli individui colpiti, ha una significativa esposizione alle cure sanitarie o comorbilità predisponenti (ad esempio, traumi precedenti, una condizione immunocompromissione, device a permanenza) [64].

SINDROMI CLINICHE

La polmonite e la batteremia sono le manifestazioni più comuni dell'infezione [1,3,5,81-84].

INFEZIONE POLMONARE.

La polmonite da *S. maltophilia* solitamente viene acquisita in ospedale e si verifica più frequentemente nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. Trattamenti precedenti con penicilline ad ampio spettro o con carbapenemici sono associata ad un aumento del rischio di VAP. L'infezione polmonare è più comunemente associata ad una sottostante immunosoppressione [85-86]. Le manifestazioni cliniche e radiografiche sono generalmente simili a quelle riscontrate per altre cause infettive di polmonite nosocomiale. Tuttavia, nei pazienti con neoplasie ematologiche, è stata segnalata una sindrome da polmonite emorragica rapidamente progressiva e spesso ad esito fatale [10,87,88].

S. maltophilia è un patogeno tipico per i pazienti affetti da fibrosi cistica, negli Stati Uniti, con tassi di prevalenza complessivi simili a quelli delle micobatteriosi non tubercolari. L'infezione da *S. maltophilia* si correla con il declino della funzione polmonare nei pazienti adulti e pediatrici affetti da fibrosi cistica, anche se tale correlazione non è stata determinata in modo univoco [89-91].

BATTERIEMIA

La maggior parte dei casi di batteremia da *S. maltophilia* è associata a cateteri venosi centrali (CVC). Ad esempio, in uno studio su 207 pazienti oncologici con un CVC ed un'infezione del flusso sanguigno da *S. maltophilia*, il 73% delle infezioni è stato considerato legato al catetere, il 22% era secondario (principalmente da fonte polmonare) e il 5% era ritenuto primario e non legato al catetere [4,92,93]

Molte batteriemie correlate al catetere sono polimicrobiche.

La ricaduta, anche fino a 200 giorni dopo il trattamento dell'infezione iniziale, è stata associata alla non rimozione del CVC ed anche a neutropenia.

La batteremia può essere anche secondaria ad altri tipi di infezioni, come infezioni dei tessuti molli, infezioni del tratto urinario o mucosite grave in pazienti con neutropenia [82,92,94,95,96].

ALTRE SINDROMI

Le manifestazioni meno comuni delle infezioni da *S. maltophilia* includono: endocardite, mastoidite, peritonite, meningite, infezione dei tessuti molli, infezione delle ferite, infezione del tratto urinario ed infezione oculare. *Stenotrophomonas maltophilia* può anche causare manifestazioni cutanee, che possono riflettere un'infiltrazione metastatica o infezione localizzata.

Le manifestazioni cutanee segnalate includono cellulite, ulcere infette ed ectima gangrenoso [3,5,42,52,53,82-84,96-99].

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

S. maltophilia cresce bene su comuni terreni di coltura di laboratorio, inclusi agar sangue e MacConkey, e può essere identificato in modo affidabile in laboratorio mediante test biochimici standard (non fermenta il lattosio, è ossidasi-negativo e catalasi-positivo). Inoltre, è accuratamente identificato dai sistemi di identificazione automatizzati commercialmente disponibili [5].

Altre tecniche di identificazione includono la spettrometria di massa assistita da laser a ionizzazione/desorzione (MALDI) e l'amplificazione acida nucleica, ma questi test non sono ancora standard per molti laboratori di microbiologia.

CONSIDERAZIONI PRIMA DI SELEZIONARE UN REGIME ANTIBIOTICO

Differenziare la colonizzazione dall'infezione — *S. maltophilia* può essere facilmente isolato in colture di campioni clinici. Tuttavia, differenziare la colonizzazione dall'infezione vera e propria può essere difficile e dipende dal sito anatomico da cui è stato ottenuto il campione di coltura e dalla presentazione clinica del paziente.

- Coltura da siti sterili – La crescita dell'organismo da siti normalmente sterili (ad esempio, sangue, liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido cerebrospinale) dovrebbe essere interpretata come un'infezione vera e propria.
- Coltura da siti non sterili – La valutazione clinica del paziente è necessaria per determinare se una coltura positiva da un sito non sterile rappresenta un'infezione reale. La colonizzazione non dovrebbe essere trattata perché l'uso inappropriato di antibiotici può causare effetti avversi e favorire la selezione di organismi resistenti.

Nei casi in cui la distinzione tra infezione e colonizzazione è incerta, in genere, si propende per l'inizio del trattamento per *S. maltophilia* fino a quando non sono disponibili ulteriori informazioni cliniche. Dopo 48-72 ore, si riesamina la necessità di proseguire con la terapia.

- Isolati respiratori – La capacità di *S. maltophilia* di aderire alle superfici delle vie aeree superiori e dei bronchi principali può rendere particolarmente difficile differenziare la colonizzazione respiratoria dall'infezione.

I pazienti con evidenza clinica di polmonite (ad esempio, nuovo infiltrato polmonare, diminuzione dell'ossigenazione e febbre e/o leucocitosi) con campioni respiratori in cui cresca *S. maltophilia* (con o senza altri patogeni respiratori concomitanti) dovrebbero essere considerati come affetti da infezione vera e propria.

In assenza di consolidamento alla radiografia del torace e di altri segni clinici di infezione polmonare, un isolato positivo di *Stenotrophomonas maltophilia* nel tratto respiratorio probabilmente rappresenta una colonizzazione piuttosto che un'evidenza di malattia invasiva. In una revisione retrospettiva di 92 pazienti con sintomi respiratori acuti e successivamente trovati con colture respiratorie positive per *S. maltophilia*, non c'era un impatto misurabile della terapia antibiotica nei pazienti che non presentavano consolidamento alla radiografia del torace [100].

- Isolati non respiratori – Come nei campioni respiratori, i medici dovrebbero usare cautela nell'interpretare i dati delle colture ottenute da altri siti non sterili. Dato che *S. maltophilia* ha la propensione a colonizzare materiale estraneo, le colture dai cateteri urinari, dai drenaggi chirurgici e dalle punte dei cateteri vascolari sono particolarmente inclini a rappresentare colonizzazione.

È fondamentale valutare la presenza di prove cliniche di infezione, come febbre, leucocitosi o sintomi localizzati. In assenza di tali reperti, i risultati della coltura possono essere considerati come colonizzazione piuttosto che di infezione. La batteriuria asintomatica, come per altre infezioni, non dovrebbe essere trattata, eccetto le dovute eccezioni presenti nelle linee guida IDSA.[1]

INDICAZIONI PER LA TERAPIA EMPIRICA

Si suggerisce la copertura dello *S. maltophilia* come parte della terapia empirica in alcune situazioni: ai pazienti con infezione moderata o grave (ad esempio, nelle VAP) con culturali respiratori positivi in precedenza per *S. maltophilia*. In tali dovrebbero somministrare agenti attivi contro gli isolati precedenti. Se il batterio crescesse dalla cultura, si dovrebbe continuare il trattamento e modificare il regime una volta che i risultati di suscettibilità siano disponibili [1].

VALUTAZIONE DELLA GRAVITA' DELL'INFEZIONE

Il giudizio clinico è necessario per categorizzare la gravità della malattia di un paziente. Solitamente, suddividiamo le infezioni in una delle due categorie:

- Infezioni lievi: in generale, le infezioni lievi sono quelle che hanno un buon controllo della fonte e nessuna evidenza di sepsi grave o shock settico. Esempi includono cistite e tracheite. Alcuni casi di polmonite possono essere categorizzati come lievi se non sono presenti sintomi sistemici (ad esempio, febbre > 38°C, tachicardia, tachipnea), ipossia od altre caratteristiche preoccupanti.

- Infezioni moderate e gravi: queste includono qualsiasi infezione per la quale è presente una maggiore preoccupazione clinica o non sono soddisfatti i criteri per un'infezione lieve.

Esempi includono casi più gravi di polmonite, sepsi grave o shock settico, ascessi non drenati e infezioni del flusso sanguigno correlate a catetere per le quali il catetere non è stato rimosso [1,2].

In generale, le stime di mortalità variano dal 21 al 69 % [1,2,35,94]. Tuttavia, la mortalità effettiva non è del tutto stata chiarita.

Analisi retrospettive hanno riportato i seguenti fattori di rischio per un aumento della mortalità: ricovero in un'unità di terapia intensiva (UTI), ritardo nel trattamento appropriato, neoplasia ematologica e immunosoppressione.

TERAPIA

REGIMI TERAPEUTICI DI SCELTA

Le infezioni devono essere trattate prontamente perché un ritardo nel trattamento appropriato può contribuire a una significativa mortalità. Inoltre, è consigliata la rimozione delle potenziali fonti di infezione (ad esempio, la rimozione del catetere o il debridement chirurgico della ferita infetta), se possibile [94].

Le opzioni antibiotiche per il trattamento delle infezioni da *S. maltophilia* sono limitate, a causa delle alte percentuali di resistenza. L'antimicrobico di prima scelta è il trimetoprim-sulfametossazolo. Le linee guida lo suggeriscono in monoterapia e come componente principale della terapia combinata. Le alternative includono minociclina e levofloxacina. Altre opzioni includono tigeciclina e cefiderocol [1].

In generale, si selezionano regimi antibiotici in base alla gravità della malattia e allo stato immunitario del paziente.

Per le infezioni lievi si propende tipicamente per la monoterapia, in base ai risultati dei test di sensibilità agli antibiotici.

Le opzioni di trattamento includono le seguenti (le dosi elencate sono per pazienti con funzione renale normale) [1,35]:

- Trimetoprim-sulfametossazolo (gold standard)

Per le infezioni diverse dalla cistite, la dose tipica è di 8-12 mg/kg/giorno del componente trimetoprim per via endovenosa in 2 o 3 dosi divise, con una dose massima di 960 mg del componente trimetoprim al giorno. Una dose equivalente per via orale è di due compresse doppie ogni 12 ore per un paziente che pesa 70 kg.

Per la cistite, una compressa doppia ogni 12 ore è considerata appropriata. La dose parenterale equivalente è di 160 mg (componente trimetoprim) per via endovenosa ogni 12 ore.

- Minociclina 200 mg per via endovenosa o per via orale ogni 12 ore (alternativa). La minociclina non è raccomandata come monoterapia per le infezioni del tratto urinario o la batteremia a causa delle basse concentrazioni nel sangue e nell'urina. (Vedi 'Antibiotici alternativi' di seguito.)
- Levofloxacina 750 mg per via endovenosa o per via orale una volta al giorno (alternativa)

Se nessuno dei tre agenti sopra è un'opzione a causa di resistenza o intolleranza, le opzioni includono tigeciclina (200 mg per via endovenosa per una dose, quindi 100 mg per via endovenosa ogni 12 ore) o cefiderocol (2 g per via endovenosa ogni otto ore). La tigeciclina non è raccomandata come monoterapia per le infezioni del tratto urinario o la batteremia a causa delle basse concentrazioni nel sangue e nell'urina, e non è raccomandata come monoterapia per la polmonite acquisita in ospedale a causa di dati che suggeriscono esiti peggiori [1,101].

Infezioni da moderate a gravi e infezioni in ospiti immunocompromessi

In linea con le linee guida della Società Americana di Malattie Infettive (IDSA), si suggerisce una terapia iniziale combinata, per infezioni da moderate a gravi e infezioni in ospiti immunocompromessi, anche se i dati sugli esiti clinici, che confrontano la monoterapia con la terapia combinata, sono limitati e presentano risultati contrastanti [60,102].

In uno studio prospettico su pazienti con batteriemia da *S. maltophilia*, la somministrazione di due o più agenti tra cui: trimetoprim-sulfametossazolo, una cefalosporina di terza generazione ed una penicillina ad ampio spettro è stata associata a tassi di mortalità più bassi rispetto alla somministrazione di un solo agente. Al contrario, uno studio retrospettivo su 252 pazienti con polmonite da *S. maltophilia* non ha riscontrato differenze nei risultati tra la terapia combinata e monoterapia [60,102].

Le evidenze per la terapia combinata provengono principalmente da studi in vitro che hanno riportato sinergia in vitro tra trimetoprim-sulfametossazolo più un secondo agente (tra cui minociclina, fluorochinoloni e cefiderocol, oltre ad altri agenti) [1,103-110].

La scelta degli agenti si basa sui risultati dei test di suscettibilità su campione microbiologico e sulla clinica ed eventuali intolleranze od allergie agli antibiotici del singolo paziente preso in esame, sulla valutazione del rischio antibiotico specifico del paziente e la necessità di copertura antibatterica concomitante per altre infezioni. Si consiglia di consultare un infettivologo esperto in tali tipi di infezioni [1].

- Regimi preferiti per la terapia combinata - Per la terapia combinata, preferiamo includere trimetoprim-sulfametossazolo, se l'isolato è suscettibile e non ci sono controindicazioni.

La combinazione suggerita è trimetoprim-sulfametossazolo più minociclina.

Se la minociclina non è possibile, possono essere aggiunti levofloxacina, tigeciclina o cefiderocol a trimetoprim-sulfametossazolo come secondi agenti. Le dosi sono le stesse descritte sopra per le infezioni lievi [1].

- Regimi se il trimetoprim-sulfametossazolo non è possibile allora si preferisce una combinazione di minociclina e levofloxacina, sempre che l'isolato sia suscettibile ad entrambi gli agenti.

Se la combinazione di minociclina e levofloxacina non è un'opzione e trimetoprim-sulfametossazolo non può essere somministrato perché il paziente ha una reazione da ipersensibilità IgE mediata, allora si preferisce la desensibilizzazione rapida a trimetoprim-sulfametossazolo se l'isolato è suscettibile [1,111]. Dopo la desensibilizzazione, scegliamo uno dei regimi basati su trimetoprim-sulfametossazolo elencati sopra.

Se né la combinazione di minociclina e levofloxacina né la desensibilizzazione a trimetoprim-sulfametossazolo sono opzioni, possono essere selezionate altre combinazioni di minociclina, levofloxacina, cefiderocol e tigeciclina, a seconda del sito dell'infezione e dei fattori specifici del paziente. Una volta che è avvenuta una risposta clinica appropriata, semplifichiamo la terapia antibiotica a un solo agente attivo [1,8,111-116].

Nel raro caso in cui nessuna delle opzioni sopra menzionate possa essere utilizzata, dati limitati in vitro e in vivo indicano che la combinazione di ceftazidime-avibactam in associazione con aztreonam, tale associazione potrebbe essere efficace e potrebbe essere testata come regime di salvataggio [112-116].

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE

- Cefiderocol - I dati preclinici suggeriscono che il cefiderocol sembri avere un'attività in vitro affidabile contro *S. maltophilia*, ma i dati clinici sono limitati. In uno studio su cefiderocol per il trattamento di infezioni da bacilli gram-negativi multidrug-resistenti, solo cinque pazienti con infezione da *S. maltophilia* (polmonite) sono stati inclusi, anche se l'evoluzione clinica specifica per *S. maltophilia* non è stata riportata [104,136-138].

- Terapia combinata con ceftazidime-avibactam e aztreonam - Ceftazidime-avibactam, nuovo inibitore della beta-lattamasi con beta-lattamico, presenta un'attività in vitro limitata contro *S. maltophilia*. Tuttavia, il componente avibactam del farmaco è in grado di superare il meccanismo di resistenza all'aztreonam, rendendo l'aztreonam efficace contro molti isolati di *S. maltophilia*. La combinazione è stata segnalata come portatrice di risultati clinici positivi in alcuni case report [112-114,116,139-141].

ANTIBIOTICI SCONSIGLIATI

S. maltophilia è intrinsecamente resistente a diversi antibiotici comunemente utilizzati per trattare bacilli gram-negativi multidrug-resistenti, tra cui antibiotici beta-lattamici tradizionali (ad esempio, ampicillina-sulbactam, piperacillina-tazobactam, ceftriaxone, ceftazidime), monoterapia con aztreonam, carbapenemi, aminoglicosidi, fosfomicina e altri agenti innovativi (ad esempio, omadaciclina, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, plazomicina) [34,141].

Sebbene alcuni isolati di *S. maltophilia* siano riportati come suscettibili a ceftazidime e carbapenemi, i meccanismi di resistenza intrinseci sembrano rendere inefficaci questi agenti [121,122,129]. I dati in vitro suggeriscono che la ceftazidime non è in grado di controllare la crescita dell'organismo [109]. Gli esperti suggeriscono che ceftazidime e carbapenemi non dovrebbero essere utilizzati per trattare le infezioni da *S. maltophilia*, anche se l'isolato è riportato come suscettibile dal laboratorio di microbiologia [34,142,143].

Le polimixine (ad esempio, solfato di colistina) hanno tassi variabili di attività in vitro contro *S. maltophilia*. Negli Stati Uniti, non esistono criteri CLSI per determinare la suscettibilità alle polimixine nei laboratori di microbiologia, e l'accuratezza e la affidabilità delle CMI delle polimixine sono incerte [34,144-146]. Date queste preoccupazioni, non utilizziamo le polimixine per trattare le infezioni da *S. maltophilia*.

La resistenza all'acido ticarcillina-clavulanico è comune (fino al 55 percento) [18,41,147], e il farmaco non è disponibile nella maggior parte dei paesi, compresi gli Stati Uniti e il Canada.

DURATA DELLA TERAPIA

In generale, la durata della terapia per le infezioni da *S. maltophilia* combacia con quella per altri bacilli gram-negativi. La durata dipende principalmente dal sito dell'infezione. Per la batteremia, si propende per 14 giorni di terapia. Anche se studi hanno suggerito che durate più brevi siano altrettanto efficaci per la batteremia da bacilli gram-negativi però *S. maltophilia* non era ben rappresentato in tali studi [1]

PROGNOSI

Le infezioni da *S. maltophilia* sono state associate a elevata morbilità e mortalità in individui gravemente immunocompromessi e debilitati [1,3,60,61,149-151].

CONTROLLO E PREVENZIONE DELLE INFEZIONI

Le misure di controllo delle infezioni e di stewardship degli antibiotici sono importanti per ridurre al minimo l'incidenza delle infezioni da *S. maltophilia* e per ridurre l'insorgenza di ceppi resistenti. Queste misure includono l'uso appropriato degli antibiotici, l'evitare l'uso prolungato o non necessario di dispositivi estranei (come ad esempio i cateteri) e l'aderenza alle pratiche di igiene. Strutture di isolamento rigorose e pratiche di igiene sono state utilizzate per ridurre la diffusione clonale nell'ambito delle unità di terapia intensiva (UTI). [1]

OBBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale del nostro studio è stato quello di valutare l'impatto della terapia di combinazione, ovvero di trimetoprim-sulfametoxazolo, minociclina, tigeciclina e cefiderocol che sono considerati agenti di elezione secondo le linee guida americane IDSA [1], sulla mortalità a 30 giorni su di una corte multicentrica di pazienti con batteriemia da *S. maltophilia*.

Inoltre, è stata valutata l'aderenza alle attuali raccomandazioni dell'IDSA sull'uso della terapia di combinazione ed i regimi impiegati in tali pazienti.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio e contesto.

Si tratta di uno studio osservazionale multicentrico, il quale ha incluso pazienti adulti con batteriemia da *S. maltophilia* ricoverati in 14 ospedali in Italia, con periodo di riferimento di 2 anni. Le caratteristiche dei centri partecipanti sono presentate nella Tabella 1.

Tutti i pazienti adulti con diagnosi di batteriemia da *S. maltophilia* dal gennaio 2021 al dicembre 2022 sono stati valutati per l'inclusione nello studio in ognuna delle cliniche riportate nella tabella supplementare 1.

Il follow-up è stato di 30 giorni dopo le emocolture indice. Ai fini dello studio sono state attenzionate la morte o la dimissione, a seconda di quale si manifestasse per prima. Durante il periodo in esame, la gestione dei pazienti è stata decisa dai medici curanti e non è stata dettata dal protocollo dello studio. Le variabili dello studio sono state raccolte utilizzando le cartelle cliniche ospedaliere ed interviste telefoniche. Lo studio è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e le linee guida per la buona pratica clinica ed è stato approvato dal comitato etico del centro coordinatore (Comitato Etico interaziendale, Città della Salute e della Scienza, Torino, pratica N. 202/2023, PROT.N. 0066633) e dai comitati etici di tutti i centri partecipanti.

POPOLAZIONE

Sono stati valutati per l'inclusione tutti i pazienti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di batteriemia da *S. maltophilia* durante il periodo dello studio. La batteriemia da *S. maltophilia* è stata definita come: una o più emocolture positive per *S. maltophilia*. I pazienti sono stati considerati una sola volta, al momento del primo episodio (emocolture indice). I pazienti sono stati esclusi in caso di cure palliative e/o dati clinici non disponibili.

VARIABILI E DEFINIZIONI

Il risultato primario è stata la mortalità a 30 giorni, definita come la mortalità per qualsiasi causa che si presenti entro 30 giorni dalle emocolture indice.

La variabile di esposizione è stata la terapia di combinazione, definita come la somministrazione di due antibiotici attivi in vitro contro *S. maltophilia*. Le altre variabili sono state età, sesso, malattie sottostanti (malattia renale cronica, intervento chirurgico precedente, malattia gastrointestinale, malattia cardiologica, malattia neurologica, diabete, insufficienza cardiaca congestizia, malattie polmonari croniche ostruttive) ed il Charlson Comorbidity Index [162]. La condizione di immunosoppressione includeva neutropenia (conteggio assoluto dei neutrofili $<500/\text{mm}^3$), trapianto d'organo solido, trapianto di cellule staminali ematopoietiche o altre condizioni ematologiche (linfoma e/o leucemia), terapia con corticosteroidi a dosaggio equivalente o maggiore del prednisone 16 mg/giorno per almeno 15 giorni e somministrazione di chemioterapia.

Il reparto di appartenenza (medicina interna, chirurgia, unità di terapia intensiva ed ematologia) è stato indagato al momento della batteriemia. La gravità clinica è stata valutata all'inizio della batteriemia secondo i criteri SOFA e di shock settico [163]. Le fonti della batteriemia sono state stabilite secondo i criteri dei Centers for Disease Control and Prevention degli Stati Uniti [164]. La batteriemia è stata definita "primaria" nel caso in cui non fosse stato possibile identificare il focolaio di infezione. Per quanto riguarda la gestione, le emocolture di follow-up sono state definite come quelle emocolture positivizzatesi tra 48 ore a 7 giorni dopo le emocolture indice.

Il controllo della fonte è stato definito come la rimozione della fonte di infezione entro 7 giorni dalle emocolture indice. La terapia antibiotica attiva è stata definita come il regime antibiotico con almeno un antibiotico che in vitro si sia dimostrato attivo contro *S. maltophilia* in accordo coi criteri di suscettibilità.

La terapia è stata definita monoterapia o terapia di combinazione a seconda che venissero utilizzati uno o due antibiotici attivi in vitro.

La durata della terapia antibiotica attiva è stata definita come il numero di giorni consecutivi durante i quali il paziente ha ricevuto un regime antibiotico attivo.

ANALISI STATISTICA

Le variabili categoriche sono state riportate come numeri assoluti e percentuali. L'ipotesi di normalità delle variabili continue è stata testata mediante il test di asimmetria e curtosi per la normalità, così come le ispezioni visive. Poiché tutte le variabili continue non erano

distribuite normalmente, sono state espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR). È stata eseguita un'analisi di regressione multivariata per la mortalità a 30 giorni per tutte le cause. Le co-variabili incluse nel modello sono state scelte in base a un valore $p \leq 0,05$ nell'analisi univariata e sulla rilevanza clinica. Queste sono state età, shock settico, neutropenia e terapia di combinazione. Sono stati stimati gli odds ratio (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%). Un valore $p \leq 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo e tutti i test sono stati a due code. Le analisi sono state condotte con SPSS versione 28.0.1.0 (SPSS Software, Chicago, IL).

RISULTATI

Complessivamente, sono stati arruolati 84 pazienti con batteriemia da *S. maltophilia* in 14 centri, in tutta Italia. Di questi, 32 (50%) erano di sesso maschile, con età mediana di 65 anni (IQR 55-75) e indice di comorbilità di Charlson pari a 3 (IQR: 2-5). Il trattamento antibiotico attivo è stato somministrato a 64 pazienti, di cui 49 hanno ricevuto monoterapia e i restanti 15 pazienti hanno ricevuto terapia di combinazione (Figura 1).

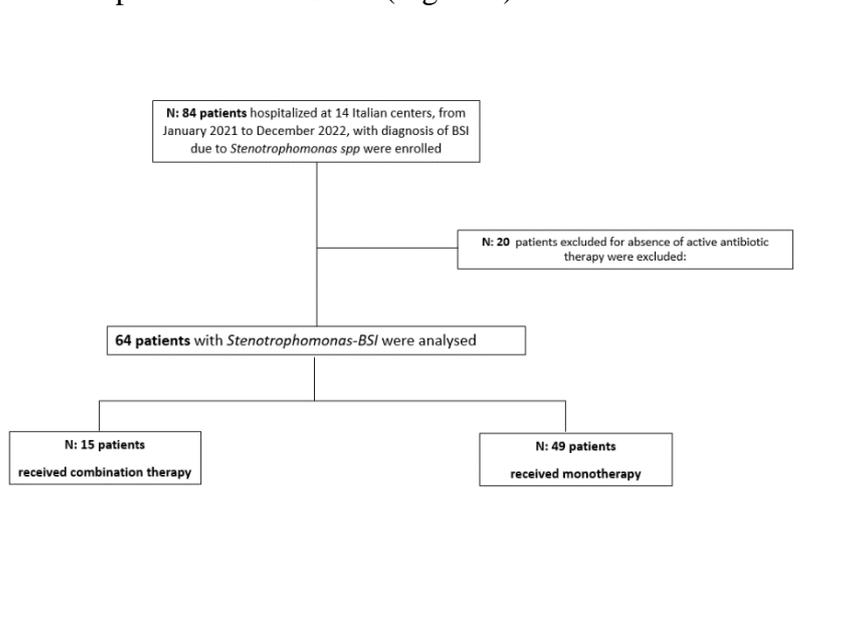


Figura 1

Le caratteristiche dell'intera popolazione di studio sono mostrate nella Tabella supplementare 2.

Le caratteristiche dei pazienti che hanno ricevuto terapia attiva e il confronto tra quelli che hanno ricevuto terapia di combinazione o monoterapia sono mostrati nella Tabella 1. Il tasso di somministrazione di terapia di combinazione e monoterapia durante il periodo di studio è riportato nella Tabella supplementare 3.

Non sono state riscontrate differenze tra i pazienti che hanno ricevuto monoterapia o terapia di combinazione per quanto riguarda le condizioni demografiche, patologie sottostanti, le caratteristiche della batteriemia e la gestione. Complessivamente, le infezioni correlate al CVC sono state la fonte più frequente di batteriemia (34, 53,1%), seguite dalle infezioni del tratto respiratorio inferiore (7, 8,3%), infezioni intra-addominali (3, 4,7%) e infezioni del sito chirurgico (1, 1,6%). Le batteriemie primarie hanno rappresentato il 29,7% (19 episodi). Complessivamente, le batteriemie polimicrobiche hanno rappresentato 20 episodi, 17 (34,7%) nei pazienti che hanno ricevuto monoterapia e 3 (20,0%) nei pazienti trattati con terapia di combinazione. La distribuzione eziologica del BSI polimicrobico è riportata nella Tabella supplementare 4.

I regimi monoterapia e terapia di combinazione sono rappresentati nella Figura 2.

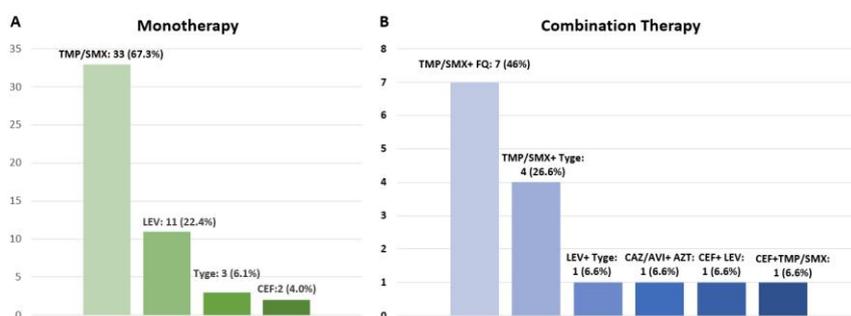


Figura 2

Trimetoprim-sulfametossazolo è stato il farmaco più frequentemente utilizzato, sia in terapia di combinazione (12, 80%) che in monoterapia (33, 67,3%). Trimetoprim-sulfametossazolo più levofloxacina è stato il regime di combinazione più frequente utilizzato (7, 46,6%). Tutti gli isolati nella nostra coorte, tranne 2 (3%), hanno mostrato sensibilità a trimetoprim-sulfametossazolo, mentre la resistenza a levofloxacina è stata riscontrata in 4 (6,1%) isolati, secondo i criteri EUCAST. La durata della terapia antibiotica è stata di 11 giorni (IQR: 6-14), senza differenze tra terapia di combinazione e monoterapia (terapia di combinazione: mediana 6 giorni, IQR: 3-18 vs monoterapia: 12 giorni, IQR: 7-14, $p = 0,368$). I pazienti che hanno ricevuto terapia di combinazione hanno mostrato più frequentemente shock settico (terapia di combinazione: 4, 33,3% vs monoterapia: 5, 8,2%, $p = 0,014$), ricovero in terapia intensiva (terapia di combinazione: 9, 60,0% vs monoterapia: 14, 28,6%, $p = 0,007$) e una durata di degenza più lunga (terapia di combinazione: mediana 91 giorni, IQR: 37-147, vs monoterapia: mediana 39 giorni, IQR: 22,5-76,5, $p = 0,0048$). Tuttavia, non sono state riscontrate differenze riguardo alla mortalità a 30 giorni né per la causa del decesso tra i gruppi (monoterapia: 12, 24,5% vs terapia di combinazione: 6, 40,0%, $p = 0,242$). Il confronto tra i pazienti deceduti e sopravvissuti entro 30 giorni dopo il riscontro della batteriemia da *S. maltophilia* è mostrato nella Tabella 2.

I pazienti deceduti avevano più frequentemente una condizione ematologica sottostante (8, 44,4% vs 7, 15,2%, $p = 0,013$), erano neutropenici (6, 33,3% vs 3, 6,5%, $p = 0,006$) ed avevano ricevuto chemioterapia (7, 38,9% vs 7, 15,2%, $p = 0,039$). Come previsto, lo shock settico è stato osservato più frequentemente nei pazienti deceduti (6, 33,3% vs 3, 6,5%, $p = 0,006$). Per quanto riguarda la gestione, il controllo della fonte è stato eseguito più frequentemente nei pazienti sopravvissuti (24, 82,8% vs 5, 55,6%, $p = 0,094$). Nell'analisi multivariata, lo shock settico (OR: 8,269, IC al 95%: 1,5-45,3, $p = 0,015$) e la neutropenia (OR: 17,8, IC al 95%: 2,5-124,859, $p = 0,004$) sono stati i fattori di rischio indipendenti per la mortalità a 30 giorni (Tabella 3).

DISCUSSIONE

Noi abbiamo presentato i risultati relativi ai fattori di rischio per lo sviluppo di batteriemia da *S. maltophilia*, la loro relativa mortalità e le scelte terapeutiche su di una coorte di 64 pazienti con batteriemia da *S. maltophilia* reclutati in 14 centri in tutta Italia in un periodo di 2 anni.

Nella nostra coorte la maggior parte dei pazienti ha ricevuto monoterapia. Trimetoprim-sulfametossazolo è stato il farmaco più frequente utilizzato sia nei regimi monoterapia che in terapia di combinazione. Levofloxacina è stato utilizzato come secondo agente in regime di monoterapia e come seconda molecola di scelta in associazione con trimetoprim-sulfametossazolo in terapia di combinazione. Non abbiamo trovato differenze per quanto riguarda i tassi di mortalità a 30 giorni tra i pazienti che hanno ricevuto monoterapia rispetto a terapia di combinazione. Abbiamo osservato un atteggiamento diverso dei clinici rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida attuali sul trattamento della batteriemia da *S. maltophilia* per quanto riguarda la scelta di terapia di combinazione rispetto alla monoterapia e l'evitare l'uso di levofloxacina in monoterapia.

Le caratteristiche della nostra coorte sono complessivamente coerenti con i dati disponibili in letteratura, mostrando nei pazienti con batteriemia da *S. maltophilia* una percentuale notevole di comorbilità, tra cui neoplasie ematologiche e tumori solidi. Al contrario, le malattie polmonari come la broncopneumopatia cronica ostruttiva e la fibrosi cistica sono relativamente sottorappresentate [154,155]. La colonizzazione da *S. maltophilia* è frequente in queste categorie di pazienti fragili. Pertanto, potrebbe essere difficile distinguere se l'isolamento di *S. maltophilia* da campioni clinici possa essere espressione di infezione oppure no [156,165]. Poiché abbiamo arruolato esclusivamente pazienti con batteriemia documentata, i nostri dati non dovrebbero essere influenzati dalla possibile natura di *S. maltophilia* come agente colonizzante e si riferiscono necessariamente a infezioni moderate o gravi.

Le raccomandazioni dell'IDSA suggeriscono l'uso di terapia di combinazione per le infezioni moderate o gravi [161]. Anche se la maggior parte dei nostri pazienti è stata trattata prima che le linee guida fossero pubblicate comunque non abbiamo osservato un aumento nella prescrizione di terapia di combinazione nei mesi successivi all'approvazione delle raccomandazioni IDSA. Il rationale per cui si preferisce terapia di combinazione si basa sulla

probabilità che almeno un agente somministrato sia attivo, poiché si sta assistendo un aumento dei tassi di resistenza negli isolati di *S. maltophilia*.

Tuttavia, abbiamo osservato tassi di resistenza inferiori rispetto a quelli riportati dalle linee guida, ma coerenti con i dati epidemiologici precedenti riscontrati nel nostro territorio [166].

Al contrario, l'atteggiamento nella nostra coorte era quello di somministrare terapia di combinazione nei pazienti che presentavano una presentazione clinica significativamente più grave al momento della diagnosi di batteriemia da *S. maltophilia*. Tuttavia, la terapia di combinazione non è stata associata a un miglioramento dell'esito. Questo potrebbe suscitare alcune preoccupazioni sull'uso della terapia di combinazione per il trattamento della batteriemia da *S. maltophilia*, in aree che presentino uno scenario epidemiologico simile al nostro.

Inoltre, nella nostra coorte la levofloxacina è stata frequentemente somministrata, sia come parte della terapia di combinazione che in monoterapia. La levofloxacina non è considerata un agente di scelta nel trattamento delle infezioni da *S. maltophilia* a causa dei risultati subottimali in regime di monoterapia negli studi in vitro, per gli eventi avversi possibili legati al suo uso e per i tassi di resistenza di *S. Maltophilia* in crescita per questa classe di farmaci [159,167,168]. Tuttavia, la levofloxacina è una scelta comune nella pratica clinica [157]. Nella nostra coorte, l'alto tasso di prescrizioni di levofloxacina potrebbe essere in parte legato alla pubblicazione delle raccomandazioni dell'IDSA ma anche a una maggiore familiarità con l'impiego dei fluorochinoloni rispetto ai derivati della tetraciclina, specialmente nell'ambito della terapia intensiva. Inoltre, i tassi di resistenza alla levofloxacina nei nostri isolati erano relativamente inferiori rispetto agli studi precedentemente pubblicati provenienti da altre coorti europee [169]. I regimi contenenti cefiderocol e la combinazione di ceftazidime/avibactam ed aztreonam sono opzioni terapeutiche relativamente nuove per le infezioni da moderate a gravi. Nel nostro studio, i regimi contenenti cefiderocol sono stati utilizzati in 4 pazienti e la combinazione di ceftazidime/avibactam più aztreonam in un solo paziente. Entrambi i regimi sono opzioni terapeutiche promettenti grazie all'attività favorevole in vitro e nei modelli animali ed all'esito positivo in alcuni casi riportati in letteratura [170-175].

Ci sono diverse limitazioni in questo studio. Anche se si tratta di uno studio multicentrico, le dimensioni del campione sono limitate ed il numero di casi potrebbero aver influenzato la potenza statistica. Tuttavia, nel nostro studio abbiamo selezionato pazienti con batteriemia da *S. maltophilia*, escludendo tipi di infezioni in cui il ruolo di *S. maltophilia* potesse essere messo in discussione. Questa selezione potrebbe rafforzare i risultati dalla nostra coorte. Il disegno retrospettivo dello studio potrebbe aver ridotto l'accuratezza e la completezza della raccolta dati. Tuttavia, si è cercato di ridurre questa limitazione tramite un controllo qualità dei dati accurato, creando query per identificare e correggere i dati mancanti e/o incongrui. Infine, potrebbe esservi un'eterogeneità nella gestione locale. Tuttavia, abbiamo osservato una tendenza univoca ad evitare la terapia di combinazione suggerita dalle linee guida, evidenziando la discrepanza tra le indicazioni delle linee guida ed il loro effettivo impiego nella pratica clinica quotidiana. Inoltre, a causa della scarsità di dati disponibili sulla gestione delle infezioni da *S. maltophilia*, sembrerebbero necessari ulteriori studi multicentrici per aggiungere ulteriori evidenze.

In conclusione, non abbiamo osservato un impatto favorevole della terapia di combinazione sulla mortalità a 30 giorni rispetto alla monoterapia.

Complessivamente, l'aderenza ai regimi terapia di combinazione raccomandati per la batteriemia da *S. maltophilia* nella nostra coorte è stata bassa, limitandosi principalmente alle presentazioni cliniche più gravi; ma comunque si evince la necessità di ulteriori dati più robusti.

TABELLE

Tabella 1. Confronto tra i pazienti con batteriemia da *Stenotrophomonas maltophilia* trattati con o senza terapia combinata

	Monoterapia N=49	Terapia di combinazione N=15	Totale N=64	p- value
Demografica				
Età(anni), mediana (IQR)	67 (55-83)	65 (45-73)	65 (55-75)	0.890
Genere (maschile)	23 (46.9)	9 (60.0)	32 (50.0)	0.376
Condizioni patologiche concomitanti				
Chirurgia pregressa	10 (20.4)	5 (33.3)	15 (23.4)	0.301
Patologie gastrointestinali	11 (22.4)	5 (33.3)	16 (25.0)	0.394
Patologie cardiache	16 (32.7)	6 (40.0)	22 (34.4)	0.600
Patologie neurologiche	10 (20.4)	2 (13.3)	12 (18.8)	0.539
Diabete	8 (16.3)	3 (20.0)	11 (17.2)	0.741
Scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione	8 (16.3)	2 (13.3)	10 (15.6)	0.780
Patologie polmonari cronico ostruttive	3 (6.1)	2 (13.3)	5 (7.8)	0.363
Trapianto d'organo solido	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (3.1)	0.427
Neoplasie ematologiche	11 (22.4)	4 (26.7)	15 (23.4)	0.736
Tumori solidi	11 (22.4)	4 (26.7)	15 (23.4)	0.736
Charlson Comorbidity Index (mediana, IQR)	3 (2-5)	2 (0-3)	3 (2-5)	0.091
Condizioni immunosoppressive				
Corticosteroidi	11 (22.4)	5 (33.3)	16 (25.0)	0.394
Neutropenia	7 (14.3)	2 (13.3)	9 (14.1)	0.926
Chemioterapia	9 (18.4)	5 (33.3)	14 (21.9)	0.220
Reparti				0.007
Medicina interna	23 (46.9)	0 (0.0)	23 (35.9)	
Chirurgia	2 (4.1)	2 (13.3)	4 (6.2)	
ICU	14 (28.6)	9 (60.0)	23 (35.9)	
Ematologia	10 (20.4)	4 (26.7)	14 (21.9)	
Caratteristiche delle				

batteriemie				
Precedente colonizzazione	7 (14.3)	8 (53.3)	15 (23.4)	0.002
Infezioni polimicrobiche	17 (34.7)	3 (20.0)	20 (34.4)	0.283
Preesentazione clinica:				0.014
- Sepsi	18 (36.7)	7 (46.7)	25 (39.1)	
- Shock settico	4 (8.2)	5 (33.3)	9 (14.1)	
Focolaio della batteriemia				0.226
Primaria	17 (34.7)	2 (13.3)	19 (29.7)	
HAP	2 (4.1)	2 (13.3)	4 (6.2)	
VAP	2 (4.1)	1 (6.7)	3 (4.7)	
Intra-ddominale	2 (4.1)	1 (6.7)	3 (4.7)	
CVC-correlate	26 (53.1)	8 (53.3)	34 (53.1)	
SSTI	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (1.6)	
Management				
Emocolture di follow-up	33 (67.3)	13 (86.7)	46 (71.9)	0.145
Source control disponibile	28 (57.1)	10 (66.7)	38 (59.4)	0.511
Source control eseguito	22 (78.6)	7 (70.0)	29 (76.3)	0.584
Tempo di latenza tra l'inizio della terapia antibiotica e le emocolture indice positive (giorni) (mediana, IQR)	2 (1-4)	0 (0-3)	2 (0-4)	0.555
Durata della terapia antibiotica	12 (7-14)	6 (3-18)	11 (6-14)	0.196
Outcome				
Durata del ricovero	39 (22.5-76.5)	91 (37-147)	64 (23-90)	0.048
Mortalità intra-ospedaliera	15 (30.6)	8 (53.3)	23 (35.9)	0.109
Mortalità a 30 giorni, tutte le cause	12 (24.5)	6 (40.0)	18 (28.1)	0.242

Tabella 2. Confronto tra i pazienti non-deceduti e deceduti con batteriemia da *Stenotrophomonas maltophilia*.

	Non-deceduti N=46	Decessi N=18	p-value
Demografica			
Età (anni), mediana (IQR)	66 (50-78)	68 (63-78)	0.903
Genere (maschile)	24 (52.2)	8 (44.4)	0.578
Condizioni patologiche concomitanti			
Patologia renale cronica	8 (17.4)	2 (11.1)	0.534
Chirurgia pregressa	10 (21.7)	5 (27.8)	0.608
Patologie gastrointestinali	11 (23.9)	5 (27.8)	0.748
Patologie cardiologiche	14 (30.4)	8 (44.4)	0.289
Patologie neurologiche	10 (21.7)	2 (11.1)	0.327
Diabete	6 (13.0)	5 (27.8)	0.160
Scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta	14 (30.4)	8 (44.4)	0.289
Patologie polmonari croniche ostruttive	4 (8.7)	1 (5.6)	0.674
Trapianto d'organo solido	1 (2.2)	1 (5.6)	0.485
Neoplasia ematologiche	7 (15.2)	8 (44.4)	0.013

Tumori solidi	12 (26.1)	3 (16.7)	0.424
Charlson Comorbidity Index (mediana, IQR)	3 (1-6)	2 (1-4)	0.958
Condizioni immunosuppressive			
Corticosteroidi	11 (23.9)	5 (27.8)	0.748
Neutropenia	3 (6.5)	6 (33.3)	0.006
Chemioterapia	7 (15.2)	7 (38.9)	0.039
Reparti			
Medicina interna	19 (41.3)	4 (22.2)	
Chirurgia	4 (8.7)	0 (0.0)	
ICU	16 (34.8)	7 (38.9)	
Ematologia	7 (15.2)	7 (38.9)	
Caratteristiche della batteriemia			
Precedenti colonizzazioni	10 (21.7)	5 (27.8)	0.608
Infezione polimicrobica	15 (32.6)	5 (27.8)	0.708
Presentazione clinica:			
- Sepsi	24 (52.2)	10 (55.6)	0.807
- Shock settico	3 (6.5)	6 (33.3)	0.006
Focolaio della batteriemia			
Primaria	14 (30.4)	5 (27.8)	
HAP	1 (2.2)	1 (5.6)	
VAP	2 (4.3)	1 (5.6)	
Intra-addominale	3 (6.5)	0 (0.0)	
CVC-correlata	25 (54.3)	9 (50.0)	
SSTI	1 (2.2)	0 (0.0)	
Management			
Source control disponibile	29 (63.0)	9 (50.0)	0.339
Source control eseguito	24 (82.8)	5 (55.6)	0.094
Terapia di combinazione	9 (19.6)	6 (33.3)	0.242
Terapia contenente TMP/SMX	31 (67.4)	14 (77.8)	0.414
Tempo di latenza tra l'inizio della terapia antibiotica e le emocolture indice positive (giorni) (mediana, IQR)	2 (0-3)	2 (0-4)	0.834
Durata della terapia antibiotica (giorni) (mediana, IQR)	12 (7-14)	6 (3-13)	0.408
Outcome			
Durata del ricovero (giorni) (mediana, IQR)	54 (20-93)	38 (31-49)	0.404
Ricoveri in ICU	1 (2.2)	0 (0.0)	0.528

Tabella 3. **Analisi multivariata della mortalità a 30 giorni**

	OR	95% IC	P
Shock settico	8.269	1.5-45.3	0.015
Terapia di combinazione	1.671	0.347-8.042	0.522
Neutropenia	17.8	2.5-124.859	0.004
Età	1.027	0.987-1.069	0.004

Tabella supplementare 1. **Caratteristiche dei centri ospedalieri inclusi nello studio**

N°	Nome della struttura ospedaliera	Numero di letti, tipo di cura
1	San Martino Policlinico Universtario, Genova	1,200-letti per acuti con insegnamento universitario in Genova
2	Molinette Ospedale, Torino	1,400-letti per assistenza generica
3	Santa Croce e Carle Ospedale, Mestre	800-letti per assistenza generica
4	Ivrea Ospedale, Ivrea	240-letti per assistenza generica
5	Niguarda Ospedale Metropolitano, Milano	1,200-letti per assistenza generica in Milano
6	Nuovo Ospedale, Legnano	550-letti per assistenza generica
7	Spedali Ospedale Civile, Brescia	1,300-letti per assistenza generica
8	Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario, Padova	600-letti per acuzie con insegnamento universitario
9	Dell 'Angelo Ospeale, Mestre	680-letti per assistenza generica
10	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico di Sant'Orsola, Bologna	1,500-letti per acuzie con insegnamento universitario
11	Agostino Gemelli Policlinico Universitario, Roma	1,500-letti per acuzie con insegnamento universitario
12	Giovanni XXIII Policlinico Universitario, Bari	1,550-letti per acuzie con insegnamento universitario
13	Gaspare Rodolico Policlinico Universitario, Catania	800 -letti per acuzie con insegnamento universitario
14	Paolo Giaccone Policlinico Universitario, Palermo	490 -letti per acuzie con insegnamento universitario

Tabella supplementare 2. Caratteristiche dei pazienti con batteriemia da *Stenotrophomonas maltophilia*.

	Casi disponibili	Total N=84 (%)
Demografica	84	
Età (anni), mediana (IQR)		65 (55-75)
Genere (maschio)		45 (53.6)
Condizioni patologiche concomitanti	84	
Chirurgia pregressa		19 (22.6)
Patologie gastrointestinali		23 (27.4)
Patologie cardiologiche		28 (33.3)
Patologie neurologiche		16 (19.0)
Diabete		15 (17.9)
Scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione		28 (33.3)
Patologie polmonari croniche ostruttive		8 (9.5)
Trapianto d'organo solido		3 (3.6)
Neoplasie ematologiche		18 (21.4)
Tumori solidi		19 (22.6)
Patologia renale cronica		14 (16.7)
Charlson Comorbidity Index (mediana, IQR)		3 (2-5)
Condizioni immunosoppressive		
Corticosteroidi		21 (25.0)
Neutropenia		12 (14.3)
Chemioterapia		18 (21.4)
Reparti	84	
Medicina interna		31 (36.9)
Chirurgia		9 (10.7)
ICU		27 (32.1)
Ematologia		17 (20.2)
Caratteristiche delle batteriemie	84	
Presentazione clinica:		
- Sepsi		43 (51.2)
- Shock settico		11 (13.1)
Infezione polimicrobica	84	25 (29.8)
Focolaio della batteriemia	84	
Primaria		29 (34.5)
HAP		5 (6.0)
VAP		6 (7.1)
Intra-addominale		5 (5.9)
CVC-correlata		38 (45.2)
SSTI		1 (1.2)

Tabella supplementare 3. Somministrazione della terapia di combinazione o della monoterapia durante il periodo dello studio.

	2021	2022
Terapia di combinazione	9/15	6/15
Monoterapia	25/49	24/49

Tabella supplementare 4. Distribuzione degli agenti microbiologici nelle infezioni polimicrobiche nei pazienti che hanno ricevuto terapia di combinazione o monoterapia.

	Monoterapia N=17	Terapia di combinazione N=3	Totale N=20
Gram positivi			
S. aureus	2 (11.7)	0	2 (10)
Enterococcus spp	7 (41.2)	1 (33.3)	8 (40)
Gram negative			
Enterobacterales	5 (29.4)	1 (33.3)	6 (30)
Pseudomonas spp	1 (5.8)	0	1 (5)
Fungi			
Candida spp	2 (17.7)	1 (33.3)	3 (15)

BIBLIOGRAFIA

1. Lewis SS, Sexton DJ, Keri KK, *Stenotrophomonas maltophilia*. In: UpToDate (Apr 2024).
2. Kwa AL, Low JG, Lim TP, et al. Independent predictors for mortality in patients with positive *Stenotrophomonas maltophilia* cultures. *Ann Acad Med Singap*. 2008;37(10):826-830.
3. Lai CH, Chi CY, Chen HP, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37(6):350-358.
4. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(1):57-80. doi:10.1128/CMR.11.1.57.
5. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. *Infection*. 2003;31(3):155-161. doi:10.1007/s15010-003-3113-6.
6. Gilligan P, Lum G, Vandamme P, et al. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandoraea*, and *Acidovorax*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington, DC, USA: ASM Press; 2003. p. 729–48.
7. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):312-323. doi:10.1016/S1473-3099(09)70083-0.
8. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol*. 2008;9(4):R74. Published 2008 Apr 17. doi:10.1186/gb-2008-9-4-r74.
9. Elsner HA, Dührsen U, Hollwitz B, et al. Fatal pulmonary hemorrhage in patients with acute leukemia and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Hematol*. 1997;74(4):155-161. doi:10.1007/s002770050275.

10. Ganadu M, Mura GL, Campus AM, et al. Relapsing pyrogenic reactions due to *Xanthomonas maltophilia* in a dialysis patient with a long-term central venous catheter. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(1):197-198.
11. Girijaratnakumari T, Raja A, Ramani R, et al. Meningitis due to *Xanthomonas maltophilia*. *J Postgrad Med*. 1993;39(3):153-155.
12. Lo WT, Wang CC, Lee CM, et al. Successful treatment of multi-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis with ciprofloxacin in a pre-term infant. *Eur J Pediatr*. 2002;161(12):680-682. doi:10.1007/s00431-002-1095-5.
13. Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: an unusual cause of biliary sepsis. *Clin Infect Dis*. 1995;21(4):1032-1034. doi:10.1093/clinids/21.4.1032.
14. Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, et al. Septic prepatellar bursitis caused by *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Clin Infect Dis*. 1996;22(2):388-389. doi:10.1093/clinids/22.2.388.
15. Smeets JG, Löwe SH, Veraart JC. Cutaneous infections with *Stenotrophomonas maltophilia* in patients using immunosuppressive medication. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(9):1298-1300. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02201.x.
16. Gilardi GL. Infrequently encountered *Pseudomonas* species causing infection in humans. *Ann Intern Med*. 1972;77(2):211-215. doi:10.7326/0003-4819-77-2-211.
17. Khardori N, Elting L, Wong E, et al. Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia (Pseudomonas maltophilia)* in patients with cancer. *Rev Infect Dis*. 1990;12(6):997-1003. doi:10.1093/clinids/12.6.997.
18. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(4):229-237. doi:10.1007/s10096-007-0279-3.

19. Gilardi GL. *Pseudomonas maltophilia* infections in man. *Am J Clin Pathol*. 1969;51(1):58-61. doi:10.1093/ajcp/51.1.58.
20. Elting LS, Khardori N, Bodey GP, et al. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11(3):134-138. doi:10.1086/646136.
21. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kapaskelis AM, Dimopoulos G. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future Microbiol*. 2009;4(9):1103-1109. doi:10.2217/fmb.09.84.
22. Bottone EJ, Reitano M, Janda JM, et al. *Pseudomonas maltophilia* exoenzyme activity as correlate in pathogenesis of ecthyma gangrenosum. *J Clin Microbiol*. 1986;24(6):995-997. doi:10.1128/jcm.24.6.995-997.1986.
23. Jucker BA, Harms H, Zehnder AJ. Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* 70401 to glass and Teflon. *J Bacteriol*. 1996;178(18):5472-5479. doi:10.1128/jb.178.18.5472-5479.1996.
24. de Oliveira-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cell Microbiol*. 2003;5(9):625-636. doi:10.1046/j.1462-5822.2003.00306.x.
25. Di Bonaventura G, Spedicato I, D'Antonio D, et al. Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, and ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):151-160. doi:10.1128/AAC.48.1.151-160.2004.
26. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):647-679. doi:10.1128/CMR.15.4.647-679.2002.
27. de Oliveira-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, et al. Characterization of flagella produced by clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(9):918-923. doi:10.3201/eid0809.010535.

28. Waters VJ, Gómez MI, Soong G, et al. Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Immun*. 2007;75(4):1698-1703. doi:10.1128/IAI.01469-06.
29. Avison MB, Higgins CS, von Heldreich CJ, et al. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 beta-lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(2):413-419. doi:10.1128/AAC.45.2.413-419.2001.
30. Crowder MW, Walsh TR, Banovic L, et al. Overexpression, purification, and characterization of the cloned metallo-beta-lactamase L1 from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(4):921-926. doi:10.1128/AAC.42.4.921.
31. Saino Y, Inoue M, Mitsuhashi S. Purification and properties of an inducible cephalosporinase from *Pseudomonas maltophilia* GN12873. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;25(3):362-365. doi:10.1128/AAC.25.3.362.
32. Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(7):1460-1464. doi:10.1128/AAC.41.7.1460.
33. Mojica MF, Rutter JD, Taracila M, et al. Population Structure, Molecular Epidemiology, and β -Lactamase Diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in the United States. *mBio*. 2019;10(4):e00405-19. Published 2019 Jul 2. doi:10.1128/mBio.00405-19.
34. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2089-2114. doi:10.1093/cid/ciab1013.
35. Spencer RC. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* and *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. *J Hosp Infect*. 1995;30 Suppl:453-464. doi:10.1016/0195-6701(95)90049-7.
36. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 1998;27 Suppl 1:S93-S99. doi:10.1086/514909.

37. Lambert T, Ploy MC, Denis F, et al. Characterization of the chromosomal *aac(6')*-Iz gene of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(10):2366-2371. doi:10.1128/AAC.43.10.2366.
38. Li XZ, Zhang L, McKay GA, et al. Role of the acetyltransferase AAC(6')-Iz modifying enzyme in aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(4):803-811. doi:10.1093/jac/dkg148.
39. Poole K. Outer membranes and efflux: the path to multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Curr Pharm Biotechnol*. 2002;3(2):77-98. doi:10.2174/1389201023378454.
40. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1602.
41. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, et al. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):889-894. doi:10.1093/jac/dkn301.
42. Wheat PF, Winstanley TG, Spencer RC. Effect of temperature on antimicrobial susceptibilities of *Pseudomonas maltophilia*. *J Clin Pathol*. 1985;38(9):1055-1058. doi:10.1136/jcp.38.9.1055.
43. Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK. Growth temperature-dependent variation of cell envelope lipids and antibiotic susceptibility in *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36(2):317-326. doi:10.1093/jac/36.2.317.
44. Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK. Temperature-dependent aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*; alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37(4):665-676. doi:10.1093/jac/37.4.665.
45. Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK. Effect of temperature on aminoglycoside binding sites in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(1):19-24. doi:10.1093/jac/39.1.19.

46. Alonso A, Martínez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(11):3079-3086. doi:10.1128/AAC.44.11.3079-3086.2000.
47. Alonso A, Martinez JL. Expression of multidrug efflux pump SmeDEF by clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(6):1879-1881. doi:10.1128/AAC.45.6.1879-1881.2001.
48. Zhang L, Li XZ, Poole K. Fluoroquinolone susceptibilities of efflux-mediated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48(4):549-552. doi:10.1093/jac/48.4.549.
49. Alonso A, Sanchez P, Martínez JL. *Stenotrophomonas maltophilia* D457R contains a cluster of genes from gram-positive bacteria involved in antibiotic and heavy metal resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(7):1778-1782. doi:10.1128/AAC.44.7.1778-1782.2000.
50. del Toro MD, Rodríguez-Bano J, Herrero M, et al. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(3):228-239. doi:10.1097/00005792-200205000-00006.
51. Al-Jasser AM. *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006 Sep 18;5:23. doi: 10.1186/1476-0711-5-23. PMID: 16978420; PMCID: PMC1578578.
52. Köseoğlu O, Sener B, Gülmez D, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* as a nosocomial pathogen. *New Microbiol*. 2004;27(3):273-279.
53. Pankuch GA, Jacobs MR, Rittenhouse SF, et al. Susceptibilities of 123 strains of *Xanthomonas maltophilia* to eight beta-lactams (including beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations) and ciprofloxacin tested by five methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(10):2317-2322. doi:10.1128/AAC.38.10.2317.
54. Giamarellos-Bourboulis EJ, Karnesis L, Galani I, et al. In vitro killing effect of moxifloxacin on clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(12):3997-3999. doi:10.1128/AAC.46.12.3997-3999.2002.

55. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Eighteenth informational supplement [Document M100-S18]. Wayne, PA 2008.
56. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2735-2737. doi:10.1128/AAC.01774-09.
57. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org> (Accessed on December 02, 2016).
58. Morrison AJ Jr, Hoffmann KK, Wenzel RP. Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a university hospital. *J Clin Microbiol*. 1986;24(1):52-55. doi:10.1128/jcm.24.1.52-55.1986.
59. Muder RR, Harris AP, Muller S, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis*. 1996;22(3):508-512. doi:10.1093/clinids/22.3.508.
60. Paez JI, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2008;70(2):101-108. doi:10.1016/j.jhin.2008.05.020.
61. Victor MA, Arpi M, Bruun B, et al. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia in immunocompromised hematological patients. *Scand J Infect Dis*. 1994;26(2):163-170. doi:10.3109/00365549409011780.
62. Carmeli Y, Samore MH. Comparison of treatment with imipenem vs. ceftazidime as a predisposing factor for nosocomial acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia*: a historical cohort study. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1131-1134. doi:10.1086/513652.
63. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, et al. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(7):719-730. doi:10.1007/s10096-009-0709-5.

64. Guyot A, Turton JF, Garner D. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* on an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2013;85(4):303-307. doi:10.1016/j.jhin.2013.09.007.
65. Alfieri N, Ramotar K, Armstrong P, et al. Two consecutive outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*) in an intensive-care unit defined by restriction fragment-length polymorphism typing. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(8):553-556. doi:10.1086/501668.
66. Weber DJ, Rutala WA, Blanchet CN, et al. Faucet aerators: A source of patient colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Am J Infect Control.* 1999;27(1):59-63. doi:10.1016/s0196-6553(99)70077-5.
67. Labarca JA, Leber AL, Kern VL, et al. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogenic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(1):195-197. doi:10.1086/313591.
68. Sakhnini E, Weissmann A, Oren I. Fulminant *Stenotrophomonas maltophilia* soft tissue infection in immunocompromised patients: an outbreak transmitted via tap water. *Am J Med Sci.* 2002;323(5):269-272. doi:10.1097/00000441-200205000-00008.
69. Diniz Rocha VF, Cavalcanti TP, Azevedo J, et al. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* Bloodstream Infections at a Hemodialysis Center. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;104(3):848-853. Published 2020 Dec 14. doi:10.4269/ajtmh.20-1035.
70. Verweij PE, Meis JF, Christmann V, et al. Nosocomial outbreak of colonization and infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in preterm infants associated with contaminated tap water. *Epidemiol Infect.* 1998;120(3):251-256. doi:10.1017/s0950268898008735.
71. Çetin BS, Çelebi S, Özkan H, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* outbreak in neonatal intensive care unit and outbreak management. *J Pediatr Inf* 2015; 9:147.
72. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):2-41. doi:10.1128/CMR.00019-11.

73. Wang, Ching-Hsun, Hsu, et al. An Outbreak of Trimethoprim/Sulfamethoxazole-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* Meningitis Associated with Neuroendoscopy. *Journal of Medical Sciences* 34(5):p 235-237, 2014. | doi: 10.4103/1011-4564.143653.
74. Guy M, Vanhems P, Dananché C, et al. Outbreak of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections related to contaminated bronchoscope suction valves, Lyon, France, 2014. *Euro Surveill.* 2016;21(28):10.2807/1560-7917.ES.2016.21.28.30286. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.28.30286.
75. Ece G, Erac B, Limoncu MH, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Pseudo-outbreak at a University Hospital Bronchoscopy Unit in Turkey. *West Indian Med J.* 2014;63(1):59-61. doi:10.7727/wimj.2013.005.
76. Waite TD, Georgiou A, Abrishami M, et al. Pseudo-outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* on an intensive care unit in England. *J Hosp Infect.* 2016;92(4):392-396. doi:10.1016/j.jhin.2015.12.014.
77. Botana-Rial M, Leiro-Fernández V, Núñez-Delgado M, et al. A Pseudo-Outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* in a Bronchoscopy Unit. *Respiration.* 2016;92(4):274-278. doi:10.1159/000449137.
78. Murray NH, Goldberg MJ. Traumatic left ventricular aneurysm: report of a case with normal coronary arteries. *Int J Cardiol.* 1989;24(3):377-379. doi:10.1016/0167-5273(89)90023-5.
79. Liu B, Tong S. An investigation of *Stenotrophomonas maltophilia*-positive culture caused by fiberoptic bronchoscope contamination. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1072. Published 2019 Dec 21. doi:10.1186/s12879-019-4670-3.
80. Gales AC, Jones RN, Forward KR, et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis.* 2001;32 Suppl 2:S104-S113. doi:10.1086/320183.
81. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2000;31(3):705-711. doi:10.1086/314043.

82. Chen YF, Chung PC, Hsiao CH. *Stenotrophomonas maltophilia* keratitis and scleritis. *Chang Gung Med J*. 2005;28(3):142-150.
83. Penland RL, Wilhelmus KR. *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(4):433-436. doi:10.1001/archopht.1996.01100130429013.
84. Ibn Saied W, Merceron S, Schwebel C, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: Risk factors and outcome. *J Infect*. 2020;80(3):279-285. doi:10.1016/j.jinf.2019.10.021.
85. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1419-1428. doi:10.1007/s10096-011-1459-8.
86. Araoka H, Fujii T, Izutsu K, et al. Rapidly progressive fatal hemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):355-363. doi:10.1111/j.1399-3062.2011.00710.x.
87. Tada K, Kurosawa S, Hiramoto N, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic SCT recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(1):74-79. doi:10.1038/bmt.2012.87.
88. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2016;149(2):390-400. doi:10.1378/chest.15-0676.
89. Stanojevic S, Ratjen F, Stephens D, et al. Factors influencing the acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2013;12(6):575-583. doi:10.1016/j.jcf.2013.05.009.
90. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):763-770. doi:10.1002/ppul.23217.

91. Boktour M, Hanna H, Ansari S, et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer*. 2006;106(9):1967-1973. doi:10.1002/cncr.21846.
92. Velázquez-Acosta C, Zarco-Márquez S, Jiménez-Andrade MC, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and pneumonia at a tertiary-care oncology center: a review of 16 years. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1953-1960. doi:10.1007/s00520-017-4032-x.
93. Lai CH, Wong WW, Chin C, et al. Central venous catheter-related *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and associated relapsing bacteraemia in haematology and oncology patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(10):986-991. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01511.x.
94. Apisarnthanarak A, Mayfield JL, Garison T, et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(4):269-274. doi:10.1086/502197.
95. Vartivarian SE, Papadakis KA, Anaissie EJ. *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* urinary tract infection. A disease that is usually severe and complicated. *Arch Intern Med*. 1996;156(4):433-435.
96. Wu AL, Yeh LK, Ma DH, et al. Clinical Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Keratitis. *Cornea*. 2016;35(6):795-800. doi:10.1097/ICO.0000000000000855.
97. Teo WY, Chan MY, Lam CM, et al. Skin manifestation of *Stenotrophomonas maltophilia* infection--a case report and review article. *Ann Acad Med Singap*. 2006;35(12):897-900.
98. Son YM, Na SY, Lee HY, et al. Ecthyma Gangrenosum: A Rare Cutaneous Manifestation Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a Leukemic Patient. *Ann Dermatol*. 2009;21(4):389-392. doi:10.5021/ad.2009.21.4.389.
99. Pathmanathan A, Waterer GW. Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2005;25(5):911-914. doi:10.1183/09031936.05.00096704.

100. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-increased-risk-death-tygacil-tigecycline-compared-other-antibiotics> (Accessed on September 21, 2022).
101. Shah MD, Coe KE, El Boghdadly Z, et al. Efficacy of combination therapy versus monotherapy in the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(7):2055-2059. doi:10.1093/jac/dkz116.
102. Araoka H, Baba M, Okada C, et al. Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole based combination therapy against *Stenotrophomonas maltophilia*: in vitro effects and clinical efficacy in cancer patients. *Int J Infect Dis.* 2017;58:18-21. doi:10.1016/j.ijid.2017.02.020.
103. Biagi M, Vialichka A, Jurkovic M, et al. Activity of Cefiderocol Alone and in Combination with Levofloxacin, Minocycline, Polymyxin B, or Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9):e00559-20. Published 2020 Aug 20. doi:10.1128/AAC.00559-20.
104. Gülmez D, Cakar A, Sener B, et al. Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing. *J Infect Chemother.* 2010;16(5):322-328. doi:10.1007/s10156-010-0068-2.
105. Liaw SJ, Teng LJ, Hsueh PR, et al. In vitro activities of antimicrobial combinations against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Formos Med Assoc.* 2002;101(7):495-501.
106. Poulos CD, Matsumura SO, Willey BM, et al. In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(10):2220-2223. doi:10.1128/AAC.39.10.2220.
107. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, et al. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;51(1):39-43. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2004.09.002.

108. Yu VL, Felegie TP, Yee RB, et al. Synergistic interaction in vitro with use of three antibiotics simultaneously against *Pseudomonas maltophilia*. *J Infect Dis*. 1980;142(4):602-607. doi:10.1093/infdis/142.4.602.
109. Wei C, Ni W, Cai X, et al. Evaluation of Trimethoprim/Sulfamethoxazole (SXT), Minocycline, Tigecycline, Moxifloxacin, and Ceftazidime Alone and in Combinations for SXT-Susceptible and SXT-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by In Vitro Time-Kill Experiments. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152132. Published 2016 Mar 21. doi:10.1371/journal.pone.0152132.
110. Yilmaz M, Celik AF, Mert A. Successfully treated nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia following desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother*. 2007;13(2):122-123. doi:10.1007/s10156-007-0505-z.
111. Biagi M, Lamm D, Meyer K, et al. Activity of Aztreonam in Combination with Avibactam, Clavulanate, Relebactam, and Vaborbactam against Multidrug-Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12):e00297-20. Published 2020 Nov 17. doi:10.1128/AAC.00297-20.
112. Lin Q, Zou H, Chen X, et al. Avibactam potentiated the activity of both ceftazidime and aztreonam against *S. maltophilia* clinical isolates in vitro. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):60. Published 2021 Feb 22. doi:10.1186/s12866-021-02108-2.
113. Cowart MC, Ferguson CL. Optimization of Aztreonam in Combination With Ceftazidime/Avibactam in a Cystic Fibrosis Patient With Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia Using Therapeutic Drug Monitoring: A Case Study. *Ther Drug Monit*. 2021;43(2):146-149. doi:10.1097/FTD.0000000000000857.
114. Diarra A, Pascal L, Carpentier B, et al. Successful use of avibactam and aztreonam combination for a multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in a patient with idiopathic medullary aplasia. *Infect Dis Now*. 2021;51(7):637-638. doi:10.1016/j.idnow.2021.01.014.
115. Mojica MF, Ouellette CP, Leber A, et al. Successful Treatment of Bloodstream Infection Due to Metallo- β -Lactamase-Producing *Stenotrophomonas maltophilia* in a Renal Transplant Patient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5130-5134. Published 2016 Aug 22. doi:10.1128/AAC.00264-16.

116. Wang YL, Scipione MR, Dubrovskaya Y, et al. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):176-182. doi:10.1128/AAC.01324-13.
117. Tekçe YT, Erbay A, Cabadak H, et al. Tigecycline as a therapeutic option in *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Chemother*. 2012;24(3):150-154. doi:10.1179/1120009X12Z.00000000022.
118. Hand E, Davis H, Kim T, et al. Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(4):1071-1075. doi:10.1093/jac/dkv456.
119. Nys C, Cherabuddi K, Venugopalan V, et al. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients with Monomicrobial *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11):e00788-19. Published 2019 Oct 22. doi:10.1128/AAC.00788-19.
120. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(5):546-554. doi:10.1016/j.cmi.2018.11.008.
121. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(4):328-334. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.01.007.
122. Chang YT, Lin CY, Chen YH, et al. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol*. 2015;6:893. Published 2015 Sep 2. doi:10.3389/fmicb.2015.00893.
123. Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in patients with hematologic malignancies: a retrospective study and in vitro activities of antimicrobial combinations. *BMC Infect Dis*. 2015;15:69. Published 2015 Feb 18. doi:10.1186/s12879-015-0801-7.
124. Cai B, Tillotson G, Benjumea D, et al. The Burden of Bloodstream Infections due to *Stenotrophomonas Maltophilia* in the United States: A Large, Retrospective Database Study.

Open Forum Infect Dis. 2020;7(5):ofaa141. Published 2020 Apr 22.
doi:10.1093/ofid/ofaa141.

125. Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y, et al. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: a study of 69 patients at 2 university hospitals. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(6):651-656. doi:10.1080/003655400459577.

126. Wang CH, Lin JC, Lin HA, et al. Comparisons between patients with trimethoprim-sulfamethoxazole-susceptible and trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* monomicrobial bacteremia: A 10-year retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49(3):378-386. doi:10.1016/j.jmii.2014.06.005.

127. Jacobson S, Junco Noa L, Wallace MR, et al. Clinical outcomes using minocycline for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3620. doi:10.1093/jac/dkw327.

128. Shortridge D, Arends SJR, Streit JM, et al. Minocycline Activity against Unusual Clinically Significant Gram-Negative Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(11):e0126421. doi:10.1128/AAC.01264-21.

129. Biagi M, Tan X, Wu T, et al. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *J Clin Microbiol.* 2020;58(2):e01603-19. Published 2020 Jan 28. doi:10.1128/JCM.01603-19.

130. Cho SY, Kang CI, Kim J, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia?. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):581-583. doi:10.1128/AAC.01682-13.

131. Sarzynski SH, Warner S, Sun J, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Levofloxacin for *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Retrospective Comparative Effectiveness Study of Electronic Health Records from 154 US Hospitals [published correction appears in *Open Forum Infect Dis.* 2023 Apr 26;10(4):ofad198]. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(2):ofab644. Published 2022 Jan 17. doi:10.1093/ofid/ofab644.

132. Ba BB, Feghali H, Arpin C, et al. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in an in vitro

pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(3):946-953. doi:10.1128/AAC.48.3.946-953.2004.

133. Garrison MW, Anderson DE, Campbell DM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an in vitro pharmacodynamic chamber model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(12):2859-2864. doi:10.1128/AAC.40.12.2859.

134. Galles AC, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility profile of contemporary clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: can moxifloxacin activity be predicted by levofloxacin MIC results?. *J Chemother.* 2008;20(1):38-42. doi:10.1179/joc.2008.20.1.38.

135. Delgado-Valverde M, Conejo MDC, Serrano L, et al. Activity of cefiderocol against high-risk clones of multidrug-resistant Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1840-1849. doi:10.1093/jac/dkaa117.

136. Bassetti M, Ariyasu M, Binkowitz B, et al. Designing A Pathogen-Focused Study To Address The High Unmet Medical Need Represented By Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens - The International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 CREDIBLE-CR Study. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3607-3623. Published 2019 Nov 21. doi:10.2147/IDR.S225553.

137. US Food and Drug Administration. Antimicrobial Drugs Advisory Committee. Cefiderocol briefing document, NDA #209445, 2019. <https://www.fda.gov/media/131705/download> (Accessed on August 10, 2020).

138. Mojica MF, Papp-Wallace KM, Taracila MA, et al. Avibactam Restores the Susceptibility of Clinical Isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* to Aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10):e00777-17. Published 2017 Sep 22. doi:10.1128/AAC.00777-17.

139. Sader HS, Duncan LR, Arends SJR, et al. Antimicrobial Activity of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(11):e01433-20. Published 2020 Oct 20. doi:10.1128/AAC.01433-20.

140. Emeraud C, Escaut L, Boucly A, et al. Aztreonam plus Clavulanate, Tazobactam, or Avibactam for Treatment of Infections Caused by Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5):e00010-19. Published 2019 Apr 25. doi:10.1128/AAC.00010-19.
141. CLSI M100-ED32: 2022 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 32nd edition. <http://em100.edaptivedocs.net/GetDoc.aspx?doc=CLSI%20M100%20ED32:2022&sbssok=CLSI%20M100%20ED32:2022%20APPENDIX%20B&format=HTML&hl=stenotrophomonas> (Accessed on August 17, 2022).
142. Khan A, Pettaway C, Dien Bard J, et al. Evaluation of the Performance of Manual Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Disk Breakpoints for *Stenotrophomonas maltophilia* [published correction appears in *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 May 18;65(6):]. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;95(5):e02631-20. doi:10.1128/AAC.02631-20.
143. Khan A, Arias CA, Abbott A, et al. Evaluation of the Vitek 2, Phoenix, and MicroScan for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Clin Microbiol.* 2021;59(9):e0065421. doi:10.1128/JCM.00654-21.
144. Satlin MJ, Lewis JS, Weinstein MP, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Position Statements on Polymyxin B and Colistin Clinical Breakpoints. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):e523-e529. doi:10.1093/cid/ciaa121.
145. Martínez-Servat S, Yero D, Huedo P, et al. Heterogeneous Colistin-Resistance Phenotypes Coexisting in *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Influence Colistin Susceptibility Testing. *Front Microbiol.* 2018;9:2871. Published 2018 Nov 22. doi:10.3389/fmicb.2018.02871.
146. Moskowitz SM, Garber E, Chen Y, et al. Colistin susceptibility testing: evaluation of reliability for cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(7):1416-1423. doi:10.1093/jac/dkq131.
147. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25(2):95-109. doi:10.1016/j.ijantimicag.2004.10.002.

148. Senol E, DesJardin J, Stark PC, et al. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34(12):1653-1656. doi:10.1086/340707.
149. Wang WS, Liu CP, Lee CM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adults: four years' experience in a medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37(6):359-365.
150. Hashimoto T, Komiya K, Fujita N, et al. Risk factors for 30-day mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):440-442. doi:10.1080/23744235.2020.1734653.
151. Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, et al. Acquisition and spread of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care patients. *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212(3):330-337. doi:10.1016/j.ijheh.2008.07.001.
152. Falagas, Matthew E, Vouloumanou EK et al. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future microbiology* vol. 4,9 (2009): 1103-9. doi:10.2217/fmb.09.84.
153. Dadashi M, Hajikhani B, Nazarinejad N, et al. Global prevalence and distribution of antibiotic resistance among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;34:253-267. doi:10.1016/j.jgar.2023.02.018.
154. Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2016;149(2):390-400. doi:10.1378/chest.15-0676.
155. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(5):312-323. doi:10.1016/S1473-3099(09)70083-0.
156. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(1):2-41. doi:10.1128/CMR.00019-11.

157. Araoka H, Baba M, Yoneyama A. Risk factors for mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in Tokyo, Japan, 1996-2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(5):605-608. doi:10.1007/s10096-010-0882-6.
158. Appaneal HJ, Lopes VV, LaPlante KL, et al. Trends in *Stenotrophomonas maltophilia* antibiotic resistance rates in the United States Veterans Affairs Health System. *J Med Microbiol*. 2022;71(10):10.1099/jmm.0.001594. doi:10.1099/jmm.0.001594.
159. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. Published online July 18, 2023. doi:10.1093/cid/ciad428.
160. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2089-2114. doi:10.1093/cid/ciab1013.
161. Mojica MF, Bonomo RA, van Duin D. Treatment approaches for severe *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(6):572-584. doi:10.1097/QCO.0000000000000975.
162. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
163. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y.
164. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting [published correction appears in *Am J Infect Control*. 2008 Nov;36(9):655]. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-332. doi:10.1016/j.ajic.2008.03.002.
165. Cai B, Tillotson G, Benjumea D, et al. The Burden of Bloodstream Infections due to *Stenotrophomonas Maltophilia* in the United States: A Large, Retrospective Database Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(5):ofaa141. Published 2020 Apr 22. doi:10.1093/ofid/ofaa141.

166. Pascale R, Corcione S, Bussini L, et al. Non-fermentative gram-negative bloodstream infection in northern Italy: a multicenter cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):806. Published 2021 Aug 12. doi:10.1186/s12879-021-06496-8.
167. Grillon A, Schramm F, Kleinberg M, et al. Comparative Activity of Ciprofloxacin, Levofloxacin and Moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* Assessed by Minimum Inhibitory Concentrations and Time-Kill Studies. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156690. Published 2016 Jun 3. doi:10.1371/journal.pone.0156690.
168. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, 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):226-240. doi:10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
169. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, et al. In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019 [published correction appears in *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 Jun 15;67(6):e0042723]. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(2):e0199021. doi:10.1128/AAC.01990-21.
170. Hsu AJ, Simner PJ, Bergman Y, et al. Successful Treatment of Persistent *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia With Cefiderocol in an Infant. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(4):ofad174. Published 2023 Mar 29. doi:10.1093/ofid/ofad174.
171. Cowart MC, Ferguson CL. Optimization of Aztreonam in Combination With Ceftazidime/Avibactam in a Cystic Fibrosis Patient With Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia Using Therapeutic Drug Monitoring: A Case Study. *Ther Drug Monit.* 2021;43(2):146-149. doi:10.1097/FTD.0000000000000857.