



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

Analisi differenziale sulla diagnostica e il trattamento delle infezioni nosocomiali in ambito postoperatorio cardiochirurgico. Studio retrospettivo effettuato presso Cardiochirurgia ospedale San Martino di Genova

Tesi di dottorato di ricerca in Scienze della Salute XXXIV ciclo - Scienze della Salute - Malattie infettive e tropicali

Curriculum: epidemiologia, fisiopatologia e gestione diagnostico-clinica delle malattie infettive

Candidato: Dott. Filippo Del Puente

Relatore: Prof.ssa Malgorzata Mikulska

Anno accademico:2021-2022

Sommario

INTRODUZIONE.....	3
EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	3
Epidemiologia.....	3
Fattori di rischio.....	4
DIAGNOSI DI HCAP e BSI.....	6
TRATTAMENTO DI HAP e BSI	9
TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI IN PAZIENTE COLONIZZATO DA BATTERI MULTIRESISTENTI	13
METODI PER LA RIDUZIONE DELL'INCIDENZA DELLE INFEZIONI	14
OBIETTIVI	16
METODI.....	17
RISULTATI.....	19
SITUAZIONE GENERALE	19
Analisi HAP.....	20
Analisi BSI	23
Analisi sulle infezioni totali.....	26
DISCUSSIONE	28
LIMITAZIONI.....	31
Bibliografia.....	40

INTRODUZIONE

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Epidemiologia

In ambito cardiocirurgico, il tasso di complicanze di carattere infettivologico si attesta al 5-21% dei casi presi in analisi. L'impatto di dette complicanze rappresenta un problema per la funzionalità della cardiocirurgia, in quanto è strettamente collegato ad un aumento in termini di mortalità post-operatoria, ad un prolungamento dei tempi di recupero del paziente e ad un aumento generale dei costi di gestione, legato a sua volta sia al prolungamento dei tempi di ospedalizzazione che alla gestione generale del paziente (1-5).

In termini epidemiologici, il tipo di infezione più comune in ambito chirurgico è la polmonite nosocomiale (da qui in poi denominata "Hospital-acquired pneumonia", o "HAP") che da sola rappresenta circa la metà delle complicanze (40-55% dei casi). La seconda tipologia di infezione, in termini di incidenza, è rappresentata dalle infezioni del sito chirurgico (che rappresentano il 20-30% delle complicanze) e dalle sepsi qui in poi denominate "BSI" o "CR-BSI" in caso di sepsi legate a catetere venoso) che in totale assommano a buona parte dei restanti casi (15-20%) (2,4).

Restando in ambito epidemiologico bisogna tuttavia far notare che i dati forniti dalla letteratura risentono di un certo grado di variabilità legata ai singoli centri cardiocirurgici, in cui è presente sia un bias "a priori" legato alle diverse tipologie di interventi prevalenti per centro (per cui il tasso di complicanze in un centro di riferimento può essere sia maggiore, per via della maggior gravità dei pazienti, sia

minore, per una maggiore attenzione alle problematiche infettivologiche), sia un bias “a posteriori” legato alle capacità diagnostiche e gestionali dei diversi centri.

Inoltre, va fatto notare che le linee guida deputate alla diagnosi e al trattamento delle infezioni nosocomiali sono oggetto di cambiamento continuo per cui l’incidenza può variare sensibilmente per via dei miglioramenti diagnostici e l’inclusione o l’esclusione di determinati casi nell’ambito dell’analisi epidemiologica, oltre che all’adeguamento del personale sanitario alle nuove linee guida sulla gestione delle infezioni ospedaliere (6,7).

Fattori di rischio

I principali fattori rischio legati alle infezioni post-operatorie (in generale, e pertanto non considerando il solo ambito cardiocirurgico) vengono comunemente divisi in preoperatori e intra/postoperatori. Tra i preoperatori, i più citati in letteratura sono: l'obesità, l'insufficienza cardiaca congestizia, il diabete mellito, l'età avanzata, il fumo, le malattie vascolari cerebrali e periferiche, l'insufficienza renale cronica, lo shock cardiogeno e la presenza di infarto miocardico in atto (questi ultimi due vengono variabilmente riportati tra i preoperatori e gli intraoperatori, in quanto predispongono nella maggior parte dei casi a un intervento chirurgico urgente); tra gli intra/postoperatori, sono riportati: l'intervento in urgenza, la presenza di emorragia postoperatoria, l'uso di dispositivi di contropulsazione intra-aortica, i tempi di perfusione prolungati, la necessità di eseguire una revisione chirurgica dopo un primo intervento (comunemente citato in letteratura come “redo chirurgico”) (1,8,9).

Analizzando le sole HAP e CRBSI, esistono piccole differenze in termini di fattori di rischio. Per quanto concerne le HAP, la loro incidenza risulta aumentata in ambito

chirurgico e intensivistico, con l'incidenza di VAP (ventilator-associated pneumonia) a risultare maggiore in ambito intensivistico.

In generale i fattori di rischio riconosciuti per HAP sono: età avanzata, patologia polmonare cronica, stato di coscienza alterato, intervento chirurgico toracico precedente, utilizzo di inibitori di pompa protonica, intubazione, necessità di ventilazione meccanica, utilizzo di oppioidi, trauma, paralisi, numero di cateteri venosi centrali, utilizzo di miorilassanti, malnutrizione, insufficienza renale cronica, anemia, elevato Charlson Comorbidity Index (CCI) (8,10–15).

Riguardo alle BSI, il discorso è leggermente più complesso, in quanto la loro epidemiologia è diffusa in modo più omogeneo e risente pertanto di fattori di rischio più “comuni” in ambito medico, e che possiamo suddividere in due categorie: i fattori di rischio “device-dipendenti” e i fattori di rischio “paziente-dipendenti”. I fattori legati al tipo di device sono: l'utilizzo di accesso arterioso, la durata dell'utilizzo del catetere venoso e l'utilizzo di catetere venoso non tunnellizzato (16–19).

I fattori di rischio dipendenti dalla tipologia del paziente sono invece: la presenza di una patologia cronica, un precedente trapianto di midollo osseo, la coesistenza di deficit immunitario (specialmente la neutropenia), la malnutrizione, la nutrizione parenterale totale, le fasi estreme della vita, la perdita dell'integrità strutturale della cute (i.e. ustioni) (17,20).

Tali fattori di rischio, come abbiamo specificato precedentemente, non sono specifici per l'ambito specialistico cardiocirurgico e vengono mutuati da altre esperienze, in ambito internistico, chirurgico generale e intensivistico.

DIAGNOSI DI HCAP e BSI

La diagnosi di HAP viene posta in qualsiasi paziente ospedalizzato da oltre 48 ore, in cui sia comparso un infiltrato polmonare e sia presente evidenza clinica di infezione (febbre, espettorato purulento, leucocitosi, riduzione della pressione di ossigeno nel sangue o della saturazione).

I principali batteri collegati ad HAP sono:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus*, ivi incluse le forme resistenti alla meticillina/oxacillina (MRSA)
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Non-Enterobacteriaceae* quali *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter* (21).

Queste specie batteriche, contrariamente alle loro controparti “comunitarie”, sono caratterizzate da uno spettro di resistenza antibiotica allargato ai principali antibatterici considerati di “prima linea”. Il loro trattamento deve pertanto essere adeguato e dovrebbe avvalersi di antibatterici a spettro esteso, per quanto l’assioma che vede l’infezione nosocomiale come sempre bisognosa di trattamento con antibatterici a spettro esteso sia oggetto di rivalutazione secondo alcuni autori (22). Diversi studi retrospettivi hanno infatti messo in dubbio la necessità di trattare tutte le infezioni nosocomiali con antibiotici a spettro allargato, arrivando persino a suggerire che

l'utilizzo di tali terapie possa essere associato a esiti peggiori, specie nel caso in cui il batterio causante l'infezione risultasse sensibile alle terapie a spettro ridotto (23).

Per ovviare a questo problema le linee guida consigliano la valutazione dei fattori di rischio specifici per ogni paziente, e l'utilizzo di terapie antibiotiche ad ampio spettro solo nel caso in cui questi fattori siano presenti (12,23).

Un altro oggetto di discussione, che tratteremo brevemente nelle prossime righe, sono le metodiche da utilizzare per ottenere una diagnosi eziologica, evitando il rischio di "over-treatment" (ossia l'utilizzo di antibiotici in assenza di infezione) e allo stesso tempo permettere l'identificazione della specie batterica. Le ultime linee guida IDSA/ATG per la gestione delle HCAP consigliano l'utilizzo di culture semiquantitative da campione effettuato in maniera non-invasiva (espettorato, aspirato tracheale), utilizzando il lavaggio bronco alveolare solo per casi selezionati (i.e. per pazienti che non hanno risposto alla prima linea terapeutica) per quanto concerne la diagnosi; e di culture quantitative per quanto concerne il follow-up (10,24).

Per quanto concerne invece le CRBSI e le BSI in generale, la diagnosi si basa su dati epidemiologici, clinici e laboratoristici. Nel 2015 il CDC ha introdotto la nozione di "laboratory-confirmed bloodstream infection" (LCBI) al fine di definire al meglio sia CRBSI che BSI.

I criteri adottati sono i seguenti:

- Una o più emocolture positive per un patogeno (batterio o fungo) non correlate ad infezione focale di un altro sito
- Duo o più emocolture positive ottenute per un organismo commensale (i.e. *Staphylococci* coagulasi-negativi) effettuate in tempi diversi o allo stesso tempo ma da prelievi da siti differenti, non correlate ad infezione focale di un altro sito e in

associazione a uno dei seguenti sintomi: febbre ($> 38^{\circ}\text{C}$), brividi o ipotensione (25,26).

Le emocolture dovrebbero essere ottenute da due prelievi eseguiti separatamente, prima dell'avvio della terapia antibiotica. Per le circostanze in cui questo non è fattibile, un set di emocolture può essere prelevato da una vena periferica e l'altro set dal catetere.

Tuttavia, i tassi di contaminazione delle emocolture più alti quando si preleva da un catetere possono aumentare il tasso di risultati positivi delle emocolture, anche quando le colture periferiche sono negative (27). Per questo stesso motivo, le emocolture non dovrebbero essere prelevate esclusivamente dal catetere, poiché la colonizzazione con contaminanti cutanei può ridurre la specificità e il valore predittivo positivo dei risultati dell'emocoltura (28–30).

Le colture della punta del catetere non sono più raccomandate per la diagnosi di CRBSI, dato il basso valore predittivo positivo; storicamente, le colture della punta del catetere erano parte dei criteri diagnostici CRBSI (31,32).

TRATTAMENTO DI HAP e BSI

Il trattamento delle HAP si basa sull'ottenimento di una copertura adeguata delle principali eziologie batteriche presenti in ospedale e dai fattori di rischio del singolo paziente.

I concetti di base sono:

- *Staphylococcus aureus* va considerato sempre come potenziale agente eziologico e la sua forma resistente (MRSA) va considerata nel caso sia presente almeno uno dei seguenti fattori di rischio quali: a) l'utilizzo (nei 90 giorni precedenti) di terapia antibiotica endovenosa, b) la presenza in ospedale di una percentuale di infezioni da MRSA che superi il 20% della totalità delle infezioni da *Staphylococcus aureus* o c) un alto rischio di morte per infezione. In tutti gli altri casi la terapia antibiotica può prendere in considerazione solamente *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA).
- La terapia antibiotica empirica deve considerare anche la presenza di Gram negativi.

Pertanto, in caso di assenza di fattori di rischio per MRSA la terapia empirica consigliata comprende uno dei seguenti principi attivi: piperacillina-tazobactam, cefepime, levofloxacina, imipenem o meropenem. In caso di presenza di fattori di rischio per MRSA, a questi si aggiunge linezolid o vancomicina (33).

Per i pazienti che sono trattati empiricamente per HAP e che hanno un fattore di rischio per MRSA, compreso l'uso precedente di antibiotici per via endovenosa entro 90 giorni, l'ospedalizzazione in un'unità con >20% MRSA, la prevalenza di MRSA sconosciuta, o

che hanno un alto rischio di mortalità sono raccomandati per la copertura empirica di MRSA

La gestione delle BSI e delle CRBSI è in parte facilitata dalla -teorica- onnipresenza del dato colturale e del relativo antibiogramma. Nell'attesa di questo dato, la scelta della terapia antibiotica dipende da diversi fattori: la gravità del quadro clinico, i fattori di rischio per infezione e il patogeno che viene ritenuto più probabile (34).

In attesa del dato colturale completo, la scelta della terapia dovrebbe essere guidata inoltre dalla colorazione Gram. Per le BSI sostenute da Gram positivi, la terapia empirica di scelta è, al momento, la vancomicina. Negli ospedali con alti tassi di MRSA con MIC a Vancomicina > 2 mcg/mL o con alti tassi di incidenza di infezioni da *Enterococcus* Vancomicino-R (VRE), l'alternativa all'utilizzo della vancomicina può essere rappresentata dalla daptomicina (35). Al momento esistono dati limitati sull'efficacia di utilizzo di altri antibiotici (principalmente ceftarolina, tedizolid e telavancina), il cui uso è tuttora oggetto di scrutinio.

Per quanto concerne le BSI sostenute da Gram negativi la terapia dipende dalla situazione epidemiologica ospedaliera e dalle condizioni del paziente. In pazienti affetti da instabilità emodinamica, ustioni gravi o neutropenia, il trattamento adeguato comprende un antibiotico con copertura anti-*Pseudomonas* (cefepime, ceftazidime, piperacillina/tazobactam, meropenem) (36).

In pazienti emodinamicamente stabili, in assenza di fattori di rischio per progressione rapida della patologia (quali ustioni o neutropenia), la terapia può essere avviata con ceftriaxone, in attesa del dato colturale.

Caso a parte sono i pazienti con note colonizzazioni da organismi multi-resistenti, i quali dovrebbero ricevere una terapia antibiotica empirica scelta in accordo con le note colonizzazioni.

I pazienti che risultano avere una BSI sostenuta da *Candida* seguono a loro volta un percorso diagnostico-terapeutico a sé stante. Solitamente viene avviata una terapia antifungina con Echinocandina in attesa dell'antibiogramma, al contempo dovrebbero essere richiesti ecocardiografia e fundus oculi visto il rischio associato di endocardite e di endoftalmite da *Candida*.

Qualora ci si trovi in presenza di una CRBSI, l'approccio terapeutico non può prescindere dalla gestione del catetere venoso centrale. Questo dispositivo va infatti rimosso nelle seguenti circostanze:

- Instabilità emodinamica
- Presenza di endocardite concomitante o di infezione metastatica
- Presenza di tromboflebite infetta o di trombosi in aumento dimensionale
- Persistenza di batteriemia dopo 72 ore di trattamento antibiotico appropriato
- Contemporanea infezione sottocutanea a livello della zona di ingresso del dispositivo
- Infezione da *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida* o da bacilli Gram negativi a spettro esteso di resistenza.

I dati presenti in letteratura hanno infatti confermato che la persistenza, anche se prolungata di pochi giorni, del catetere venoso centrale in questi casi è associata ad un aumento in termini di mortalità (37–41).

Casi a parte sono rappresentati dalle infezioni da Enterococcus, Bacillus e Micrococcus spp., per i quali i dati epidemiologici non risultano univoci (42,43). La gestione di

questi casi è demandata al singolo caso ponendo particolare attenzione alle motivazioni non microbiologiche per la rimozione del dispositivo.

Qualora la rimozione del catetere non fosse possibile o il clinico si trovasse nelle condizioni di poter proseguire la terapia antibiotica senza maggiori rischi per il paziente (i.e. in caso di infezione da *Stafilococco coagulasi negativo* o *Enterobacteriaceae* sensibili), può essere tentata una terapia in assenza di rimozione del catetere centrale. Solo in cui non si possa assolutamente procedere alla rimozione di un catetere per cui tuttavia ne esista indicazione, può essere tentata una terapia di salvataggio definita “antibiotic-lock-therapy” (ALT) che consiste nella infusione, nel solo lume del catetere di antibiotico ad alta concentrazione (solitamente 100-1000 volte più alta della MIC) per un periodo di tempo relativamente lungo e atto all’uccisione dei batteri interni al biofilm formatosi sulle pareti del catetere (44).

TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI IN PAZIENTE COLONIZZATO DA BATTERI MULTIRESISTENTI

Al momento, le conoscenze scientifiche sull'infezione da batteri resistenti si basano sulla presenza dei seguenti fattori di rischio: 1) precedente colonizzazione da batteri resistenti; 2) lunga durata dell'ospedalizzazione prima dell'infezione; 3) comorbidità specifiche come la BPCO e la lunga durata del bypass cardiopolmonare.

Tuttavia, va notato che questi fattori di rischio, con la sola eccezione della colonizzazione preesistente da batteri resistenti agli antibiotici, sono gli stessi riscontrati nella maggior parte dei pazienti la cui complicanza infettivologica è sostenuta da batteri sensibili ai trattamenti antibatterici di prima linea (45,46).

Pertanto, la domanda è se esiste un rischio (e come superarlo) di sovratrattamento delle forme patologiche sostenute da batteri sensibili per la presenza di fattori di rischio "comuni" ad entrambe le noxae patologiche (cioè l'infezione da batteri sensibili e l'infezione da batteri resistenti) e come identificare i pazienti che, pur colonizzati da patogeni a spettro esteso di resistenza, sviluppino infezioni da altre tipologie di patogeni. Al momento i dati presenti nella letteratura "epidemiologica" non ci hanno fornito delucidazioni da questo punto di vista, in quanto il vantaggio, in termini di mortalità attesa, è sempre a favore dei trattamenti ad ampio spettro. Maggiori informazioni potrebbero arrivare da analisi di tipo biologico e microbiologico sulla fitness dei singoli patogeni e sull'interazione tra patogeno e microbioma del paziente ospite. Fino ad allora l'approccio migliore sembra essere legata alla corretta gestione dei dispositivi e all'attuazione delle misure di infection control (47,48)

METODI PER LA RIDUZIONE DELL'INCIDENZA DELLE INFEZIONI

Nell'ambito della ricerca clinica diversi metodi sono stati introdotti con l'obiettivo di portare una riduzione, in termini di incidenza, delle infezioni postchirurgiche. Tali iniziative sono state successivamente riunite in "pacchetti di procedure cliniche" (o "bundle") di gestione del paziente, che non si limitano all'implementazione di un singolo comportamento ma che affrontano la problematica della prevenzione delle infezioni nel modo più completo possibile. In alcuni casi, questi pacchetti sono stati così efficaci che l'incidenza di alcune infezioni è stata ridotta in modo estremamente vantaggioso nel breve termine, spesso all'interno dello studio della procedura. Più scarsi sono i risultati sull'efficacia nel lungo termine (49).

Riguardo alla situazione specialistica cardiocirurgica, è stato recentemente pubblicato un protocollo per la gestione perioperatoria. Nonostante questo protocollo sia molto avanzato valutando diversi aspetti fisiologici dell'anestesia e della chirurgia, l'interesse verso le problematiche di carattere più eminentemente infettivologico è risultato carente, in altri casi invece è stato scelto un solo ambito preventivo su cui i ricercatori si sono focalizzati, spesso legato alla prevenzione dell'infezione del sito chirurgico (50,51).

Per quanto concerne l'approccio generale riguardo a HAP e BSI le raccomandazioni sono differenti. Riguardo alle HAP, come già evidenziato precedentemente, le raccomandazioni non sono specifiche per il setting cardiocirurgico e contemplano alcuni aspetti solitamente inattuabili in ambito intensivistico quali la raccomandazione ad alimentare il paziente solo quando vigile e in grado di mantenere la posizione seduta, mentre altre sono contrariamente di più facile attuazione quali il mantenimento di una corretta igiene orale ed evitare l'utilizzo eccessivo di farmaci che riducano il pH

gastrico, al fine di ridurre l'overgrowth batterico e la colonizzazione delle vie aeree da parte di Enterobacteriaceae.

Nel 2014 inoltre la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) e la Infectious Disease Society of America (IDSA) hanno rilasciato delle raccomandazioni pratiche per ridurre il rischio di VAP e che sono di seguito riassunte:

- evitare quando possibile l'intubazione
- ridurre il trasporto dei pazienti sottoposti a ventilazione
- minimizzare il ricorso alla sedazione
- elevare la testa del paziente a 30-45°
- ridurre al minimo i tentativi di aspirazione
- mantenere il tono muscolare del paziente attraverso interventi fisioterapici

Tali interventi sono stati inseriti in bundle utilizzati al di fuori dell'ambito cardiocirurgico ma si reputa che tali azioni possano essere mutate con beneficio in ogni ambito specialistico (52–56).

Per quanto concerne le BSI, le raccomandazioni riguardano, oltre alla igiene delle mani, l'utilizzo di tecniche asettiche nella gestione dei dispositivi, la scelta del sito di inserzione più appropriato, la gestione del catetere e la sua rimozione una volta che il catetere venoso sia ritenuto non più necessario (57).

Va segnalato che in alcuni centri siano utilizzati dispositivi medicati con antibiotico, eparina o argento che vengono utilizzati in diversi centri, specialmente negli Stati Uniti e quando, nonostante adeguate tecniche di asepsi, l'incidenza di CRBSI risulta superiore rispetto al dato nazionale (58). I dati a supporto di tali pratiche sono tuttavia scarsi e la raccomandazione riguardo al loro utilizzo è sotto scrutinio.

OBIETTIVI

Il nostro studio parte dalla decisione di rispondere alla domanda se sia possibile differenziare, sulla base di una valutazione retrospettiva, i pazienti che andranno incontro a infezione da batteri resistenti da quelli che andranno incontro a infezione da batteri sensibili, e chi tra questi, dopo un primo episodio di infezione da batteri sensibili, svilupperà successivamente una forma di infezione da batteri resistenti e qual è l'impatto dell'uso degli antibiotici in questi casi. Oltre a questo, è nostra intenzione valutare il decorso di queste infezioni in termini biochimici e clinici.

Le variabili di outcome considerate sono: infezione da germi multi-sensibili (che potrebbero avvalersi di una terapia “domiciliare”) e infezione da germi resistenti (per cui sia necessaria una terapia da infezione nosocomiale).

Le variabili in studio sono prese in considerazione nella sezione successiva, “Metodi”.

METODI

Al fine di attuare un'analisi il più possibile completa, è stato preso in analisi un periodo di 18 mesi complessivi (agosto 2018 - febbraio 2020) nel centro di cardiocirurgia di riferimento a livello regionale, sito presso l'ospedale policlinico universitario San Martino di Genova, in Italia.

Durante questo periodo sono stati effettuati un totale di 2,136 interventi cardiocirurgici. Il paziente veniva normalmente gestito in ambito intensivo in seguito all'intervento e successivamente inviato presso la degenza ospedaliera a media intensità corrispondente alla cardiocirurgia. Questo fatto ha reso possibile una valutazione sia nel breve che nel medio periodo del paziente e delle sue complicanze infettivologiche.

Per ogni paziente sono stati raccolti dati anagrafici, comorbidità, il tipo di complicanza infettivologica insorta durante il ricovero, il tipo di patogeno (suddiviso a seconda dell'analisi in sensibile/resistente e secondo il tipo di resistenza riscontrata), il tipo e la durata del trattamento antibiotico precedente all'isolamento, il rapporto tra la durata del trattamento antibiotico precedente e la durata della degenza precedente all'isolamento del patogeno, i principali dati laboratoristici e l'outcome calcolato in termini di mortalità generale tramite metodica di Kaplan-Meier.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante test parametrici (ove fosse dimostrata una distribuzione variabile dei dati) e non parametrici (ove non fosse dimostrabile una distribuzione normale dei dati). Le variabili categoriche sono state valutate mediante il test Chi quadro e Fisher e le variabili continue mediante di Student e test di Mann-Whitney. Una volta ottenuti i risultati dell'analisi univariata è stata effettuata un'ulteriore analisi multivariata. I software utilizzati sono stati SPSS (Versione 20.0) e RStudio.

E' stata inoltre utilizzata una tecnica di machine learning tra le più elementari, definita Decision Tree, peraltro utilizzabile anche in pacchetti informatici quali SPSS. Tale tecnica è utile, nell'ambito delle analisi di grandi quantità di dati, in quanto permette di creare un modello predittivo di uno o più eventi partendo da un dataset di variabili nel modo più "economico" possibile. Tale metodo permette pertanto di partire da un dataset di dimensioni anche ragguardevoli e classificare non solo le variabili più evidentemente legate ad un determinato outcome ma anche di differenziare le variabili che hanno un peso maggiore da quelle che hanno un peso minore. Si tratta, in termini alquanto profani, di un sistema di classificazione che permette di suddividere i pazienti in base a poche caratteristiche significative e predirne l'outcome (59–61). Come molti altri sistemi di machine learning anche i decision tree non sono scevri dalla problematica legata alla "black box", un termine tecnico che definisce l'impossibilità da parte dell'utente di essere a conoscenza degli algoritmi su cui tali sistemi si basano, anche se sempre più autori e specialisti del settore stanno pubblicando articoli che cerchino di rendere il funzionamento di tali sistemi più trasparente (62,63)

RISULTATI

SITUAZIONE GENERALE

I dati demografici e le caratteristiche della popolazione presa in esame sono riassunti in tabella 1. L'utilizzo generale della terapia antibiotica è risultato indirizzato in maniera preponderante verso le penicilline protette da inibitori delle beta lattamasi, il cui rapporto tra utilizzo e giornate di degenza precedente alla diagnosi ha rappresentato il 36% dell'utilizzo complessivo di antibiotici, seguito dall'uso di Vancomicina e Linezolid, entrambi all'11%, seguiti da Carbapenemici (10,6%), Echinocandine (9,4%), Cefalosporine (7,5%). Per comodità del lettore tutti i dati riferiti alla popolazione affetta da infezione da Gram negativi (BSI e HAP) sono stati riportati nella tabella 2 e suddivisi sulla base della sensibilità e della resistenza dell'isolamento.

Sono stati presi in considerazione un totale di 655 di isolati microbiologici, di questi 206 sono risultati clinicamente significativi per BSI e infezioni polmonari.

Per chiarezza, dei 449 risultati colturali non presi in considerazione, 11 sono risultati colturali ottenuti da biopsia, 39 da tamponi nasali pre-operatori, 7 da raccolte di materiale infetto di origine non determinata, 31 da tamponi di ferita chirurgica, 71 sono risultate colonizzazioni, 104 sono stati isolati ripetuti da infezioni già prese in analisi, altre 186 sono stati ascritti a infezioni non analizzate, principalmente urinocolture, di cui non è stato analizzato il significato patologico.

Analisi HAP

Dei 206 isolati microbiologici, 132 sono risultati significativi per polmonite nosocomiale. L'incidenza di polmoniti nosocomiali in pazienti dopo intervento cardiocirurgico è risultata pertanto del 6,18%.

Gli isolamenti causanti HAP sono risultati distribuiti come segue:

- 46 da Enterobacteriaceae ESBL negative (34,8%),
- 31 da Enterobacteriaceae ESBL positive, tra cui 4 produttrici di carbapenemasi (23,5%),
- 25 da Pseudomonas aeruginosa (tra questi 8 con sensibilità conservata ai soli carbapenemici) (18,9%),
- 7 da Acinetobacter baumannii (5,3%),
- 5 da Stenotrophomonas maltophilia (3,7%),
- 9 da Staphylococcus aureus OXA-S (6,8%),
- 7 da Staphylococcus aureus OXA-R (5,3%),
- 2 da Staphylococcus coagulasi negativo OXA-S (1,5%).

Riguardo alle polmoniti, i dati ottenuti risultano decisamente propendere per eziologie causate da batteri Gram negativi (86% del totale), di cui il 58% sono state provocate da Enterobacteriaceae (figura 1). È stata pertanto effettuata un'analisi statistica atta a differenziare dapprima i casi di infezione sostenuta da Enterobacteriaceae ESBL negative dai casi di Enterobacteriaceae ESBL produttrici e, successivamente, una seconda analisi atta a differenziare i casi di Enterobacteriaceae ESBL negative da un gruppo di casi che comprendeva tutti gli altri casi sostenuti da batteri Gram negativi (secondo il ragionamento, più pratico, secondo cui anch'essi sarebbero stati non responsivi alla terapia antibiotica di primo livello).

Per quanto concerne la prima analisi (Enterobacteriaceae ESBL negative vs Enterobacteriaceae ESBL produttrici, ivi comprese le Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi) sono state riscontrate le seguenti differenze all'analisi univariata:

- Charlson score ($p < 0.001$)
- Intervallo di tempo tra inizio ricovero e intervento ($p = 0.032$)
- Intervallo di tempo tra inizio ricovero e infezione ($p = 0.044$)
- Utilizzo di carbapenemici in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.030$)
- Utilizzo di cefalosporine in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.007$)
- Utilizzo cumulativo di antibiotico in rapporto alle giornate di degenza ($p < 0.001$)
- Insufficienza renale ($p = 0.040$)

L'analisi multivariata ha riscontrato una differenza significativa tra i due gruppi in termini di:

- Charlson score ($p < 0.001$; IC 0,063-0,179)
- Utilizzo cumulativo di antibiotici in rapporto alle giornate di degenza ($p < 0.001$, IC 0,094-0,330)

La seconda analisi sulle polmoniti nosocomiali, effettuata in ragione di motivazioni maggiormente pratiche, differenziando i ceppi non produttori di ESBL da tutti gli altri ha riscontrato:

- Intervallo di tempo tra inizio ricovero e intervento ($p = 0.023$)
- Intervallo di tempo tra intervento e infezione ($p = 0.022$)
- Intervallo di tempo tra inizio ricovero e infezione ($p = 0.010$)
- Durata supporto amine ($p = 0.018$)
- Utilizzo di carbapenemici in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.020$)
- Utilizzo di cefalosporine in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.002$)

- Utilizzo di aminoglicosidi in rapporto alle giornate di degenza ($p=0.021$)
- Rapporto giorni antibiotico/durata di degenza ($p<0,001$)
- Charlson score ($p=0.033$)
- IRC (0,002, IC 0,13-0,63)
- Presenza di drenaggio ($p=0.011$)
- Urgenza ($p=0.045$)

L'analisi multivariata ha riscontrato una differenza significativa nei due gruppi in termini di:

- Charlson score ($p<0.001$; IC 0,085-0,189)
- Utilizzo di carbapenemici in rapporto alle giornate di degenza ($p=0.020$; IC 0,121-1,40)

Per concludere l'analisi sulle polmoniti nosocomiali è stata effettuata anche l'analisi per valutare la differenza in termini di batteri Gram positivi, suddividendoli secondo il loro test di resistenza, tra Gram positivi sensibili e resistenti a oxacillina.

Tale analisi ha rilevato una differenza significativa in termini di periodo intercorrente tra avvio del ricovero e intervento cardiocirurgico ($p=0.047$). Tuttavia la scarsità di dati rende la possibilità di trarre delle conclusioni decisamente a rischio di errore.

Analisi BSI

I restati 74 casi sono isolamenti legati a BSI. L'incidenza è pertanto risultata del 3,46% e distribuita come segue:

- 18 da Enterobacteriaceae ESBL negative (24,32%),
- 12 da Enterobacteriaceae ESBL positive (16,22%),
- 6 da Pseudomonas aeruginosa (tra questi 1 risultato resistente a terapia di prima linea) (8,11%),
- 5 da Staphylococcus aureus OXA-S (6,76%),
- 3 da Staphylococcus aureus OXA-R (4,05%),
- 7 da Staphylococcus coagulasi negativo OXA-S (9,46%),
- 6 da Staphylococcus coagulasi negativo OXA-R (8,11%),
- 4 da Candida spp. con sensibilità conservata agli azoli (5,26%),
- 13 da Candida spp. resistente agli azoli (17,57%).

Per quanto concerne le sepsi gli agenti eziologici più frequenti sono stati nuovamente i batteri Gram negativi (48%), in prevalenza Enterobacteriaceae (40% del totale dei batteri riscontrati). L'incidenza di batteri Gram positivi è risulta inferiore, raggiungendo il 28%, mentre le infezioni fungine hanno raggiunto il restante 23%.

L'analisi effettuata ha pertanto preso in considerazione, in maniera analoga a quanto effettuato per le polmoniti, dapprima il confronto tra sepsi causate da Enterobacteriaceae ESBL negative e positive, in seguito confrontando i ceppi di Enterobacteriaceae ESBL negativi e la restante parte dei Gram negativi.

La prima analisi ha riscontrato una differenza significativa in termini di:

- Charlson score (p=0.020)
- Intervallo di tempo tra inizio ricovero e infezione (p=0.015)
- Utilizzo di cefalosporine in rapporto alle giornate di degenza (p=0.030)
- Utilizzo di aminoglicosidi in rapporto alle giornate di degenza (p=0.018)
- Utilizzo cumulativo di antibiotico in rapporto alle giornate di degenza (p=0.039)
- Insufficienza renale (p=0.040)

L'analisi multivariata ha dimostrato la presenza di una differenza significativa tra i due gruppi in termini di utilizzo di cefalosporine in rapporto alle giornate di degenza (p=0.018, IC 0,25-2,42) e, in misura minore, in termini di Charlson score (p=0.010, IC 0,04-0,2)

La seconda analisi (Enterobacteriaceae ESBL negative e i restanti ceppi Gram negativi) ha rilevato la presenza delle seguenti differenze tra i due gruppi in analisi:

- Charlson score (p=0.016)
- Intervallo di tempo tra ricovero e infezione (p=0.008)
- Utilizzo di carbapenemici in rapporto alle giornate di degenza (p=0.034)
- Utilizzo di cefalosporine in rapporto alle giornate di degenza (p=0.005)
- Utilizzo di ceftazidime/avibactam in rapporto alle giornate di degenza (p=0.019)
- Utilizzo di aminoglicosidi in rapporto alle giornate di degenza (p=0.031)
- Utilizzo cumulativo di antibiotici in rapporto alle giornate di degenza (p=0.004)

L'analisi multivariata ha riscontrato le seguenti differenze tra i due gruppi: utilizzo cumulativo di antibiotici in rapporto alle giornate di degenza (p=0.004, IC 0,1-0,5), Charlson score (p=0.007, IC 0,055-0,2) e intervallo di tempo tra ricovero e infezione (p=0.014, IC 0,001-0,009).

Le ultime due analisi sulle sepsi sono state effettuate riguardo alle differenze tra i due gruppi di Gram positivi (che ha riscontrato una differenza significativa solo in termini di durata di intubazione, $p=0.036$) e tra i ceppi di Candida sensibili e resistenti agli azoli (che ha riscontrato una differenza significativa solo in termini di durata di utilizzo di amine, $p=0.007$, e in termini di utilizzo di carbapenemici in rapporto alle giornate di degenza, $p=0.048$).

Analisi sulle infezioni totali

Da un punto di vista più pratico è stata effettuata un'ultima valutazione che ha messo a confronto i casi in cui la terapia antibiotica a spettro "limitato" sarebbe stata sufficiente e quelli in cui la terapia antibiotica avrebbe dovuto avere un profilo di maggiore estensione, confrontando i ceppi Gram negativi non produttori di ESBL e i ceppi Gram positivi oxacillino-sensibili al resto dei soggetti, suddividendoli in termini di sepsi e di polmoniti nosocomiali.

Per quanto concerne le polmoniti sono state rilevate le seguenti differenze significative:

- Charlson score ($p < 0.001$)
- Intervallo di tempo tra inizio ricovero e infezione ($p = 0.040$)
- Utilizzo di penicilline protette da inibitori della beta lattamasi in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.043$)
- Utilizzo di carbapenemici in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.05$)
- Utilizzo di cefalosporine in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.013$)
- Utilizzo cumulativo di antibiotici in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.001$)
- Utilizzo di dialisi in corso di ricovero ($p = 0.032$)
- Insufficienza renale cronica ($p = 0.003$)

L'analisi multivariata riguardo alle polmoniti ha rilevato una differenza significativa tra i due gruppi in termini di insufficienza renale cronica ($p = 0.006$, IC 0,72-0,413) e in termini di utilizzo cumulativo di antibiotici in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.013$, IC 0,29-0,473)

Riguardo alle sepsi, le differenze tra i due gruppi sono risultate significative per:

- Chalson score ($p = 0.012$)
- Utilizzo cumulativo di antibiotici in rapporto alle giornate di degenza ($p = 0.015$)

Tale analisi è stata ripetuta utilizzando un sistema elementare di classificazione di dati (Decision Tree) che viene comunemente annoverato nelle tecniche elementari di machine learning al fine di analizzare la distribuzione dei soggetti a seconda delle caratteristiche prevalenti (figure 1 e 2)

In ultima analisi è stata effettuata l'analisi per mortalità mediante analisi Kaplan-Meier. Considerando l'intero insieme dei pazienti la mortalità per Gram negativi resistenti è risultata significativamente maggiore ($p=0.002$) rispetto a quella da Gram negativi sensibili (figura 3), risultando maggiormente influenzata dalla popolazione affetta da HCAP ($p=0.006$) (figura 4), contrariamente a quanto è stato registrato per la popolazione affetta da BSI, per cui la mortalità non è risultata significativamente differente ($p=0.127$) (figura 5).

DISCUSSIONE

Questo studio, monocentrico e retrospettivo, ci ha permesso di confermare alcuni dati già presenti in letteratura e di riscontrare alcune particolarità. In prima istanza abbiamo notato un'incidenza di infezioni post-operatorie in linea con i dati presenti nella letteratura specialistica cardiocirurgica, tali dati, seppur limitati a studi osservazionali e retrospettivi come il nostro, sono risultati perfettamente in linea con l'incidenza riscontrata nel periodo in esame (64,65).

Inoltre, sempre a riprova di quanto già ampiamente noto in letteratura, questo lavoro va a confermare, anche in ambito cardiocirurgico, come le infezioni da batteri multi-resistenti abbiano un ruolo di primo piano in termini di mortalità post-operatoria, anche in un ambito specialistico dove l'infettivologo abbia possibilità di effettuare un'adeguata supervisione del sistema di trattamento antibiotico (66,67). Va tuttavia segnalato che non si sono verificate infezioni sostenute da batteri carbapenemasi produttori, nel periodo di studio. Tale evento è verosimilmente secondario all'approccio, già in uso da diversi anni, tra infettivologo, cardiocirurgo e anestesista nell'ambito dell'infection control finalizzato alla riduzione dell'incidenza di patogeni a spettro esteso di resistenza, specialmente in scenari "a rischio aumentato" quale la cardiocirurgia (68).

Per quanto concerne l'andamento delle infezioni abbiamo potuto notare come una percentuale significativa di infezioni, che oscilla tra il 25-35%, sia sostenuta da batteri sensibili a un trattamento di prima linea con farmaci a spettro maggiormente ristretto rispetto alle terapie utilizzate in ambito nosocomiale, specialmente nelle persone senza precedente utilizzo "intensivo" di antibiotici e con un Charlson Comorbidity Index che, secondo il nostro decision tree potrebbe essere calcolato intorno a 6.

Queste variabili (rapporto uso di antibiotico/giornate di degenza e Charlson Comorbidity Index) sono infatti le variabili che ritornano maggiormente nella nostra analisi come associate alla diversa tipologia di infezione riscontrata, andando a risultare maggiori nei pazienti con infezioni sostenute da batteri a spettro esteso di resistenza e minori nei pazienti con infezioni sostenute da batteri a spettro di resistenza ridotto.

La problematica, infatti, risulta associata alla singola tipologia di antibiotico (generalmente cefalosporine e carbapenemici) solo nell'ambito dell'analisi univariata, risultando tuttavia non significativa all'analisi multivariata.

Va inoltre segnalato come, nonostante l'uso esteso di penicilline protette da inibitori delle beta-lattamasi, questi non abbiano avuto un ruolo, nemmeno nell'analisi univariata, nella "selezione" di infezioni sostenute da batteri ESBL produttori né di batteri Gram negativi resistenti alle terapie "di prima linea".

Altro fattore interessante riguarda le giornate di utilizzo di antibiotico in rapporto alle giornate di degenza. E' infatti ormai noto come l'utilizzo estensivo di antibiotici possa andare a creare problematiche nell'ambito della flora microbica normale dell'individuo ospite (69) e come, sempre più lavori in letteratura sostengano l'utilità di trattamenti antibiotici short-term (69–72), in questo lavoro abbiamo dimostrato come, anche nella cosiddetta "real-life", l'utilizzo di antibiotici per una maggiore durata di tempo in rapporto alle giornate di degenza, possa costituire un problema nell'ambito dell'infection control dei batteri a spettro esteso di resistenza.

In ultima istanza, va segnalato come le infezioni da patogeni a spettro esteso di resistenza non si siano verificate maggiormente in pazienti sulla base della durata del ricovero precedente all'infezione ma che questo dato, risultato significativo all'univariata, perda poi la sua significatività nell'analisi multivariata. Sulla base di questo dato potremmo concludere che il concetto di infezione nosocomiale come

infezione che si sviluppa durante un ricovero prolungato possa essere secondaria al fatto che il paziente “complesso” tende ad avere durata di ricovero più lunga e ad avere maggiore necessità di terapia antibiotica e che siano queste le ragioni della comparsa di infezioni “nosocomiali” più che la semplice durata del ricovero, che si troverebbe pertanto ad essere identificabile come un fattore di accompagnamento legato alle due precedenti variabili.

LIMITAZIONI

La natura retrospettiva dello studio in particolare non ci ha permesso di studiare completamente l'impatto della terapia antibiotica empirica sulla selezione dei batteri. È infatti possibile che alcune infezioni siano state non considerate in quanto trattate empiricamente prima del riscontro del patogeno e che pertanto la reale incidenza di infezioni sia superiore a quanto stimato. Va tuttavia segnalato che l'utilizzo di antibiotici in ambito cardiocirurgico è stato, nella maggior parte dei casi, effettuato dopo valutazione infettivologica e generalmente successivo all'effettuazione dei dovuti esami microbiologici. Tale pratica clinica è peraltro dimostrabile dalla bassa incidenza di infezioni da batteri produttori di carbapenemasi in un momento storico di alta epidemia di tali patogeni a livello nazionale italiano. L'incidenza pertanto potrebbe essere stata sottostimata ma riteniamo in modo non significativo.

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione in esame

Characteristic	Number
Male	140 (68,0%)
Age (mean)	70,2±9,80
Charlson score	6,7±1,8
Time from admission to infection	28,81±27,68
Peripheral vascular disease	157 (76,2%)
Chronic renal disease	119 (57,8%)
Atrial fibrillation	56 (27,2%)
Hypertension	173 (84,0%)
Obesity	50 (24,3%)
Diabetes mellitus	84 (40,8%)
Neuropathy	27 (13,1%)
COPD	71 (34,4%)
Hypoalbuminemia	85 (41,2%)
Surgical drainage present at infection	73 (35,4%)
Drenage duration	7,14±7,7
Amine support present at infection	79 (38,4%)
Amine duration	8,6±8,1
Sedation present at infection	86 (41,7%)
Sedation duration	10,5±9,4
Intubation present at infection	71 (34,4%)
Intubation duration	8,27±8,4

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione affetta da infezione (BSI e HAP) da Gram negativi ESBL negativi e Gram negativi resistenti

Characteristic	ESBL negative	ESBL positive/other Gram negative resistant	Total
Male	46 (64,8%)	60 (75,9)	106 (70,7%)
Age (mean)	70,3±9,0	71,1±9,2	70,6±9,1
Charlson score	6±1,7	7±1,7	6,6±1,7
Time from admission to infection	20,1±22,4	32,4±29,0	26,57±26,7
Peripheral vascular disease	55 (77,5%)	60 (75,9%)	115 (76,6%)
Chronic renal disease	33 (46,5%)	50 (63,3%)	83 (55,3%)
Atrial fibrillation	15 (21,1%)	26 (32,9%)	41 (27,3%)
Hypertension	60 (84,5%)	69 (87,3%)	129 (86,0%)
Obesity	11 (15,5%)	24 (30,3%)	35 (23,3%)
Diabetes mellitus	36 (50,7%)	29 (36,7%)	65 (43,3%)
Neuropathy	13 (18,3%)	9 (11,3%)	22 (14,6%)
COPD	25 (16,7%)	24 (30,4%)	49 (32,6%)
Hypoalbuminemia	26 (36,7%)	38 (48,1%)	64 (42,7%)
Surgical drainage present at infection	37 (52,1%)	21 (26,6%)	58 (38,7%)
Drenage duration	8,4±8,4	5,6±6,7	7,0±7,2
Amine support present at infection	34 (47,9%)	29 (36,7%)	63 (42%)
Amine duration	7,3±7,1	9,0±7,9	8,2±7,0
Sedation present at infection	38 (53,5%)	32 (40,5%)	70 (46,7%)
Sedation duration	8,6±6,5	11,2±10,8	10,0±9,1
Intubation present at infection	27 (38,0%)	31 (39,4%)	58 (38,7%)
Intubation duration	6,0±5,3	9,5±9,9	7,8±8,2

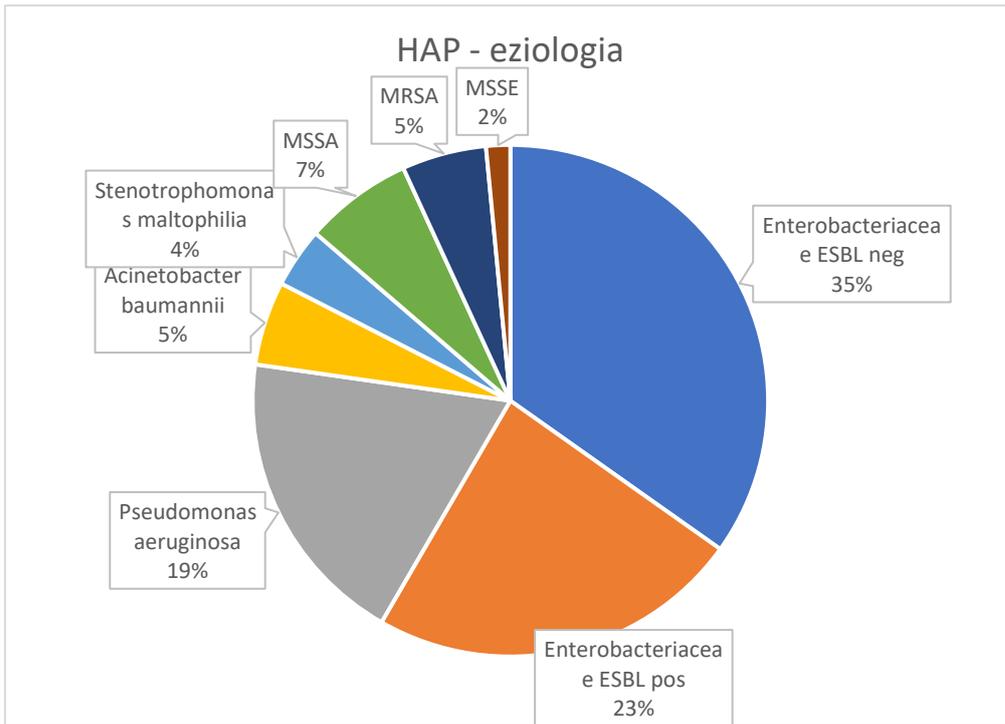


Figura 1. Distribuzione delle HAP secondo eziologia in cardiocirurgia (Agosto 2018-
Febbraio 2020)

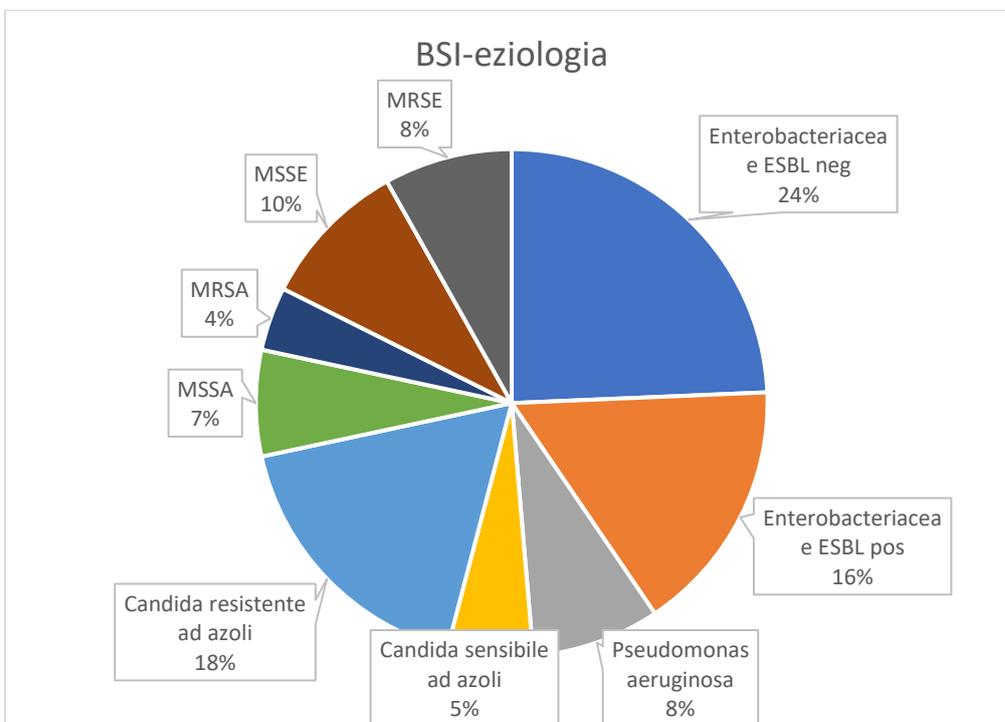


Figura 2. Distribuzione delle BSI secondo eziologia in cardiocirurgia (Agosto 2018-
Febbraio 2020)

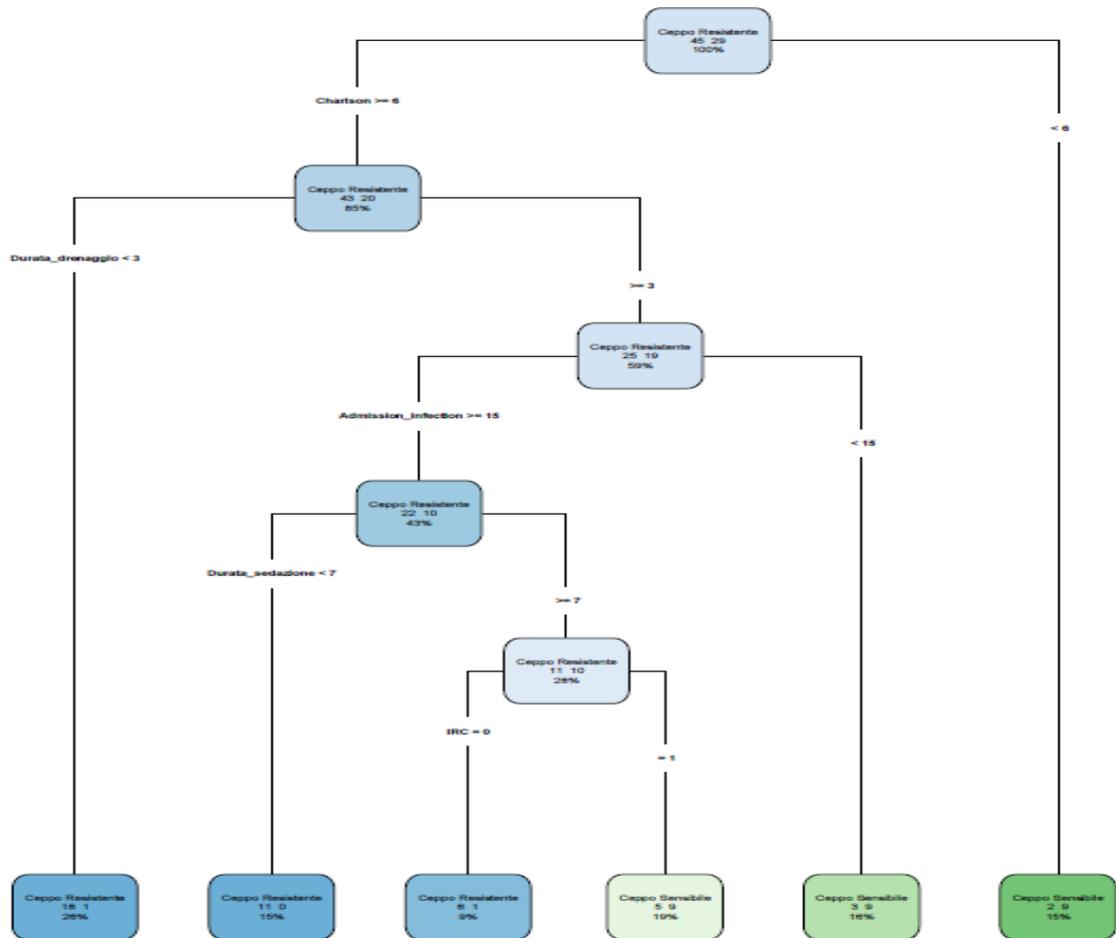


Fig. 3 Decision tree riguardante la classificazione di BSI in Cardiochirurgia agosto 2018 – febbraio 2020.

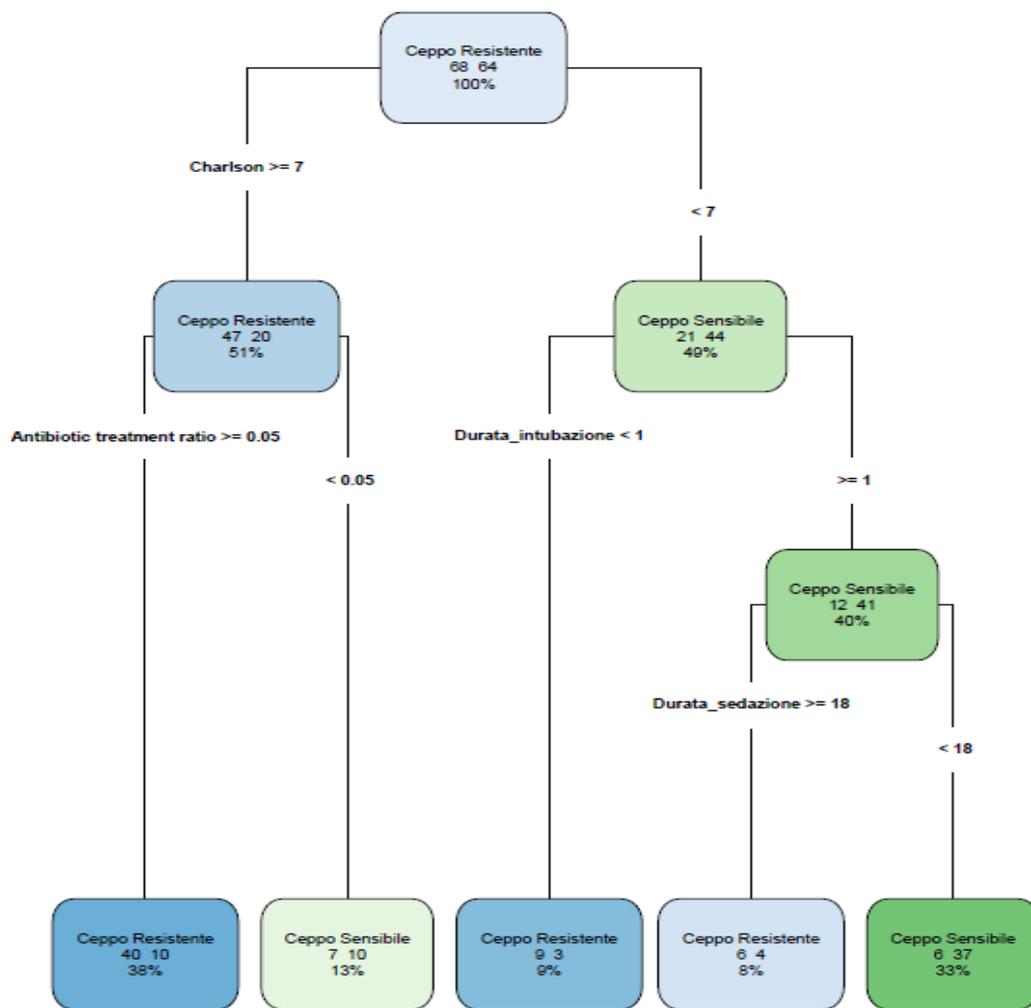


Fig 4. Decision tree riguardante la classificazione di HAP in Cardiochirurgia agosto 2018 – febbraio 2020.

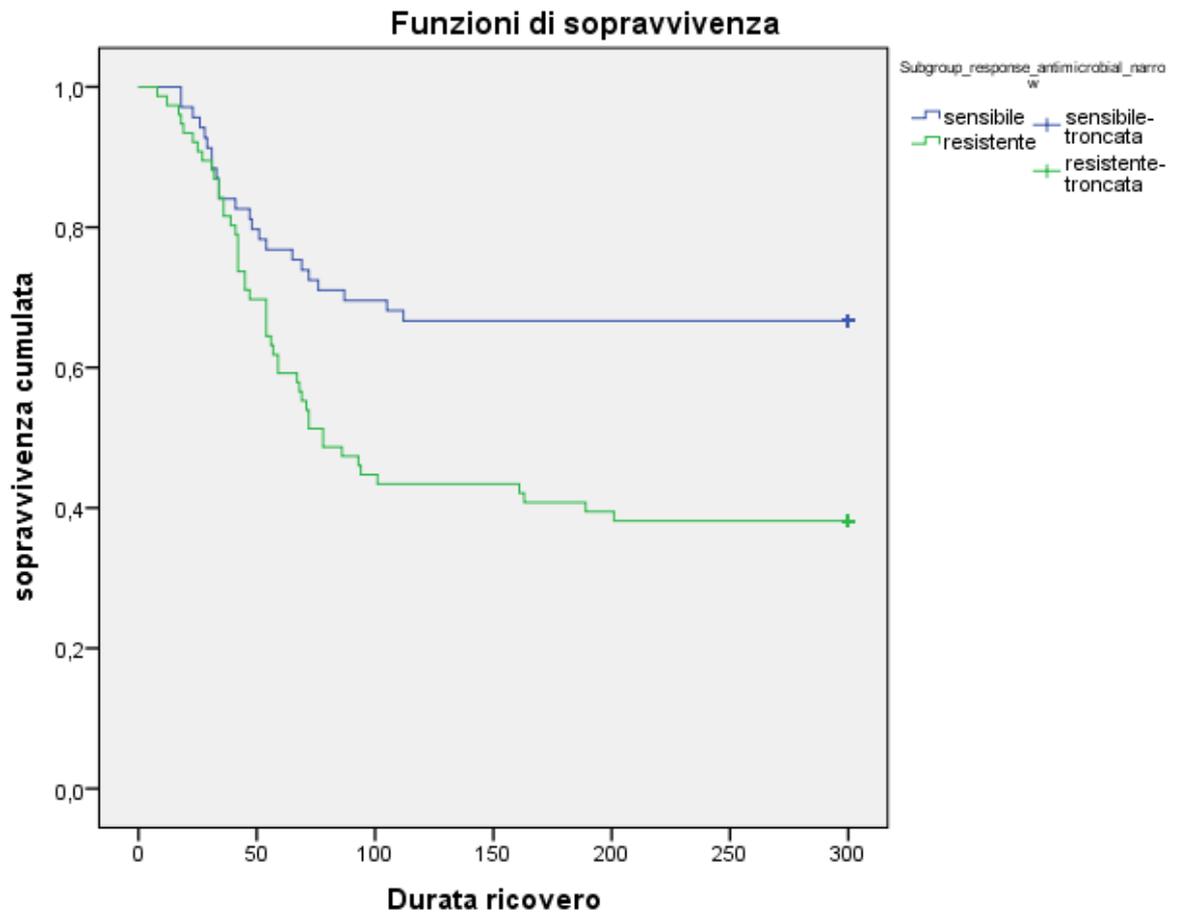


Figura 5. Kaplan-Meier della popolazione generale (ESBL negativi confrontata con la restante popolazione affetta da infezione da Gram negativi resistenti)

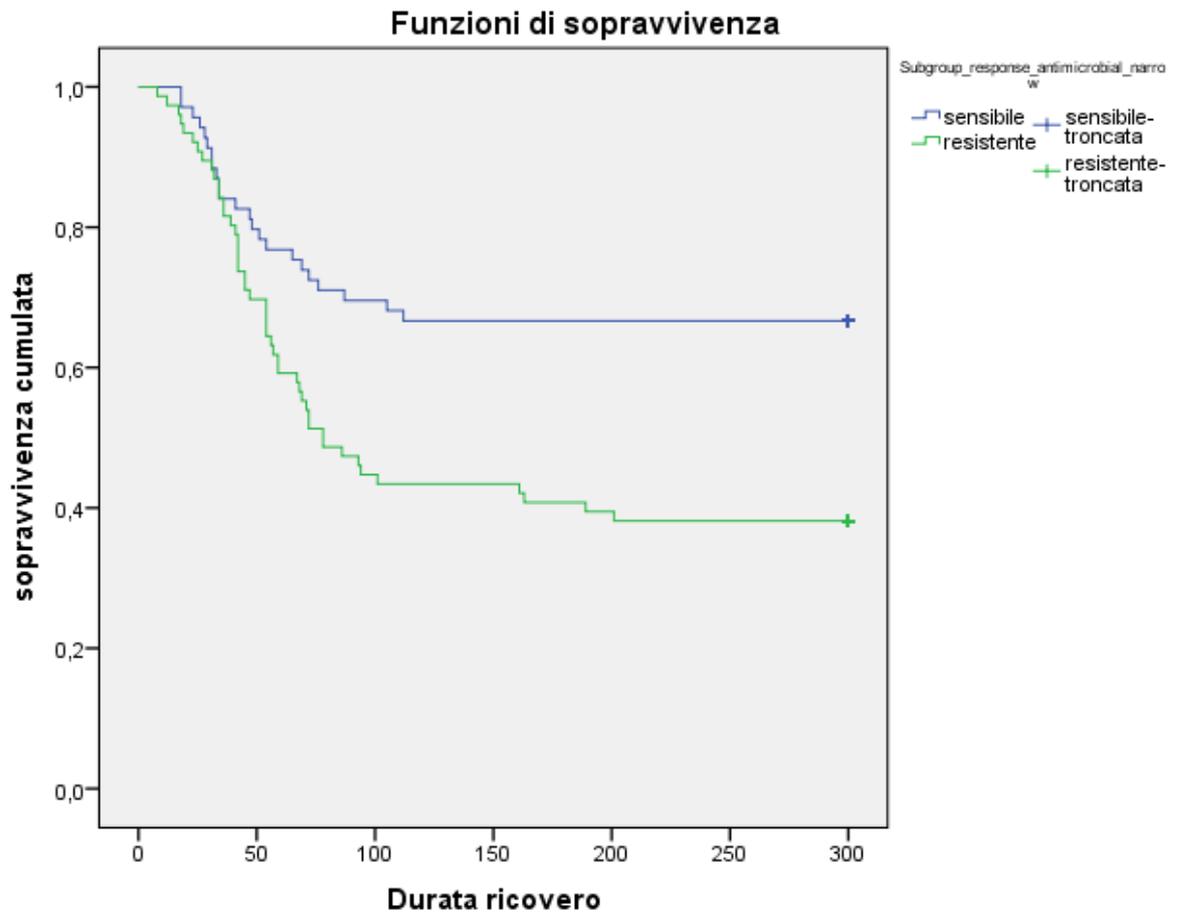


Figura 6. Kaplan-Meier riferita alla popolazione affetta da HCAP (ESBL negativi confrontata con la restante popolazione affetta da infezione da Gram negativi resistenti)

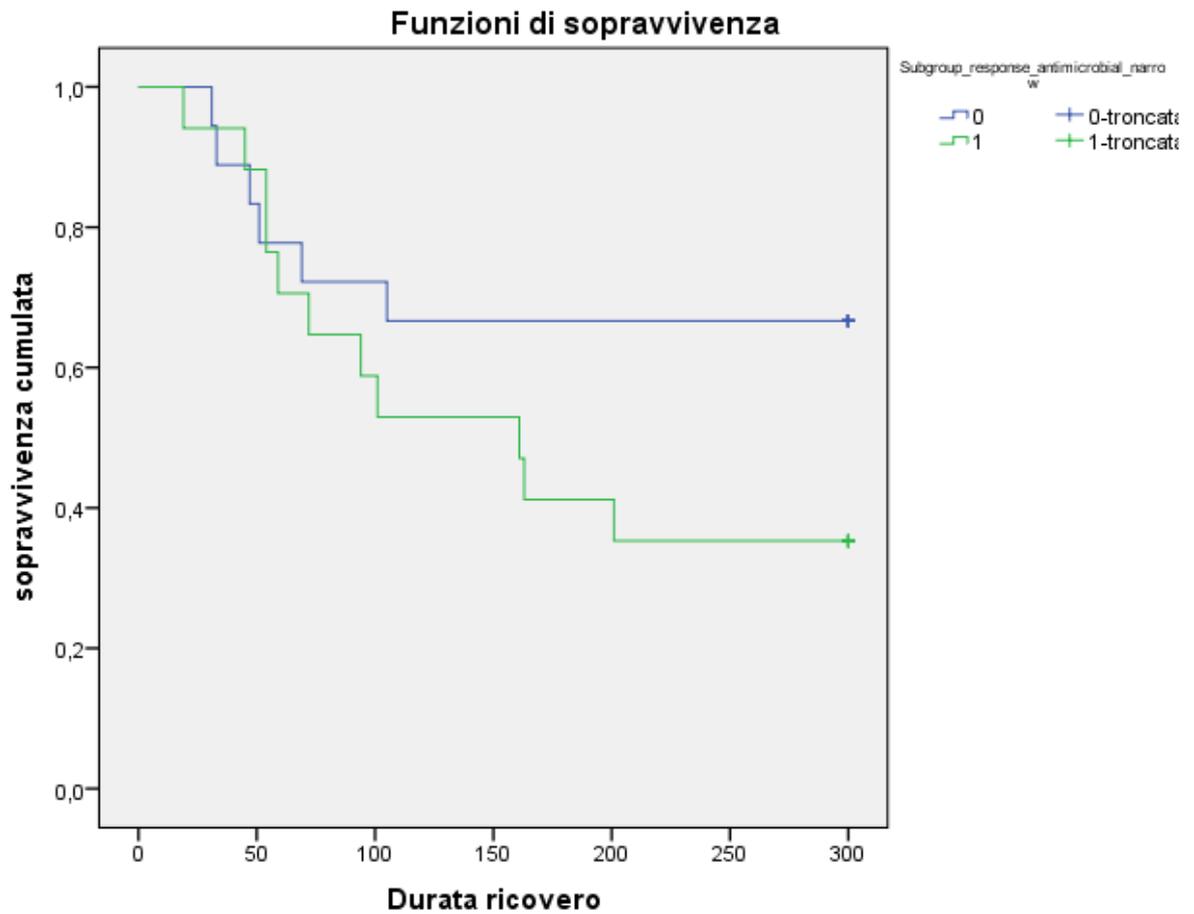


Figura 7. Kaplan-Meier riferita alla popolazione affetta da BSI (ESBL negativi confrontata con la restante popolazione affetta da infezione da Gram negativi resistenti)

Bibliografía

1. Fowler VG, O'Brien SM, Muhlbaier LH, Corey GR, Ferguson TB, Peterson ED. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9 Suppl):I358-365.
2. Michalopoulos A, Geroulanos S, Rosmarakis ES, Falagas ME. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Apr 1;29(4):456–60.
3. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, Perrault LP, Reddy VS, Arora RC, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg*. 2019 Aug 1;154(8):755–66.
4. Sahu MK, Siddharth B, Choudhury A, Vishnubhatla S, Singh SP, Menon R, et al. Incidence, microbiological profile of nosocomial infections, and their antibiotic resistance patterns in a high volume Cardiac Surgical Intensive Care Unit. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(2):281–7.
5. Cove ME, Spelman DW, MacLaren G. Infectious Complications of Cardiac Surgery: A Clinical Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Dec 1;26(6):1094–100.
6. Seymann GB, Di Francesco L, Sharpe B, Rohde J, Fedullo P, Schneir A, et al. The HCAP Gap: Differences between Self-Reported Practice Patterns and Published Guidelines for Health Care–Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15;49(12):1868–74.
7. Stevens JP, Kachniarz B, Wright SB, Gillis J, Talmor D, Clardy P, et al. When Policy Gets It Right: Variability in U.S. Hospitals' Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia*. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):497–503.
8. Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, Lee W-S, Hsueh P-R, Hsu C-W. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med*. 2020 Jan 19;9(1):275.
9. de la Varga-Martínez O, Gómez-Sánchez E, Muñoz MF, Lorenzo M, Gómez-Pesquera E, Poves-Álvarez R, et al. Impact of nosocomial infections on patient mortality following cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2021 May;69:110104.
10. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.
11. Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med*. 2009 Sep;35(9):1518–25.
12. Metersky ML, Kalil AC. New guidelines for nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2017 May;23(3):211–7.
13. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A. Nosocomial Pneumonia. *Chest*. 1988 Feb;93(2):318–24.
14. Sopena N, Heras E, Casas I, Bechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *Am J Infect Control*. 2014 Jan;42(1):38–42.

15. Charles MP. Ventilator-associated pneumonia. *Australas Med J*. 2014 Aug 31;334–44.
16. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2725–32.
17. Wittekamp BH, Chalabi M, van Mook WNKA, Winkens B, Verbon A, Bergmans DCJJ. Catheter-related bloodstream infections: a prospective observational study of central venous and arterial catheters. *Scand J Infect Dis*. 2013 Oct;45(10):738–45.
18. Weijmer MC, Vervloet MG, ter Wee PM. Compared to tunnelled cuffed haemodialysis catheters, temporary untunnelled catheters are associated with more complications already within 2 weeks of use. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Mar 1;19(3):670–7.
19. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit*: *Crit Care Med*. 2004 Oct;32(10):2014–20.
20. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective Evaluation of Risk Factors for Bloodstream Infection in Patients Receiving Home Infusion Therapy. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 7;131(5):340.
21. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1155–61.
22. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the Present Definition of Health Care–Associated Pneumonia the Best Way to Define Risk of Infection with Antibiotic-Resistant Pathogens? *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Mar;27(1):1–18.
23. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
24. Ambaras Khan R, Aziz Z. The methodological quality of guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2018 Aug;43(4):450–9.
25. Central Line-associated Bloodstream Infection (CLABSI) | HAI | CDC [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/bsi/bsi.html>
26. Sci-Hub | Strategies to Prevent Central Line–Associated Bloodstream Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 35(07), 753–771 | 10.1086/676533 [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://sci-hub.mkxa.top/>
27. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, Derzon JH, Madison BM, Mass D, et al. Effectiveness of practices to reduce blood culture contamination: A Laboratory Medicine Best Practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2012 Sep;45(0):999–1011.
28. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Sep 15;67(6):e1–94.

29. Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, Reller LB. Contamination of Catheter-Drawn Blood Cultures. *J Clin Microbiol*. 2001 Sep;39(9):3393–4.
30. Mermel LA. Drawing blood cultures through intravascular catheters: Controversy and update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Apr;40(4):457–9.
31. Peterson LR, Smith BA. Nonutility of Catheter Tip Cultures for the Diagnosis of Central Line–Associated Bloodstream Infection. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 1;60(3):492–3.
32. Lai YL, Adjemian J, Ricotta EE, Mathew L, O’Grady NP, Kadri SS. Dwindling Utilization of Central Venous Catheter Tip Cultures: An Analysis of Sampling Trends and Clinical Utility at 128 US Hospitals, 2009–2014. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019 Nov 15;69(10):1797–800.
33. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2021 Oct 12]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004267.pub4>
34. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Jul 1;49(1):1–45.
35. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on Daptomycin Resistance, with Emphasis on Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 1;45(5):601–8.
36. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Aug 1;4(8):519–27.
37. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S, et al. Risk Factors For Hematogenous Complications of Intravascular Catheter—Associated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):695–703.
38. Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallás T, Palomar-Martínez M, Vallés J, Almirante B, Garcés R, et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2008 Dec 1;34(12):2185–93.
39. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Wijngaerden EV. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2004 Jun 1;30(6):1073–80.
40. *Staphylococcus aureus* Catheter-Associated Bacteremia: Minimal Effective Therapy and Unusual Infectious Complications Associated With Arterial Sheath Catheters | *JAMA Internal Medicine* | *JAMA Network* [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/620611>
41. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia According to Compliance with Recommendations of Infectious Diseases Specialists: Experience with 244 Patients. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep 1;27(3):478–86.
42. Marschall J, Piccirillo ML, Fraser VJ, Doherty JA, Warren DK. Catheter removal versus retention in the management of catheter-associated enterococcal bloodstream infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24(3):e83–7.

43. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular Catheter–Related Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Dec 1;32(4):765–87.
44. Schoot RA, Dalen EC van, Ommen CH van, Wetering MD van de. Antibiotic and other lock treatments for tunnelled central venous catheter-related infections in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 30];(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008975.pub2/full>
45. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The Association Between Colonization With Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Overall ICU Mortality: An Observational Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015 Jun;43(6):1170–7.
46. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos GL, Dimopoulos G, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Feb;24(2):133–44.
47. Otter JA, Mookerjee S, Davies F, Bolt F, Dyakova E, Shersing Y, et al. Detecting carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE): an evaluation of an enhanced CPE infection control and screening programme in acute care. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Sep 1;75(9):2670–6.
48. Segagni Lusignani L, Presterl E, Zatorska B, Van den Nest M, Diab-Elschahawi M. Infection control and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing enterobacteriaceae. A 5 year (2011–2016) case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jan 17;9:18.
49. Mills JP, Marchaim D. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Infection Prevention and Control Update. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Dec 1;35(4):969–94.
50. FIELD STUDIES - Active Surveillance of Hospital Infection in a Cardiac Surgery Unit: The Experience San Camillo-Forlanini Hospital, Rome [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://www.epicentro.iss.it/ben/2001/marzo/1_en
51. Schimmer C, Gross J, Ramm E, Morfeld B-C, Hoffmann G, Panholzer B, et al. Prevention of surgical site sternal infections in cardiac surgery: a two-centre prospective randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Jan 1;51(1):67–72.
52. Writing Group for the CHECKLIST-ICU Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Effect of a Quality Improvement Intervention With Daily Round Checklists, Goal Setting, and Clinician Prompting on Mortality of Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1480–90.
53. Metersky ML, Wang Y, Klompas M, Eckenrode S, Bakullari A, Eldridge N. Trend in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Between 2005 and 2013. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2427–9.
54. Klompas M, Li L, Kleinman K, Szumita PM, Massaro AF. Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1277–83.
55. DeLuca LA, Walsh P, Davidson DD, Stoneking LR, Yang LM, Grall KJH, et al. Impact and feasibility of an emergency department–based ventilator-associated pneumonia bundle for patients intubated in an academic emergency department. *Am J Infect Control*. 2017 Feb 1;45(2):151–7.

56. Khan R, Al-Dorzi HM, Al-Attas K, Ahmed FW, Marini AM, Mundekkadan S, et al. The impact of implementing multifaceted interventions on the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2016 Mar 1;44(3):320–6.
57. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 May 1;52(9):e162–93.
58. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, Issued June 1999. *Am J Infect Control*. 1999 Dec 1;27(6):520–32.
59. Verhofstede C, Fransen K, Van Den Heuvel A, Van Laethem K, Ruelle J, Vancutsem E, et al. Decision tree for accurate infection timing in individuals newly diagnosed with HIV-1 infection. *BMC Infect Dis*. 2017 Nov 29;17:738.
60. Sick-Samuels AC, Goodman KE, Rapsinski G, Colantouni E, Milstone AM, Nowalk AJ, et al. A Decision Tree Using Patient Characteristics to Predict Resistance to Commonly Used Broad-Spectrum Antibiotics in Children With Gram-Negative Bloodstream Infections. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2019 Jan 25;9(2):142–9.
61. Fong S. Using Hierarchical Time Series Clustering Algorithm and Wavelet Classifier for Biometric Voice Classification. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:215019.
62. Laber EB, Zhao YQ. Tree-based methods for individualized treatment regimes. *Biometrika*. 2015;102(3):501–14.
63. Zihni E, Madai VI, Livne M, Galinovic I, Khalil AA, Fiebach JB, et al. Opening the black box of artificial intelligence for clinical decision support: A study predicting stroke outcome. *PLoS ONE*. 2020 Apr 6;15(4):e0231166.
64. Howitt SH, Herring M, Malagon I, McCollum CN, Grant SW. Incidence and outcomes of sepsis after cardiac surgery as defined by the Sepsis-3 guidelines. *BJA Br J Anaesth*. 2018 Mar;120(3):509–16.
65. He S, Chen B, Li W, Yan J, Chen L, Wang X, et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: A meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Dec;148(6):3148-3155.e5.
66. Tang Y, Xu C, Xiao H, Wang L, Cheng Q, Li X. Gram-Negative Bacteria Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies – The Impact of Pathogen Type and Patterns of Antibiotic Resistance: A Retrospective Cohort Study. *Infect Drug Resist*. 2021 Aug 12;14:3115–24.
67. Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, Ghasempour S, Mehrangiz S, Nematollahi S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 2;21:636.
68. Giacobbe DR, Salsano A, Del Puente F, Campanini F, Mariscalco G, Marchese A, et al. Reduced Incidence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Cardiac Surgery Patients after Implementation of an Antimicrobial Stewardship Project. *Antibiotics*. 2019 Aug 28;8(3):132.
69. Leo S, Lazarevic V, von Dach E, Kaiser L, Prendki V, Schrenzel J, et al. Effects of antibiotic duration on the intestinal microbiota and resistome: The PIRATE RESISTANCE project, a cohort study nested within a randomized trial. *EBioMedicine*. 2021 Sep 4;71:103566.

70. Dixit D, Ranka R, Panda PK. Compliance with the 4Ds of antimicrobial stewardship practice in a tertiary care centre. *JAC-Antimicrob Resist.* 2021 Sep;3(3):dlab135.
71. Shi HJ, Wee JH, Eom JS. Challenges to Early Discharge of Patients with Upper Urinary Tract Infections by ESBL Producers: TMP/SMX as a Step-Down Therapy for Shorter Hospitalization and Lower Costs. *Infect Drug Resist.* 2021 Sep 2;14:3589–97.
72. Kubo K, Kondo Y, Yoshimura J, Kikutani K, Shime N. Short- versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Lond Engl.* 2021 Nov 12;1–11.