



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Terapia delle infezioni intra-addominali complicate: qualcosa è cambiato nel nostro orizzonte terapeutico?

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Terapia delle infezioni intra-addominali complicate: qualcosa è cambiato nel nostro orizzonte terapeutico?
/ F. Paradisi; G. Corti. - STAMPA. - (2006), pp. 35-47.

Availability:

This version is available at: 2158/330686 since:

Publisher:

Percorsi Editoriali di Carocci editore

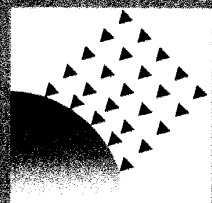
Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)



SITA

SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA ANTINFETTIVA
ANTIBATTERICA — ANTIVIRALE — ANTIPUNGINA

A cura di
Gabriele Sganga

QUADERNISIITA

**Le infezioni
intra-addominali
complicate**

TERAPIA DELLE INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI COMPLICATE: QUALCOSA È CAMBIATO NEL NOSTRO ORIZZONTE TERAPEUTICO?

Franco Paradisi, Giampaolo Corti
Clinica Malattie Infettive
Università degli Studi di Firenze

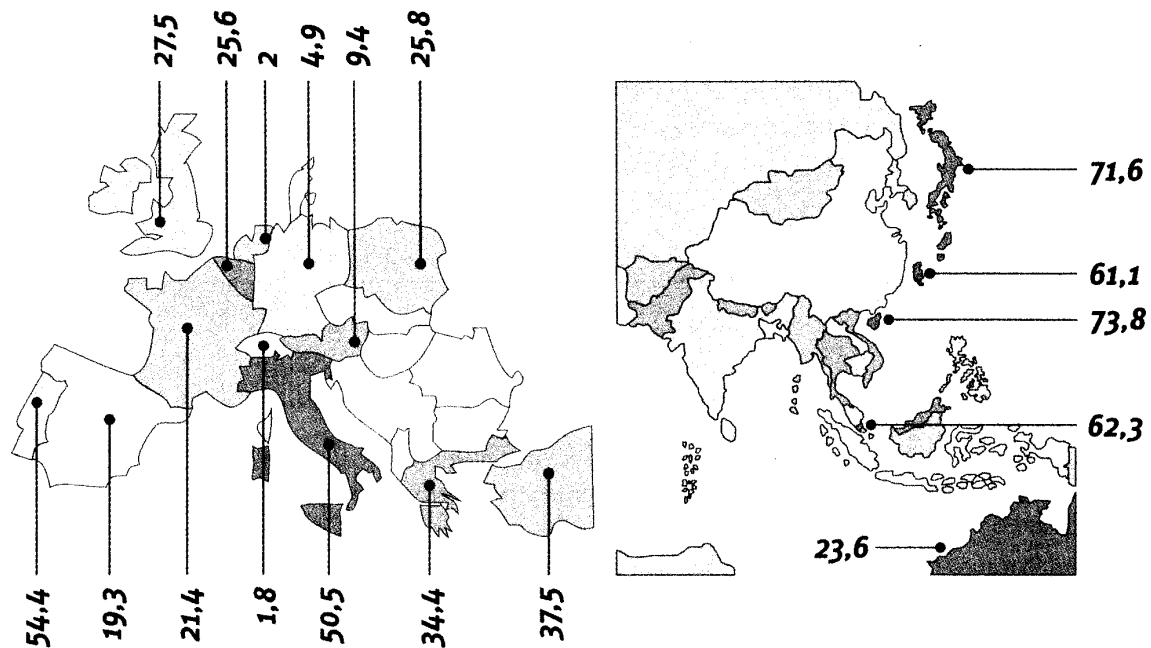
Le infezioni intra-addominali complicate, intese quali processi infettivi che si estendono al di là di un viscere cavo addominale a produrre peritonite o lesioni ascessuali [1], rappresentano un importante problema sanitario: esse assorbono infatti un'ingente quantità di risorse in ambito ospedaliero, in particolare in termini di occupazione di sala operatoria e di Unità di terapia intensiva, nonché in termini di impiego di tecniche radiologiche e microbiologiche e di terapie antibiotiche.

La maggioranza di queste infezioni è causata, come si è visto, da una flora mista comprendente cocchi aerobi Gram-positivi (stafilococchi, enterococchi), bacilli aerobi Gram-negativi (*Enterobacteriaceae* quali *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp., non fermentanti come *Pseudomonas aeruginosa*) e microrganismi anaerobi, sia Gram-positivi (peptostreptococchi) sia, soprattutto, Gram-negativi (*Bacteroides* spp. e, in particolare, *Bacteroides fragilis*) [2].

A complicare le implicazioni terapeutiche insite in questo quadro eziologico sono venute nel tempo l'emergenza prima e la diffusione poi di stipti batterici resistenti e, cosa assai più preoccupante, *multiresistenti*. Ormai scontata da decenni la pressoché totale penicillino-resistenza di *Staphylococcus aureus* [3], preoccupa oggi la vastità del problema della meticillino-resistenza (MRSA) diffusa a livello mondiale con picchi particolarmente rilevanti in Estremo Oriente ma che anche in Italia ha superato valori del 50% in ambiente nosocomiale (**figura 1**) [4], rendendo molto frequentemente necessario il ricorso ad antibiotici lentamente battericidi e dotati di scarse capacità di diffusione tissutale quali i glicopeptidi. Non va peraltro dimenticato che proprio verso questa classe di farmaci sono comparsi nell'ultimo decennio rari ceppi di *S. aureus* con ridotta sensibilità nei loro confronti (GISA), in particolare alla vancomicina [5], a cui non è fortunatamente seguita – almeno per il momento – una loro diffusione su scala endemica come per il fenomeno della meticillino-resistenza [6].

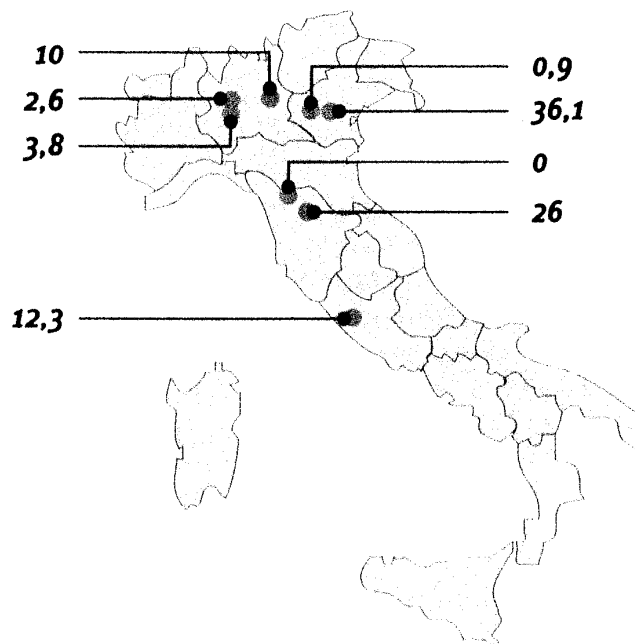
Di dimensioni molto più rilevanti è invece, ormai da oltre un decennio, la comparsa di resistenze ai glicopeptidi da parte degli enterococchi (VRE) – particolarmente preoccupante in una specie già di per sé multiresistente come *Enterococcus faecium* – che in alcuni paesi europei e, in particolare in Italia ed in alcune tipologie di reparto (Terapia intensiva, oncoematologia), ha ormai sfiorato il 20% del totale degli isolati di questo microrganismo (**figura 2**) [7].

Figura 1 Prevalenza (%) di MRSA in Europa e Oriente



Diekema et al., CID 2001, 32 (S.2): S114-32.

Figura 2 E. faecium vancomicina-resistente (%)



Fontana et al., CID 1998, 27 (Suppl. 1): S84-6.

Questi stipiti possono essere resistenti a vancomicina e teicoplanina (*vanA*) o solo alla vancomicina (*vanB*) ma lo sono anche ad un elevato numero di altri antibiotici tra i quali gli aminoglicosidi che hanno rappresentato per molto tempo il

cardine della terapia antienterococcica in associazione con l'ampicillina (**tabella 1; figura 3**). Il risultato finale è che il numero di farmaci a nostra disposizione nei confronti di questi patogeni è veramente esiguo e che nei loro confronti viene pagato un prezzo molto elevato in termini di mortalità e di costi terapeutici (**tabella 2**).

Tabella 1 Sensibilità in vitro di stipti di VREF isolati negli USA

	vanA (72%)	vanB (28%)
Vancomicina	-	-
Teicoplanina	-	+
Ampicillina	-	-
Quinupristina/dalfopristina	+	+
Doxiciclina	-	-
Rifampicina	-	+
Cloramfenicolo	+	+
Novobiocina	+	+
Eritromicina	-	-
Ciprofloxacina	-	-

Eliopoulos et al, AAC 1998, 42: 1088-92.

Figura 3 Prevalenza di enterococchi con resistenza ad alti livelli di aminoglicosidi al Policlinico di Firenze (1990-1994)

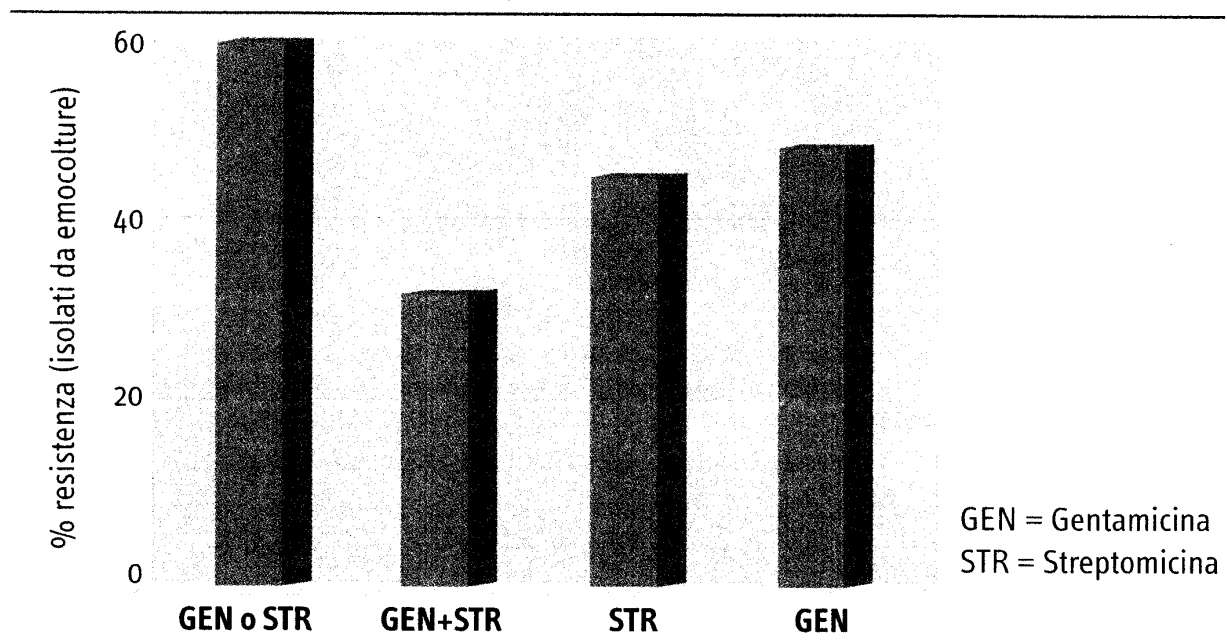


Tabella 2 Mortalità e costi delle batteriemie da VSE e VRE

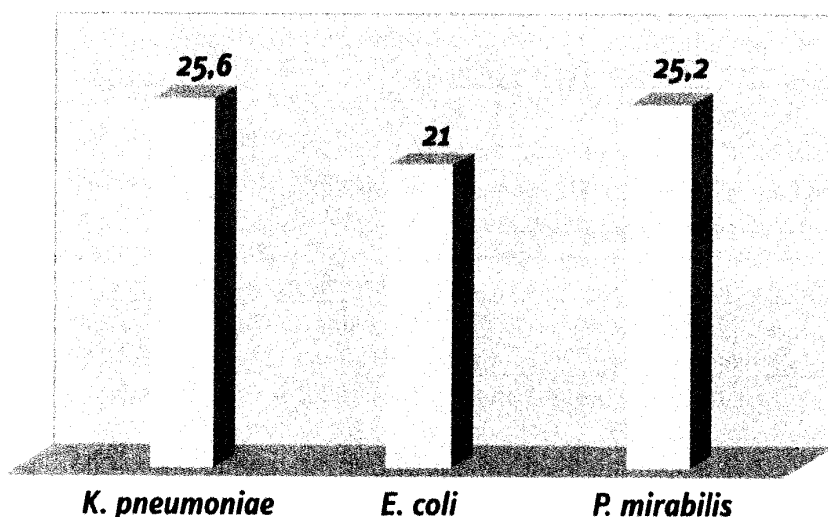
	VSE	VRE
N. pazienti batteriemici	32	21
% mortalità	47	86
Costo/caso in ospedale (\$)	56.707	83.897

Noskin *et al.*, Arch Intern Med 1998, 158: 522-7.

Tra i bacilli Gram-negativi, patogeni quali *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp. hanno acquisito la capacità di produrre beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), che rendono queste specie resistenti ad antibiotici beta-lattamici tra i più impiegati nella terapia delle infezioni ospedaliere quali le cefalosporine di III generazione.

Negli ospedali italiani, lo studio MYSTIC ha evidenziato nel 2002 una prevalenza di stipti ESBL-produttori che andava dal 21% per *E. coli* al 25% per *K. pneumoniae* e *Proteus* spp. e, sebbene ricerche più recenti [8] dimostrino una significativa diminuzione percentuale di queste resistenze (4,4% per *E. coli*; 8% per *K. oxytoca* e 10,2% per *K. pneumoniae*), il fenomeno mantiene un'importanza notevole (figura 4) [9].

Figura 4 Prevalenza (%) di Enterobacteriaceae ESBL+ in ospedali italiani, 1997-2001



Studio MYSTIC, ECCMID 2002.

Nei confronti, infine, di *P. aeruginosa*, paradigma dei patogeni multiresistenti, possiamo contare solo su una decina di antibiotici attivi verso il 60%-80% degli stipti tra beta-lattamine (piperacillina/tazobactam, cefepime, ceftazidime, aztreonam, carbapenemi), aminoglicosidi (gentamicina, amikacina) e fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina) [10]. L'eventuale diffusione di ceppi produttori di carbapenemasi, già comparsi da alcuni anni [10], renderebbe assai problematica la terapia delle relative infezioni che già conosce situazioni veramente drammatiche per la sempre più frequente comparsa di isolati "panresistenti" di questo microrganismo.

Infine, tra i microrganismi anaerobi, il principale meccanismo di resistenza messo in atto da quelli appartenenti al genere *Bacteroides*, in particolare *B. fragilis* consistente nella produzione di beta-lattamasi, mette fuori causa le penicilline non protette da un inibitore "suicida". In Europa si sono diffusi inoltre ceppi resistenti in percentuali anche elevate a molecole considerate fra quelle di scelta verso questi patogeni come clindamicina (11%-38%) e cefoxitina (5%-25%) [11, 12].

Nel trattamento delle infezioni endo-addominali la scelta degli antibiotici è particolarmente importante perché si tratta quasi sempre di istituire una *terapia empirica* dal momento che i tempi occorrenti per l'isolamento degli agenti patogeni sono per solito abbastanza lunghi (per le specie patogene facoltative largamente coinvolte in questa patologia raramente inferiori a 24 ore e l'antibiogramma può richiederne altre 24) e, inoltre, in non pochi casi la terapia rimarrà *necessariamente* empirica per le difficoltà che si frappongono ad una prelievo idoneo o per la incertezza sulla interpretazione dei risultati.

A questo proposito va detto che l'utilità dei dati microbiologici rimane in ogni caso molto controversa perché studi retrospettivi non hanno dimostrato differenze significative nel decorso clinico di pazienti con o senza isolamenti attendibili, evidenziando inoltre che un regime terapeutico *clinicamente efficace* non deve essere cambiato sulla base di questi ultimi. In questi studi la terapia empirica ad ampio spettro, coinvolgente le specie più frequentemente in causa si è dimostrata la scelta migliore. I pazienti che ricevevano una terapia empirica iniziale appropriata presentavano una mortalità inferiore, una degenza più breve ed un numero di reinterventi inferiore a quelli che ricevevano una terapia inappropriata. Tuttavia, il cambio da una terapia inappropriata ad una appropriata si rivelava ancora in grado di influenzare la prognosi (contrariamente a quanto avviene in altre patologie, come ad esempio nella VAP in Terapia intensiva, dove un errore terapeutico iniziale non trova compenso in una successiva terapia appropriata) [13].

Il trattamento delle infezioni chirurgiche complicate deve quindi tenere in debito conto l'eziologia che abbiamo già descritto, unitamente al loro pressoché costante polimicrobismo e alle difficoltà dell'accertamento microbiologico. Le caratteristiche eziologiche pongono problemi non trascurabili nell'impostazione della terapia se condotta con gli antibiotici *sinora disponibili* perché la monoterapia (Linee-Guida IDSA, 2003) prevede l'impiego di un carbapenemico come l'imipenem o il meropenem o di piperacillina/tazobactam, mentre cefepime o aztreonam, *tutti in combinazione con un agente anti-anaerobio* come il metronidazolo o la clindamicina, devono essere riservati al trattamento dei pazienti con allergia alle penicilline.

Nessuno di questi regimi, tuttavia, comprende alcune specie batteriche come, in particolare, gli enterococchi multiresistenti (23% degli isolati) e *S. aureus* in larga parte meticillino-resistente (MRSA) in aggiunta alle specie Gram-negative già descritte per le infezioni comunitarie severe (*Enterobacter*, *Proteus*, *K. pneumoniae* e, con minor frequenza, *P. aeruginosa*).

Alla luce di quanto appena detto, le principali opzioni terapeutiche nelle infezioni intra-addominali complicate sono rappresentate da beta-lattamine ad ampio spettro da impiegare in monoterapia (piperacillina/tazobactam, imipenem, meropenem) oppure da associazioni comprendenti un agente antianaerobio (metronidazolo) ed una cefalosporina di III o IV generazione, un fluorochinolone (ciprofloxacina) o l'aztreonam [1].

La situazione è tuttavia notevolmente evoluta negli ultimi tempi con la disponibilità di nuove molecole antibiotiche quali l'ertapenem e la tigeciclina e, nei confronti dei soli cocchi Gram-positivi, della daptomicina.

L'ertapenem rappresenta infatti una notevole risorsa verso le infezioni sostenute da bacilli Gram-negativi, anche ESBL-produttori ma è nel contempo inattivo nei confronti di MRSA e VRE. Questa ultima caratteristica fa sì che tale molecola si posizioni come un antibiotico valido nella terapia delle infezioni intra-addominali comunitarie ma non in quelle nosocomiali o complicate nelle quali i cocchi Gram-positivi multiresistenti giocano un ruolo importante [14].

La daptomicina, a sua volta, rappresenta con ogni probabilità un'importante risorsa verso le infezioni dovute a MRSA, MRSE e VRE in sostituzione dei glicopeptidi vancomicina e teicoplanina, ma si tratta però di un farmaco "di nicchia", impiegabile cioè in *monoterapia* solo in presenza di un accertamento batteriologico sicuro (evento praticamente inesistente nella patologia intra-addominale) mentre non rappresenta certamente un'arma impiegabile in terapia empirica.

Nelle infezioni endo-addominali, di conseguenza, la daptomicina potrà in un futuro essere impiegata solo *in associazione* con un antibiotico ad ampio spettro scelto fra quelli avanti indicati.

Attualmente un'opzione recentissima, ma da considerarsi tra quelle di prima scelta, è rappresentata dalla tigeciclina che consente una monoterapia attiva verso tutte le componenti prevalentemente in causa ad eccezione di *P. aeruginosa* e *Proteus*.

Questo antibiotico, capostipite della famiglia delle glicilciline e derivato strutturalmente dalla minociclina, possiede un meccanismo d'azione particolare ed un ampio spettro d'azione che comprende microrganismi Gram-negativi e Gram-positivi anche spiccatamente multiresistenti ad altri antibiotici attualmente in uso (tabella 3).

Tabella 3 Tigeciclina: spettro d'azione comparativo con altre classi di antibiotici

	Gram+ resistenti ^a	Gram+	Gram-	Gram- resistenti ^b	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>	Intra- cellulari	Anaerobi
Glicilciline (tigeciclina)			*				
Carbapenemi (imipenem, meropenem)							
Beta-lattamasi/inibitore (piperacillina/tazobactam)							
Cefalosporine III/IV generazione (ceftazidime, cefepime)							
Fluorochinoloni (ciprofloxacina)							

^a Inclusi MRSA e GRE.

^b Inclusi patogeni ESBL+ e *Acinobacter* spp.

* Eccetto *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.

La tigeciclina è dotata infatti di un'elevata attività sia verso le *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*) ESBL-produttrici che verso cocci Gram-positivi difficili quali MRSA, VISA e VRE [15-18]. È invece scarsamente attiva verso *Proteus* spp. ed inattiva verso *P. aeruginosa* mentre è dotata di buona efficacia nei confronti di molti ceppi di un patogeno veramente problematico perché spiccatamente multiresistente come *Acinetobacter* (tabella 4).

La tigeciclina possiede una favorevole farmacocinetica: un elevato grado di penetrazione tissutale, un'emivita prolungata (27-42 ore), un volume di distribuzione >10 l/kg e un legame siero-proteico del 78% [19]. Inoltre, non vi sono differenze significative in alcuni parametri farmacocinetici (concentrazioni al picco ed alla valle, area sottesa alla curva, eliminazione) misurati in soggetti sani e pazienti con infezione intra-addominale complicata [20].

Queste premesse microbiologiche e farmacocinetiche stanno quindi ad indicare come essa possa rappresentare una nuova e valida alternativa terapeutica alle opzioni disponibili in diverse tipologie d'infezione, come quelle intra-addominali, ed alcuni ampi studi clinici internazionali in fase II e III sembrano confermarlo appieno perché la molecola si è dimostrata perfettamente aderente alle caratteri-

Tabella 4 Attività in vitro (MIC_{90} range in mg/l) della tigeciclina [15]

<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-sensibile e -resistente	0,25-0,5	<i>Salmonella</i> spp.	0,5-1
Stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-sensibili	0,25-1	<i>Shigella</i> spp.	0,25-0,5
Stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti	0,5-1	<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,06-0,25	<i>Haemophilus influenzae</i>	1-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03-0,5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,06-0,12
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,25-0,5	<i>Neisseria meningitidis</i>	0,015-0,12
<i>Enterococcus faecium</i>	0,12-0,25	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,5-1
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,5	<i>Bacteroides fragilis</i>	8-16
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	0,03-2	<i>Bacteroides</i> spp.	0,12-4
<i>Escherichia coli</i>	0,25-2	<i>Fusobacterium</i> spp.	0,06
<i>Citrobacter freundii</i>	1-2	<i>Prevotella</i> spp.	0,25-1
<i>Enterobacter</i> spp.	2-4	<i>Eikenella corrodens</i>	2-4
<i>Klebsiella</i> spp.	0,5-2	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,12-0,25
<i>Proteus</i> spp.	8	<i>Clostridium perfringens</i>	0,25-1
<i>Serratia marcescens</i>	2-4	<i>Clostridium difficile</i>	0,12-≤0,25
		<i>Propionibacterium acnes</i>	0,12

stiche eziologiche di queste infezioni e alle necessità di una terapia empirica, così frequentemente attuata in patologia intra-addominale severa.

Un trial clinico aperto randomizzato multicentrico in fase II condotto negli Stati Uniti ha studiato l'efficacia della tigeciclina (50 mg bid dopo dose di carico di 100 mg) per 5-14 giorni in 111 pazienti ospedalizzati con infezione intra-addominale complicata (appendicite perforata e/o gangrenosa, colecistite complicata, diverticolite perforata, peritonite). L'efficacia clinica risultava essere del 72% (80/111 pazienti) a fine terapia e del 55% (61/111 pazienti) al follow-up. Per quanto concerne la tollerabilità, nausea e vomito erano le reazioni avverse più comuni, ma d'intensità generalmente modesta e tale da non richiedere la sospensione del trattamento [21].

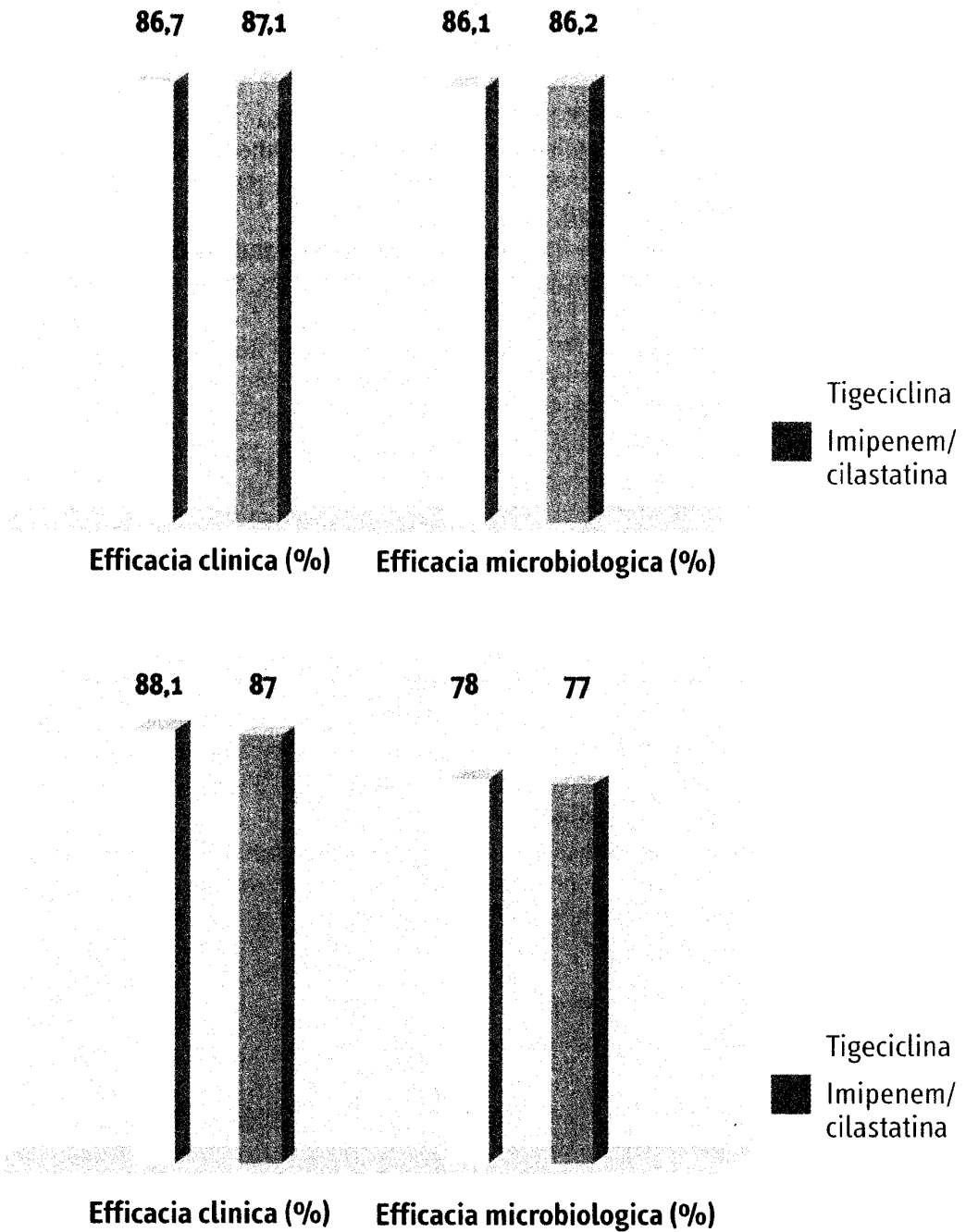
Inoltre, due studi multinazionali randomizzati in doppio cieco [22, 23] in fase III hanno confrontato l'efficacia di tigeciclina 50 mg bid (dopo dose di carico di 100 mg) ed imipenem 500 mg qid per 5-14 giorni in un totale di 1.642 pazienti ospedalizzati per infezione intra-addominale complicata (appendicite, colecistite o diverticolite complicata, ascesso intra-addominale, perforazione intestinale o gastro-duodenale, peritonite) causate per lo più da *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*) e/o anaerobi (*B. fragilis*) [19, 20]. I dati di questi due trial sono stati raggruppati ed analizzati complessivamente e hanno fornito risultati perfettamente sovrapponibili nei due bracci dello studio: efficacia clinica dell'86,7% per la tigeciclina e dell'87,1% per l'imipenem ($p=0,9$), efficacia microbiologica dell'86,1% ed 86,2% rispettivamente ($p=1$), seppure con differenze in base al microrganismo responsabile (*E. cloacae* eradicato maggiormente dall'imipenem, *C. perfringens*, *E. faecalis* e *K. oxytoca* dalla tigeciclina). Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, nei pazienti trattati con tigeciclina erano statisticamente più frequenti nausea (24,4% vs. 19%, $p=0,01$) e vomito (19,2% vs. 14,3%, $p=0,008$), mentre in quelli trattati con imipenem risultavano maggiormente presenti cefalea (3,4% vs. 5,8%, $p=0,025$) e flebite in sede d'infusione (2% vs. 4%, $p=0,019$) [24] (**figura 5; tabella 5**).

Un simile studio ha raggruppati i dati di altri due trial multinazionali randomizzati in doppio cieco in fase III [24, 25] condotti su 1005 pazienti ospedalizzati con infezione intra-addominale complicata per lo più causata da *E. coli* (64,3%); il trattamento prevedeva la somministrazione di tigeciclina 50 mg bid (dopo dose di carico di 100 mg) od imipenem 500 mg qid per 5-14 giorni. L'efficacia clinica al follow-up era dell'88,1% per la tigeciclina e dell'87% per l'imipenem ($p=0,59$), mentre l'eradicazione microbiologica si attestava al 78% ed al 77% ($p=0,81$) [25].

Concludendo, la terapia delle infezioni intra-addominali complicate si avvale oggi da un lato di antibiotici largamente sperimentati in questo campo – come la piperacillina/tazobactam, i carbapenemi, l'aztreonam a seconda delle situazioni in monoterapia o in associazione con un aminoglicoside o con metronidazolo o clindamicina – e dall'altro di molecole nuove come la tigeciclina che possiede le caratteristiche necessarie per l'impiego in monoterapia empirica.

Poiché nessun antibiotico può coprire tutte le possibili eziologie, qualora si abbia la dimostrazione o il sospetto che nell'infezione sia coinvolto *Pseudomonas aeruginosa* o *Proteus* spp., occorrerebbe aggiungere alla tigeciclina un fluorochinolone (ciprofloxacina) o un aminoglicoside (gentamicina o amikacina) (**tabella 6**).

Figura 5 Efficacia comparativa della tigeciclina nella terapia delle infezioni intra-addominali complicate secondo due studi (dall'alto al basso [22] e [23])



**Le infezioni
intra-addominali
complicate**

Tabella 5 Tasso di eradicazione (%) del microrganismo responsabile di un'infezione intra-addominale complicata trattata con tigeciclina o imipenem [21]

Agente causale	Tigeciclina	Imipenem	p
<i>Bacteroides fragilis</i>	78,2	80,8	0,67
<i>Citrobacter freundii</i>	75	75	1
<i>Clostridium perfringens</i>	94,7	90,9	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	87,5	94,1	0,60
<i>Enterococcus faecalis</i> (VSE)	78,8	74,5	0,65
<i>Escherichia coli</i>	86,2	87,1	0,81
<i>Klebsiella oxytoca</i>	95	89,5	0,60
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	88,5	90	0,79
<i>Peptostreptococcus</i>	76,5	72,7	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	84,6	86,1	0,85
MRSA	75	33,3	0,48
MSSA	92,9	91,7	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	86,6	75,9	0,056

Tabella 6 *Terapia delle infezioni intra-addominali ospedaliere o nei soggetti a rischio*

Antibiotico	Dosi	Osservazioni
Imipenem	A 4 g/die e.v. B 240 mg e.v.	Non attivo su MRSA ed enterococchi Attivo su <i>P. aeruginosa</i> Attivo sui ceppi ESBL-produttori Alternativa: meropenem
<i>oppure</i>		
Piperacillina/ tazobactam	A 13,5-18 g/die e.v. B 112,5 mg/kg ogni 8 ore e.v.	Attiva su <i>P. aeruginosa</i> , enterococchi e talora su ceppi ESBL-produttori Inattiva su MRSA e VRE
Tigeciclina	A 100 mg e.v. seguiti da 50 mg ogni 12 ore e.v.	Attiva verso la quasi totalità dei patogeni in causa in queste infezioni ad eccezione di <i>P. aeruginosa</i> e <i>Proteus</i> . Attiva verso anaerobi, MRSA, enterococchi anche VRE e ceppi di <i>Enterobacteriaceae</i> ESBL-produttori <i>Farmaco di nuovo impiego in terapia</i>
<i>Per allergia alla penicillina</i>		
Aztreonam +	A 8 g/die e.v. B 300 mg/kg	Regime inattivo verso enterococchi, MRSA e VRE
Metronidazolo	A 2 g/die e.v. B 15-35 mg/kg e.v.	
<i>oppure</i>		
Clindamicina +	A 600 mg x 2 e.v. B 15-25 mg/kg	Alternativa: metronidazolo
Amikacina	A 500 mg x 2 e.v. B 5 mg/kg/die e.v.	Alternativa: gentamicina Regime non attivo verso enterococchi, MRSA e VRE

A = adulti; B = bambini.
Nota: Tutti i regimi terapeutici ad eccezione della tigeciclina indicati in tabella *non* sono attivi verso MRSA, MRSE e VRE. Quando vi sia ragione di sospettare questa eziologia o essa venga dimostrata e non possa essere impiegata la tigeciclina, impostare una terapia con linezolid, teicoplanina o vancomicina.

Bibliografia

- [1] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. *Guidelines for selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections*. Clin Infect Dis 2003, 37: 997-1005.
- [2] Barie PS. *Management of complicated intra-abdominal infections*. J Chemother 1999, 11: 464-77.
- [3] Chambers HF. *The changing epidemiology of Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 2001, 7: 178-82.
- [4] Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytikäinen O, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002*. Emerg Infect Dis 2004, 10: 1627-34.
- [5] Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility*. J Antimicrob Chemother 1997, 40: 135-6.
- [6] Goldstein FW, Kitzis MD. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: no apocalypse now*. Clin Microbiol Infect 2003, 9: 761-5.
- [7] Goossens H, Jabes D, Rossi R, et al. *European survey of vancomycin-resistant enterococci in at-risk hospital wards and in vitro susceptibility testing of ramoplanin against these isolates*. J Antimicrob Chemother 2003, 51 (Suppl 3): iii5-iii12.
- [8] Giacobone E, Romero E, Cipriani P, et al. *Analysis of 5-year antimicrobial surveillance data from the MYSTIC program in Italy (1997-2001)*. Clin Microbiol Infect 2002, 8 (S1): 163.
- [9] Luzzaro F, Mezzatesta M, Mugnaioli C, et al. *Trends in production of extended-spectrum beta-lactamases among enterobacteria of medical interest: report of the second Italian nationwide survey*. J Clin Microbiol 2006, 44: 1659-64.
- [10] Gales AC, Jones RN, Turnidge J, et al. *Characterization of Pseudomonas aeruginosa isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999*. Clin Infect Dis 2001, 32 (Suppl 2): S146-55.
- [11] Nordmann P, Poirel L. *Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes*. Clin Microbiol Infect 2002, 8: 321-31.
- [12] Hedberg M, Nord CE, ESCMID. Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. *Antimicrobial susceptibility of Bacteroides fragilis group isolates in Europe*. Clin Microbiol Infect 2003, 9: 475-88.
- [13] Wilson SE, Turpin RS, Hu XH, et al. *Does the initial choice of antimicrobial therapy affect length of stay of patients with complicated intra-abdominal infections?* The American Surgeon 2005, 71: 816-20.
- [14] Wittau M, Agner E, Kaefer V, et al. *Intrabdominal tissue concentrations of ertapenem*. J. Antimicrob. Chemother 2006, 57: 312-16.
- [15] Felmingham D. *Tigecycline - the first glycylcycline to undergo clinical development: an overview of in vitro activity compared to tetracycline*. J Chemother 2005, 17 (Suppl 1): 5-11.
- [16] Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN. *In vitro antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant Gram positive blood stream infection isolates and strains producing extended spectrum beta-lactamases*. Diagn Microbiol Infect Dis 2001, 40: 173-7.
- [17] Petersen PJ, Bradford PA, Weiss WJ, et al. *In vitro and in vivo activities of tigecycline (GAR-936), daptomycin, and comparative antimicrobial agents against glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus and other resistant Gram-positive pathogens*. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 2595-601.
- [18] Fritsche TR, Kirby JT, Jones RN. *In vitro and activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and Gram-positive cutaneous infections*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004, 36: 2644-5.
- [19] Rello J. *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline*. J Chemother 2005, 17 (Suppl 1): 12-22.

- [20] Darling IM, Cirincione BB, Owen JS. *Noncompartmental pharmacokinetics of tigecycline in phase 3 studies of patients with complicated skin and skin-structure and intra-abdominal infections*. Abstracts 45th ICAAC, Washington 2005, n. A-20.
- [21] Murray J, Wilson S, Klein S, et al. *The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trial*. Abstracts 43rd ICAAC, Chicago 2003, n. L-739.
- [22] Dartois N, Gioud-Paquet M, Ellis-Grosse EJ, Loh E, Tigecycline 306 Study Group. *Tigecycline vs imipenem/cilastatin for treatment of complicated intra-abdominal infections*. Abstracts 44th ICAAC, Washington 2004, n. 3841.
- [23] Ellis-Grosse EJ, Loh E, Tigecycline 301 Study Group. *Tigecycline compared with imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections*. Clin Microbiol Infect 2005, 11 (Suppl 2): 422.
- [24] Babinchak T, Ellis-Grosse EJ, Dartois N, Rose GM, Loh E, Tigecycline 301 and 306 Study Groups. *The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data*. Clin Infect Dis 2005, 41 (Suppl 5): S354-67.
- [25] Schell S, Mallick R, Yu H, Sun S. *Predictors of length of intravenous antibiotic treatment and hospitalization in patients hospitalized with complicated intra-abdominal infections (cIAI): findings from pooled clinical studies comparing tigecycline with imipenem/cilastatin*. Abstracts 45th ICAAC, Washington 2005, n. O-182.

1ª edizione novembre 2006
© Copyright 2006 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel novembre 2006
da EuroLit, Roma

Grafica: Vito Eletti

RIPRODUZIONE VIETATA AI SENSI DI LEGGE
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)
Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume,
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
neppure per uso interno o didattico.

Copia omaggio per la Classe medica.
Visita la venofita
Cod. P/006-166150

QUADERNISITA

Con il contributo educativo di

Wyeth
www.wyeth.it