

# Terapia: linee guida esistenti per il trattamento delle infezioni intraddominali

## *Intra-abdominal infections: analysis of current guidelines*

Silvano Esposito<sup>1</sup>, Gianpiero Carosi<sup>2</sup>, Sebastiano Leone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli;

<sup>2</sup>Dipartimento di Malattie Infettive, Università di Brescia, Italy

### DEFINIZIONE DI LINEA GUIDA

Una definizione comunemente accettata di "linea guida" è: un documento sviluppato per assistere, nella pratica clinica, le decisioni dei medici circa l'adeguata assistenza medica in alcune specifiche condizioni cliniche. Le linee guida (LG) derivano dalla disamina delle evidenze disponibili in letteratura e da un confronto di opinioni tra esperti, al fine di sottoporre ai medici, ma anche ai pazienti, le conclusioni derivanti dalla loro analisi. È bene sottolineare che queste indicazioni non devono essere recepite come assolute e definitive. In alcuni casi, infatti, i dati disponibili in letteratura non hanno consistenza, completezza o qualità scientifica tali da indicare una linea di condotta univoca, in altri casi le conoscenze sono in fase di acquisizione o evoluzione molto dinamica e ciò rende necessarie verifiche, modifiche ed aggiornamenti successivi delle raccomandazioni. In ultimo, le

raccomandazioni delle LG, nazionali ed internazionali, non devono sostituire il *decision making process* dei medici nei confronti dei singoli pazienti ma, piuttosto, agevolarlo [1].

### *Metodiche utilizzate per l'elaborazione delle linee guida*

La maggior parte delle linee guida disponibili sulle infezioni intra-addominali (IAI: *Intra-Abdominal Infections*) sono state elaborate in accordo a criteri universalmente accettati e cioè classificando le evidenze in base alla loro "forza": trials randomizzati e controllati, meta-analisi, revisioni sistematiche (forza elevata); studi prospettici, retrospettivi e trasversali (forza moderata); opinioni di esperti (forza bassa). In particolare modo, le raccomandazioni statunitensi di Solomkin e quelle belghe di Laterre sono state costruite in accordo ai criteri dell'*Infectious Diseases Society of America evidence-grading system* che contempla diverse categorie, selezionate in

Tabella 1 - Linee guida disponibili.

Paese	Anno	Autore	Società
USA	2002	Mazuski JE	Surgical Infection Society
USA	2003	Solomkin JS	Infectious Diseases Society of America Surgical Infection Society American Society for Microbiology Society of Infectious Disease Pharmacist
Spagna	2005	Tellado JM	Sección de Infección Quirúrgica-Asociación Española de Cirujanos Grupo de Enfermedades Infecciosa Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias Sociedad Española de Medicina Interna Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias Sociedad Española de Quimioterapia
Belgio	2006	Laterre PF	Infectious Disease Advisory Board

**Tabella 2 - Infectious Diseases Society of America evidence-grading system.**

Categoria, grado	Definizione
Forza delle raccomandazioni	
A	Buone evidenze per sostenere una raccomandazione
B	Evidenze moderate per sostenere una raccomandazione
C	Scarse evidenze per sostenere una raccomandazione
D	Evidenze moderate per non sostenere una raccomandazione
E	Buone evidenze per non sostenere una raccomandazione
Qualità dell'evidenza	
1	Evidenze ricavate da $\geq 1$ trial randomizzati e controllati
2	Evidenze ricavate da $\geq 1$ trial clinici ben disegnati, senza randomizzazione; da studi di coorte o caso controllo (preferibilmente da $>1$ centro) o da importanti risultati provenienti da sperimentazioni non controllate
3	Evidenze ricavate da opinioni di autori di riferimento, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi, o da report di commissioni di esperti

base alla "forza" dei dati, e gradi, che dividono le precedenti in base al tipo di studio che fornisce l'evidenza (Tabella 2) [2, 3].

Le LG della *Surgical Infection Society* pubblicate nel 2002 sono state elaborate con criteri simili che comprendevano, però, un numero più ristretto di categorie (Tabella 3 e 4) [4].

Viceversa, le LG spagnole non hanno utilizzato un criterio univoco per la selezione delle evidenze ma si sono basate su raccomandazioni di altre società scientifiche come quelle della *Surgical Infection Society*, della *Infectious Diseases Society of America* e della *Societe Française d'Anesthésie et de Réanimation* [5]. La selezione dei dati della letteratura è iniziata dal 1990, per le LG di Solomkin e di Laterre, e dal 1992 per quelle di Mazuski [2-4]. È da notare che queste ultime sono un aggiornamento delle linee guida pubblicate da Bohnen nei primi anni novanta [6].

**Tabella 3 - Classificazione delle evidenze (in accordo alle LG della SIS).**

Classe	Evidenze
I	Trials randomizzati e controllati o meta-analisi
II	Studi prospettici senza randomizzazione o analisi prospettiche e retrospettive basate su dati chiaramente affidabili. Quest'ultime includono studi osservazionali, di coorte, di prevalenza, o caso controllo retrospettivi.
III	Studi non controllato che utilizzano dati retrospettivi, come la descrizione di casi clinici, o l'opinione di esperti.

### Approccio terapeutico empirico

Per la terapia empirica, tutte le LG esistenti, suggeriscono che la scelta del regime terapeutico debba essere basato sui microrganismi che più probabilmente si rendono responsabili di queste infezioni. Infatti, le IAI vengono suddivise a seconda del luogo di acquisizione dell'infezione stessa in comunitarie e nosocomiali, o in base al rischio di infezioni da germi difficili, in rischio alto o basso. Le LG sottolineano che, per quanto siano stati pubblicati studi comparativi, i dati complessivi sono insufficienti a trarre conclusioni definitive sulla

**Tabella 4 - Valore delle raccomandazioni (in accordo alle LG della SIS).**

Livello	Raccomandazione
1	Raccomandazioni basate su buone evidenze scientifiche. Supportate principalmente dai dati di classe I, sebbene la forza dei dati di classe II possono essere la base delle raccomandazioni quando l'argomento non è soggetto a studio con trial prospettici randomizzati e controllati
2	Raccomandazioni basate su sostanziali evidenze scientifiche. Supportate da pochi dati provenienti da trial prospettici randomizzati e controllati, o da altre indagini prospettiche o retrospettive ben disegnate, e supportate fortemente dall'opinione di esperti
3	Raccomandazioni basate principalmente su dati poco numerosi e non controllati, e supportati dall'opinione di esperti

**Tabella 5 - Problematiche affrontate**

<i>Autore</i>	<i>Terapia</i>	<i>Timing</i>	<i>Durata</i>	<i>Terapia antibiotica inadeguata</i>
Mazuski JE	+	-	+	-
Solomkin JS	+	+	+	-
Tellado JM	+	-	+	-
Laterre PF	+	-	+	-

maggior validità di un regime terapeutico rispetto ad un altro. Per le infezioni lievi-comunitarie, le LG esaminate sono concordi nel suggerire antibiotici a spettro ristretto e che non vengono comunemente utilizzati per il trattamento delle infezioni nosocomiali (Tabella 6) [2-5]. Le LG di Solomkin, diversamente da quelle di Mazuski, suggeriscono di non utilizzare in terapia empirica le cefalosporine di 2ª generazione ad attività anti-anaerobica (cefotixin, cefotetan), data l'elevata percentuale di antibiotico-resistenza, ampiamente documentata in letteratura, nei confronti dei batteri Gram-negativi anaerobi (*B. fragilis* in particolare) [2, 4]. Le LG spagnole e quelle belghe suggeriscono l'utilizzo dell'associazione  $\beta$ -lattamico/inibitore delle  $\beta$ -lattamasi, in particolare l'amoxicillina/acido clavulanico, o quella tra una cefalosporina di 2ª (cefuroxime per quelle belghe) o di 3ª (ceftriaxone o cefotaxime per quelle spagnole) con un antibatterico ad attività anti-anaerobica. Nelle infezioni gravi/nosocomiali vengono raccomandati farmaci a spettro più ampio o associazione di antibiotici che possano sinergizzare e/o ampliare lo spettro antibatte-

rico [3, 5]. Tutte le LG esistenti suggeriscono che gli unici antibiotici che possono essere utilizzati in monoterapia sono la piperacillina/tazobactam o i carbapenemici (meropenem e imipenem). Viceversa, sono consigliati diversi schemi di terapia di combinazione, comprendenti cefalosporine, fluorochinoloni (ciprofloxacina in particolare), monobattami, e aminoglicosidi in associazione a farmaci anti-anaerobi (Tabella 7) [2-5]. Quest'ultima associazione viene chiaramente sconsigliata da Solomkin che evidenziano come questa classe di farmaci è dotata di uno spettro ristretto e di un'elevata oto-nefro-tossicità e quindi dovrebbero essere preferiti schemi terapeutici dotati di una attività antibatterica sovrapponibile ma con una maggiore tollerabilità [2]. È da notare, in ultimo, che le LG belghe hanno condotto un'analisi, a nostro avviso più giusta, che ha tenuto conto del trattamento dei singoli quadri infettivi, sia a livello comunitario che nosocomiale, piuttosto che, come le restanti LG, dell'intero capitolo delle IAI [3].

In ultimo, è da evidenziare che tutte le LG esistenti suggeriscono che nelle forme gravi, di ori-

**Tabella 6 - Terapia delle infezioni lievi-comunitarie.**

<i>Solomkin JS</i>	<i>Mazuski JE</i>	<i>Tellado JM</i>	<i>Laterre PF</i>
Ampicillina/ Sulbactam, Ticarcillina/ Acido clavulanico Ertapenem Cefazolina o Cefuroxime + Metronidazolo Ciproloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina o Gatifloxacina, + Metronidazolo	Cefoxitina Cefotetan Ampicillina/ Sulbactam Ticarcillina/ Acido clavulanico	Amoxicillina/ acido clavulanico  Ceftriaxone o Cefotaxime + Metronidazolo  Ertapenem	Amoxicillina/ acido clavulanico  Cefuroxime + Nitroimidazolo  Fluorochinolone + Nitroimidazolo (se allergia ai $\beta$ -lattamici)  Aztreonam + Nitroimidazolo (se allergia ai $\beta$ -lattamici)

gine nosocomiale, quali la peritonite terziaria, dovranno essere considerati fra gli agenti eziologici anche i cocchi Gram-positivi multi-resistenti e i miceti quali la *Candida* spp. In questi pazienti dovrà essere considerato l'uso di vancomicina, teicoplanina, linezolid, quinopristin/dalfopristin e di fluconazolo o altri anti-micotici [2-5].

#### **Ruolo dell'*Enterococcus* spp.**

La rilevanza clinica degli enterococchi, quale agenti eziologici responsabili di IAI, è ancora in discussione. Non tutti i pazienti con IAI hanno necessità di terapie anti-enterococciche, ma in quelli dove questi microrganismi sono coinvolti, si osserva un'elevata percentuale di terapie antibiotiche inadeguate, nonché di mortalità. Nella routine, la copertura di questi agenti microbici nel trattamento delle IAI acquisite in comunità non è necessario; viceversa, le infezioni nosocomiali, o comunque nei pazienti con fattori di rischio, necessitano di una terapia specifica con spettro ampio che comprenda anche l'*Enterococcus* spp. I principali fattori di rischio sono: protratta ospedalizzazione, elevato score APACHE II, età elevata, infezioni postoperatorie, interventi chirurgici maggiori, precedenti terapie con cefalosporine, manipolazioni sulle vie urinarie e malattie concomitanti come il diabete [7]. Del tutto recentemente, Roehborn et al., in un lavoro comparativo sull'eziologia della peritonite post-operatoria e comunitaria han-

no evidenziato, nelle forme post-operatorie, un significativo aumento degli enterococchi (21% vs 5%; P = 0,001) [8]. A tal proposito, le LG sono concordi nel suggerire che la terapia delle infezioni comunitarie non necessitano di terapia anti-enterococcica; viceversa, quelle nosocomiali dovranno includere un antibiotico con questa attività microbiologica solo dopo un isolamento colturale; più precisamente Laterre et al. hanno suggerito che gli enterococchi dovranno essere considerati, quali target della terapia, quando è presente una di queste condizioni: colture persistentemente positive in assenza di miglioramento clinico, multiple emocolture positive e sepsi a focolaio intra-addominale con coltura pura o mista ma con predominanza di enterococchi [2-5].

#### **Ruolo di *Candida* spp.**

Negli ultimi anni, l'attenzione di diversi autori si è focalizzata sull'importanza di patogeni emergenti come la *Candida* spp. Questo patogeno non solo è di frequente isolamento nelle peritoniti post-operatorie, ma è anche responsabile di infezioni batteriemiche in pazienti chirurgici. La chirurgia (soprattutto quella addominale), infatti, un preciso fattore di rischio per questa grave complicanza. Altri fattori di rischio per l'insorgenza di candidemia in pazienti chirurgici sono l'insufficienza renale acuta, la nutrizione parenterale, e l'uso di cateteri centrali a 3 lu-

**Tabella 7 - Terapia delle infezioni gravi-nosocomiali.**

<i>Solomkin JS</i>	<i>Mazuski JE</i>	<i>Tellado JM</i>	<i>Laterre PF</i>
Piperacillina/ tazobactam	Piperacillina/ tazobactam	Piperacillina/ tazobactam	Piperacillina/ tazobactam
Imipenem/ cilastatina, Meropenem	Imipenem/ cilastatina, Meropenem	Imipenem/cilastatina, Meropenem	Carbapenemici
Cefalosporine di 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> gen. Metronidazolo	Cefalosporine di 3 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> gen. Metronidazolo o Clindamicina	Cefepime + Metronidazolo ± Ampicillina	Fluorochinolone + Nitroimidazolo ± Aminoglicoside (se allergia ai β-lattamici)
Ciprofloxacina + Metronidazolo	Aminoglicoside Clindamicina o Metronidazolo		Aztreonam + Nitroimidazolo ± Aminoglicoside (se allergia)
Aztreonam + metronidazolo	Ciprofloxacina + Metronidazolo		
	Aztreonam + Clindamicina		

mi. Secondo alcuni autori, la *Candida* spp rappresenta il secondo patogeno isolato in corso di peritoniti secondarie e terziarie ed il principale patogeno in corso di pancreatite acuta grave. Tutte le LG disponibili affrontano, seppure in diversa misura, il problema emergente della *Candida* spp come patogeno causante una IAI. Tra queste, quelle belghe suggeriscono di utilizzare una terapia antifungina quando è presente un isolamento di *Candida* spp sia dal materiale purulento che dal sangue, quando è stata dimostrata un'invasione micotica tessutale, quando c'è un'evidenza quantitativa, rilevante, di miceti in diversi esami colturali [3]. Solomkin et al. hanno evidenziato che possono essere considerate adeguate anche altre terapie con diversi antifungini come l'amfotericina B, il voriconazolo o la caspofungina [2]. L'importanza di questo microorganismo è stata confermata dalla presenza in letteratura di diversi studi che hanno valutato la necessità, nei pazienti chirurgici ad alto rischio, di una profilassi anti-fungina (in particolare con fluconazolo). A tale proposito, Eggimann et al. hanno evidenziato che la profilassi con fluconazolo è correlata, in maniera significativa, con l'outcome [9].

### Timing

L'inizio della terapia antibiotica rappresenta un momento cruciale per ridurre la mortalità e la morbilità in corso di IAI. Essa, infatti, è correlata alla diffusione del processo infettivo, alla probabilità di recidive, ed alla durata del ricovero. Questo aspetto terapeutico viene esaminato solo dalle LG americane di Solomkin. L'autore sottolinea come la terapia debba essere iniziata su base empirica non appena posto il sospetto diagnostico, prima ancora dell'intervento operatorio. Contemporaneamente agli antibiotici dovranno essere somministrati liquidi e dovranno essere attuate tutte le manovre per assicurare un'adeguata perfusione tessutale. Solo dopo che saranno pervenuti i risultati degli esami batteriologici, la terapia dovrà essere modificata in accordo ai test di sensibilità [2]. Diversi evidenze della letteratura hanno sottolineato, come in altri altre patologie infettive ad eziologia batterica, che una terapia tempestiva è associata in maniera statisticamente significativa ad una riduzione della morbilità e mortalità dei pazienti affetti da IAI [10-12].

### Durata

La durata della terapia delle IAI rimane ancora non codificata in quanto in letteratura esi-

stono dati eterogenei e frammentari in quanto diversi sono i pazienti e le situazioni cliniche esaminate. Le LG di Solomkin suggeriscono di continuare la somministrazione di antimicrobici fino a risoluzione del quadro clinico e laboratoristico (sfebbramento, normalizzazione dei leucociti e ripresa della funzionalità intestinale). La conta dei leucociti sembra essere un punto cruciale; se infatti, alla sospensione degli antibiotici il numero di leucociti è ancora elevato pur essendo il paziente apiretico, o sono ancora presenti febbre e leucocitosi, si osservano recidive rispettivamente nel 33% e nel 57% dei casi. Lo stesso autore suggerisce che, dopo 5-7 giorni di terapia, se sussistono segni di infezione, il paziente dovrà essere sottoposto a nuove indagini strumentali come TC ed ecografia [2]. Viceversa, le LG di Mazuski suggeriscono un approccio terapeutico di durata "più breve" al fine di ridurre i costi ed eventuale esposizione prolungata al farmaco tale da determinare tossicità. Gli autori suggeriscono un trattamento di appena due giorni per le infezioni limitate e di 5-7 giorni per quelle di maggiore gravità. Gli stessi, però, sottolineano che la valutazione clinica e di laboratorio rappresenta un criterio imprescindibile per la determinazione della durata terapeutica e che, se viene fatto un controllo adeguato, la terapia può essere più prolungata [4]. Le raccomandazioni europee possono essere così semplificate: 5-7 giorni per le LG spagnole e 3-10 giorni per quelle belghe [3, 5]. In merito alla durata della terapia, Hedrick ha condotto un'interessante analisi di studi rivolti alla valutazione dell'efficacia di una *short therapy*. L'autore ha evidenziato, paradossalmente, come le recidive, sia per le infezioni localizzate che per quelle diffuse, erano maggiori nei pazienti trattati con una terapia antibiotica prolungata che per quelli con una terapia breve. Un altro studio prospettico e randomizzato, che valutava la durata della terapia in 94 pazienti, ha evidenziato che le complicanze infettive sono sovrapponibili sia nel gruppo che ha ricevuto una terapia prolungata (5,9 gg) che in quello che ha ricevuto una terapia breve (4,3 gg) (13% vs 12,5%). Nell'esperienza personale dell'autore, condotta presso le divisioni di chirurgia dell'Università della Virginia, sono stati evidenziati gli stessi risultati ed si è sottolineato che i microrganismi più spesso responsabili di recidiva erano la *Candida* spp. e l'*Enterococcus* spp. Altro microorganismo che spesso è associato a terapie antibiotiche prolungate è lo *S. aureus* meticillino-resi-

**Tabella 8 - Terapia inadeguata in corso di peritonite postoperatoria (da Montravers).**

Variabile	Terapia antibiotica	
	Adeguata (46 pazienti)	Inadeguata (54 pazienti)
Durata del ricovero (giorni) $\pm$ SD	20 $\pm$ 3	34 $\pm$ 4*
N. di ulteriori interventi chirurgici (%)	45 (39)	103 (57)*
N. pazienti deceduti (%)	12 (26)	27 (50)*
*P<0.05		

stente anche se è un patogeno di non comune riscontro nelle IAI [12, 13].

### Terapia antibiotica inadeguata

La terapia antibiotica inadeguata (IAT: *Inadequate Antimicrobial Treatment*) rappresenta un fattore che incide in maniera determinante sulla mortalità e morbilità per IAI. Recentemente, Kollef l'ha definita come la mancata somministrazione di antibiotici per una infezione che risulti ad eziologia batterica accertata o la somministrazione di antibiotici verso i quali i microrganismi responsabili dell'infezione risultino resistenti. In un'accezione più ampia, risulta inadeguata anche una terapia antibiotica che non tenga conto di alcuni requisiti fondamentali quali dosaggio appropriato, corretto intervallo tra le dosi, monitoraggio delle concentrazioni di farmaco laddove richiesto [14]. Anche se esistono pochi studi che valutano l'impatto della IAT in corso di IAI, è noto che essa è correlata con un aumento della mortalità, di re-intervento, di un prolungata ospedalizzazione e delle spese sanitarie (Tabella 8) [12].

Del tutto recentemente, Baré et al. hanno condotto un'analisi multicentrica di tipo retrospettivo al fine di valutare la correlazione tra IAT e *outcome*. Gli autori hanno evidenziato che nel 14% dei casi (51 di 376 pazienti) è stata somministrata una IAT e quest'ultima era correlata in maniera statisticamente significativa alla necessità di un secondo trattamento antibiotico ( $p < 0.001$ ), sebbene non fosse correlata alla mortalità, ad eventuali re-interventi, e alla durata dell'ospedalizzazione [10]. Risultati analoghi sono stati osservati da Sturkenboom et al., che hanno evidenziato un rischio pari a 3.4 volte di fallimento clinico a seguito di IAT (CI 95% 1,3, 9,1,  $p = 0.004$ ) [11]. L'importanza di una terapia iniziale adeguata, sia per la scelta dell'antibiotico, che della dose che della via di somministrazione e della durata della terapia, per i pazienti con infezione grave è sottolineata dalle attuali linee guida di trattamento che racco-

mandano, inoltre, l'utilizzo di terapie antibiotiche di associazione [2-5]. L'impiego di tali terapie combinate riconosce il proprio razionale nell'ampliamento dello spettro d'azione antimicrobico, da una parte, e nell'attività sinergica e/o additiva derivante dall'associazione, dall'altra. È infatti consolidato in diversi ambiti (rianimazione, ematologia, centri trapianti) l'approccio terapeutico in *de-escalation*, laddove ad un protocollo iniziale basato sull'impiego di più molecole fa seguito un regime più semplificato sulla scorta dei riscontri microbiologici e dell'evoluzione clinica del paziente, consentendo così l'ottenimento di un maggior numero di successi terapeutici e la riduzione della potenziale insorgenza di resistenze batteriche. Invece, è da evidenziare che, in tale contesto esistono opinioni contrastanti che mostrano come questo approccio terapeutico non sia correlato ad una riduzione della mortalità nei pazienti presso le unità, sia mediche che chirurgiche, di terapia intensiva.

### CONCLUSIONI

Le LG sottolineano l'importanza di una terapia precoce ed adeguata che consideri il luogo di acquisizione dell'infezione, il grado di rischio di contrarre infezioni da patogeni multi-resistenti e l'eventuale presenza di microrganismi emergenti come la *Candida* spp. Non da ultimo, le LG raccomandano, soprattutto in ambiente nosocomiale, di utilizzare associazioni di antibiotici o antimicrobici dotati di un'ampia attività microbiologica, per poi, quando sono disponibili i risultati delle indagini microbiologiche, modificare la terapia in funzione dello spettro di sensibilità.

*Parole chiave:* infezioni intra-addominali, linee guida, terapia antibiotica inadeguata

*Key words:* intra-abdominal infections, guidelines, inadequate antibiotic therapy

## RIASSUNTO

Le Infezione Intra-Addominali (IAI) sono una causa frequente di morbilità e mortalità. Queste infezioni possono essere causate sia da germi aerobi che da anaerobi e spesso sono ad eziologia polimicrobica.

Diversi studi hanno osservato che la mortalità è spesso correlata con il momento dell'inizio di una

terapia antibiotica adeguata. Inoltre, una terapia antibiotica inadeguata iniziale determina un aumento della durata dell'ospedalizzazione e dei costi rispetto ad una terapia antibiotica adeguata. Lo scopo di questa rassegna è quello di analizzare le raccomandazioni di diverse linee guida sulla gestione delle IAI.

## SUMMARY

*Intra-abdominal infections (IAIs) are a frequent cause of morbidity and mortality. These infections can be caused by a wide variety of microorganisms, including both aerobes and anaerobes, and are often polymicrobial. Several studies observed that mortality depends on initiating early appropriate antimicrobial therapy. Moreover,*

*the inappropriate choice of initial antibiotic therapy result in a longer hospital stay and higher costs of hospitalization compared with appropriate initial antibiotic therapy. The aim of current review is that of summarize the recommendations of several guidelines on the management of IAIs.*

## ■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 32, 851-854, 2001.
- [2] Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin. Infect. Dis.* 37: 997-1005, 2003.
- [3] Laterre P.F., Colardyn F., Delmee M., et al. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta. Chir. Belg.* 106:2-21, 2006.
- [4] Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B., et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg. Infect.* 3: 161-173, 2002.
- [5] Tellado J.M., Sitges-Serra A., Barcenilla F., et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Emergencias* 17, 221-227, 2005.
- [6] Bohnen J.M., Solomkin J.S., Dellinger E.P., et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A surgical infection society policy statement. *Arch. Surg.* 127, 83-89, 1992.
- [7] De Lalla F. Le infezioni endoaddominali: classificazione e microbiologia. Quaderni SITA. 2005.
- [8] Roehrborn A., Thomas L., Potreck O., et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin. Infect. Dis.* 33, 1513-1519, 2001.
- [9] Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit. Care Med.* 27, 1066-1072, 1999.
- [10] Baré M., Castells X., Garcia A., et al. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int. J. Technol. Assess. Health. Care.* 22, 242-248, 2006.
- [11] Sturkenboom M.C., Goettsch W.G., Picelli G., et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 60, 438-443, 2005.
- [12] Montravers P., Gauzit R., Muller C., et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin. Infect. Dis.* 23, 486-494, 2000.
- [13] Hedrick T.L., Sawyer R.G. Duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infections. *Infect. Med.* 21, 506-510, 2004.
- [14] Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* 31 (Suppl 4), 131-138, 2000.