

Special Article



성인 복강 내 감염 항생제 사용지침

윤영경 ^{ID 1,2}, 문치숙 ^{ID 2,3}, 김지은 ^{ID 4,5}, 허상택 ^{ID 5,6}, 이미숙 ^{ID 5,7}, 이신원 ^{ID 5,8}, 권기태 ^{ID 2,9}, 김신우 ^{ID 2,10}, 대한항균요법학회, 대한감염학회

¹고려대학교 의과대학
²대한항균요법학회
³인제대학교 의과대학
⁴한양대학교 의과대학
⁵대한감염학회
⁶제주대학교 의과대학
⁷경희대학교 의과대학
⁸부산대학교 의과대학
⁹경북대학교 의과대학 및 칠곡경북대병원
¹⁰경북대학교 의과대학 및 경북대병원



Received: Nov 2, 2022
Accepted: Dec 12, 2022
Published online: Dec 21, 2022

Corresponding Author:

Shin-Woo Kim, MD

Korean Society for Antimicrobial Therapy;
Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Kyungpook National University,
23 Secho-daero, 74-gil, Secho-gu, Seoul.
Seochotown Trapalace #806, Korea.
Tel: +82-2-557-1755
Fax: +82-2-6499-1755
Email: ksc@ksac.or.kr

Copyright © 2022 by The Korean Society
of Infectious Diseases, Korean Society for
Antimicrobial Therapy, and The Korean Society
for AIDS

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is properly
cited.

ORCID iDs

Young-Kyung Yoon ^{ID}
<https://orcid.org/0000-0001-8435-935X>
Chisook Moon ^{ID}
<https://orcid.org/0000-0002-9063-9312>
Jieun Kim ^{ID}
<https://orcid.org/0000-0002-6214-3889>
Sang Taek Heo ^{ID}
<https://orcid.org/0000-0001-8947-5069>
Mi Suk Lee ^{ID}
<https://orcid.org/0000-0001-8951-5032>

ABSTRACT

본 지침은 한국에서의 복강 내 감염에 대한 올바른 항생제 사용을 목표로 실용적인 정보를 제공하기 위한 것이다. 본 항생제 사용 지침 권고안의 제정은 근거 중심 진료를 위해 체계적 문헌 고찰을 기반으로, 최신 연구 결과들을 활용하여 임상 의사가 환자 진료 과정에서 생기는 임상 질문들에 대한 답을 찾을 수 있도록 핵심 질문을 중심으로 작성되었다. 국내 복강내 감염 원인체 자료, 원인체들의 항생제 감수성 및 국내에서 사용 가능한 항생제를 고려하여 지침을 제작하였다.




Keywords: 복강 내 감염(intraabdominal infections); 항생제(anti-bacterial agents); 치료 지침(practice guideline)

지침의 사용 안내

본 권고안은 복강내 감염 환자에서 항생제 사용에 대한 기본적인 원칙을 현재 국내 실정을 고려하여 제시하는 것입니다. 본 진료 지침은 모든 환자에 대해서 일률적으로 적용하기 위한 목적보다 각 환자의 여러 상황을 고려하여 직접 환자를 진료하는 의사에게 참고 자료로 제공 되는 것입니다. 그러므로 본 진료 지침이 임상 의사의 최종적 판단에 대한 적정성 평가를 위한 기준으로 활용될 수 없습니다. 또한, 본 진료 지침은 개인적인 진료 및 교육 목적으로 활용 될 수 있지만, 상업적 목적이거나 진료 심사 목적 등으로 사용될 수 없습니다. 진료 및 교육 이외의 목적으로 사용하고자 하는 경우에는 제정위원회에 서면 요구서를 제출하여 서면 동의를 얻어야 합니다.

I. 머리말

복강 내 감염은 복강 내 노출된 미생물에 의해 장기에 염증이 발생한 경우를 광범위하게 포함하며, 복막염 또한 복강과 그 안에 포함된 장기를 둘러싸고 있는 복막의 염증으로, 목적에 따라 다양하게 분류할 수 있다(Table 1)[1-4]. 발생 원인에 따른 분류로 [2, 5], 일차성 복강 내

Shinwon Lee 
<https://orcid.org/0000-0001-7652-7093>
 Ki-Tae Kwon 
<https://orcid.org/0000-0003-4666-0672>
 Shin-Woo Kim 
<https://orcid.org/0000-0002-3755-8249>

Funding

This work was supported by the Research Program of the Korean Society for Antimicrobial Therapy.

Conflict of Interest

No conflict of interest

Author Contribution

Conceptualization: SWK. Data curation: YKY, CM, JK, STH, MSL, SL, SWK. Formal analysis: YKY, CM, JK, MSL, SL, SWK. Funding acquisition: SWK. Investigation: YKY, CM, JK, STH, MSL, SL. Project administration: SWK. Supervision: SWK. Validation: SWK. Writing - original draft: YKY, CM, JK, STH, MSL, SL, SWK. Writing - review & editing: YKY, CM, JK, STH, MSL, SL, SWK.

감염은 세균의 자발적인 복강 내 침범에 의한 원인 미상의 감염이며 주로 유아나 소아 혹은 간경변 및 복막 투석 환자, 면역저하자에서 단일 미생물에 의해 발생한다 [4]. 이차성 복강 내 감염은 위장관 천공, 장내 괴사 등으로 점차 복강 내 광범위하게 침투하는 감염의 과정을 포함하며, 다균성 감염이 흔하다. 이런 경우 지역사회획득 감염과 의료관련 감염으로 다시 분류할 수 있다 [2, 3]. 삼차성 복강 내 감염은 주로 이차성 복강 내 감염이 지속되거나 재발한 경우로 주로 병원성 미생물에 의해 발생한다. 일반적으로 이차성 복막염 치료를 위한 수술 후 발생하는 경우가 흔하고, 면역저하자에서 병독성이 낮은 원인균에 의한 발생을 포함한다 [1, 4](Table 1).

임상적 중증도에 따라 경증, 중등도, 중증으로 분류할 수 있으며, 특히 중증은 Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II(APACHE II) score ≥ 15 인 경우가 포함된다 [1, 4]. 가장 흔한 분류는 해부학적 위치에 따라 분류한 복잡성과 비복잡성 복강 내 감염으로, 감염의 범위가 위장관을 넘어 복강으로 파급되어 농양이나 복막염이 발생한 경우를 복잡성 복강 내 감염으로 정의하는 반면, 해부학적인 구분이 유지되면서 단일 장기에 국한되어 발생한 염증은 비복잡성 복강내 감염으로 정의하고 주로 위장관 벽내 염증 병변을 의미한다 [1, 2]. 본 지침에서는 Table 1과 같이 용어를 정의하고자 한다 [2, 5]. 좀더 나아가 1) 지역사회 획득/조기 획득 의료관련(입원 7일 미만) 또는 늦은 획득 의료관련(입원 7일 이상)/최근 항균제 치료력 2) 중증도 및 3) 해부학적 파괴 유무의 3가지를 기준으로 분류하는 새로운 방안을 제시하기도 한다 [5]. 이는 적절한 경험적 항생제 선택을 위한 분류이고 고려할 만 하나 대부분의 연구 및 지침에서 이런 나뉨 보다 지역사회 감염과 의료관련 감염의 단순한 방법이 채용되고 있다 [6-8]. 이 지침에서도 지역사회 감염과 의료관련 감염의 두 상황(setting)으로 구분하여 접근하였다. 지역사회 감염과 의료관련 감염의 단순한 구분만으로 항생제 선택은 제한이 있어 이에 추가하여 다제내성균(multiple drug resistance organisms: MDRO)의 위험을 평가하여 '다제내성균 위험'의 유무로 접근하는 것을 선택하고자 한다. 복막투석 카테타관련 복막염 혹은 국내에서 종종 관찰되는 결핵성 복막염은 특별한 형태의 복막염으로 분류하고자 한다(Table 1).

복강 내 감염증이 시작된 장기의 위치에 따라 주요 원인균이 다른데, 상부 위장관에서 하부 위장관으로 갈수록 노출되는 세균의 양과 혐기균의 비율이 증가한다 [9]. 위가 천공된 경우 *Lactobacilli* spp. 혹은 *Streptococcus* spp.에 의한 감염이 흔하고, 소장 천공은 *Lactobacilli* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, 대장 천공은 *Bacteroides* spp. 혹은 *Bifidobacterium bifidum*에 의한 감염이 흔하다 [10]. 환자는 제한적 복막염 또는 전체적 복막의 염증을 일으킬 수 있고 패혈증 및 패혈성 쇼크로 진행할 수 있다. 적절하지 못한 항생제 치료는 나쁜 예후를 가져오며 시

Table 1. Classification and common pathogens of peritonitis

Type	Subtype	Definition	Microbiology
Uncomplicated	Primary	Due to bacterial translocation or hematogenous seeding No break in integrity of the GI tract	Monomicrobial: Enteric Gram-negatives, <i>Enterococcus</i> , or streptococci
Complicated	Secondary	Microscopic or macroscopic perforation	Polymicrobial; Enteric Gram-negatives, Gram-positive cocci (<i>Enterococcus</i> , etc.), and enteric anaerobes
	Tertiary	Persistent or recurrent development after treatment of secondary peritonitis	Nosocomial organisms; enterococci, staphylococci; resistant Gram-negative bacilli, and yeast
Peritoneal dialysis associated		Seeding of the peritoneum due to dialysis catheter	Usually monomicrobial; skin flora, <i>Staphylococcus aureus</i> , yeast
Tuberculous		Peritonitis due to reactivation of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in the peritoneum	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

기적절한 항생제의 사용 및 균의 동정 및 감수성에 일치하는 항생제 치료가 예후를 좋게 한다 [2, 6, 11]. 그러므로 적절한 원인체에 대한 추정, 평가 및 항생제의 사용은 매우 임상 진료에서 매우 중요하다.

1. 배경 및 목적

국내 복강 내 감염의 항생제 사용에 대한 지침은 2010년에 ‘소화기계 감염 진료지침 권고안’으로 발표된 바 있다 [12]. 이는 ‘성인 복강 내 감염 항생제 사용지침 권고안’ 보다 넓은 범위의 항생제 사용지침이다. 이번 권고안 사용지침 개발위원회는 지침 개발의 질환 대상을 복강 내 감염으로 정하였다.

복강 내 감염 원인 균주의 변화, 특히 항생제 내성 균주의 증가 및 새로운 항생제의 개발 등으로 인해 복강 내 감염에 대한 항생제 치료 지침의 개정이 필요하다. 최근 국내 복강 내 감염의 원인균에 대한 조사가 다기관연구로 발표되었으며 [13], 이와 더불어 새로운 국내 항생제 사용 지침을 발표하고자 하였다. 이를 통해 항생제를 올바르게 사용하여 과도하거나 잘못된 사용을 감소시켜 항생제 내성의 유도를 줄이고 비용 및 부작용을 감소시키는 동시에 임상적 예후를 좋게 하고자 하는 항생제 스텐어드십의 목적 또한 가지고 있다 [14].

2. 범위

본 진료 지침에서는 현재 국내 실정을 고려하여 복강 내 감염 의심 환자에 대한 항생제 사용의 기본 원칙을 제시한다. 특히, 복막염 및 복강 내 농양, 담낭 및 담도 감염을 중심으로 기술하였다. 췌장 감염, 간농양 등은 포함하지 않았다. 결핵성 복막염도 별도의 주제로 향후 폐외 결핵의 치료 영역에서 다루어 질 부분이다. 추후 국내 상황의 변화에 따라 주기적으로 수정이 이루어질 예정이다.

3. 임상진료지침 개발위원회 구성

2021년 대한화학요법학회 및 대한감염학회에서 추천된 전문가 8명이 참여하였다.

4. 문헌 검색 방법

성인에서 복강 내 감염의 항생제 치료관련 문헌들을 체계적으로 검색하고 이전 임상진료지침들도 검토하였다.

본 임상 진료 지침 제정을 위한 주요 검색 데이터베이스로 PubMed(www.pubmed.gov)와 EMBASE(www.embase.com)을 이용하였고, 국내 문헌 검색은 한국학술문헌데이터베이스(KMBase, kmbase.medric.or.kr)와 KoreaMed(www.koreamed.org)를 활용하였다. 문헌 검색은 2022년 1월에 문헌 검색 전문가가 체계적인 문헌 검색을 수행하였으며, 각 핵심질문별로 통제(PubMed와 Cochrane Library는 MeSH 용어, Embase는 Emtree 용어)와 자연어를 조합하여 민감도 높은 검색을 진행하였다. 선별한 참고 문헌을 검토하였고, 본 임상 진료 지침에 총 174개의 참고 문헌을 인용하였다.

5. 핵심 질문(key question) 설정 및 합의 도출 과정

본 임상 진료 지침은 임상 의사가 복강 내 감염 환자의 항생제 치료 과정에서 가질 수 있는 주요 임상 질문들에 대한 답을 찾을 수 있도록 핵심 질문을 중심으로 개발되었다. 국내 상황을

고려하여, 총 9개의 핵심 질문을 지침 개발위원회 의견 조율을 통해 최종적으로 선정하였다. 공동의 합의점을 찾기 위한 합의안 도출은 명목집단기법을 주로 사용하였다.

6. 권고 강도 및 근거 수준

전문가 패널은 근거 수준 및 권고의 강도를 GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <http://www.gradeworkinggroup.org>) 방법을 이용하여 명기하였다. 즉, 근거 수준은 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)으로 분류하였고, 권고의 강도는 강함(strong)과 약함(weak)으로 분류하였다(Table 2, Fig.1).

7. 외부 전문가 평가

지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 마련된 지침 권고안을 근거로 전문가 그룹의 2차 평가의견을 수렴하였으며, 논의된 내용은 추가적인 지침 개발위원회의 내부 회의를 통하여 수정 및 보완하였다. 추가적으로 기타 전문가 그룹의 의견을 수렴하였으며, 이를 바탕으로 지침을 완성하였다.

대한항균요법학회 및 대한감염학회가 지침을 발간하기 전에 검토 및 승인하였다.

8. 용어 및 약어 정리

본 지침에서는 의학용어집 제 6판(대한의사협회 발행, 2020년 3월 개정)을 기준으로 관련된 학술 용어들을 한글로 표기하였으며, 한글로 의미 전달이 명확하지 않을 경우 한글로 표시한 후 괄호 내에 영문 표기를 병기하였다. 병원체 이름, 고유명사, 약품명, 단위 등과 같이 한글로 표시할 수 없는 용어들은 영문으로 표기하였다.

II. 권고안

1. 핵심 질문 요약

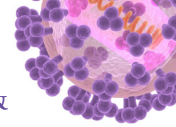
① 일차성 및 복잡성 복강 내 감염의 주요 원인균은 무엇인가?

What are the main causes of primary and complicated intra-abdominal infections?

Table 2. Strength and quality of recommendations (GRADE system)

Study design	Evaluation of the quality of evidence				Strength of recommendations
	Initial grading of the quality of evidence	Consider lowering the grade if:	Consider raising the grade if:	Quality of evidence	
Randomized trials	High	Bias risk Serious: -1 Highly serious: -2 Inconsistency Serious: -1 Highly serious: -2	Effect size Large: +1 Very large: +2 Positive relationship Yes: +1	High: 4 points Moderate: 3 points Low: 2 points Very low: 1 point	Strong: Belief that benefits are clearly larger or smaller than the harms Weak: All non-strong recommendations
Observational study	Low	Indirectness Serious: -1 Highly serious: -2 Imprecision Serious: -1 Highly serious: -2 Publication bias Strongly suspicious: -1	Confounding variables: Raising the certainty of effect estimation: +1		

GRADE, grading of recommendations assessment, development, and evaluation.



- ② 일차성 복막염의 경험적 항생제 치료는?
What are the empirical antibiotic treatments for primary peritonitis?
- ③ 복잡성 복막염의 경험적 항생제 치료는?
What are the empirical antibiotic treatments for complicated peritonitis?
- ④ 담낭 및 담도 감염의 주요 원인균은 무엇인가?
What are the main causes of gallbladder and biliary tract infections?
- ⑤ 담낭 및 담도 감염의 경험적 항생제 치료는?
What are the empirical antibiotic treatments for gallbladder and biliary tract infections?
- ⑥ 항생제 내성균에 대한 고려를 할 위험인자는 무엇인가?
What are the risk factors to consider for antibiotic-resistant bacteria?
- ⑦ 복강내 및 담도 배액관에서 동정된 균의 감수성에 맞춘 치료는 필요한가?

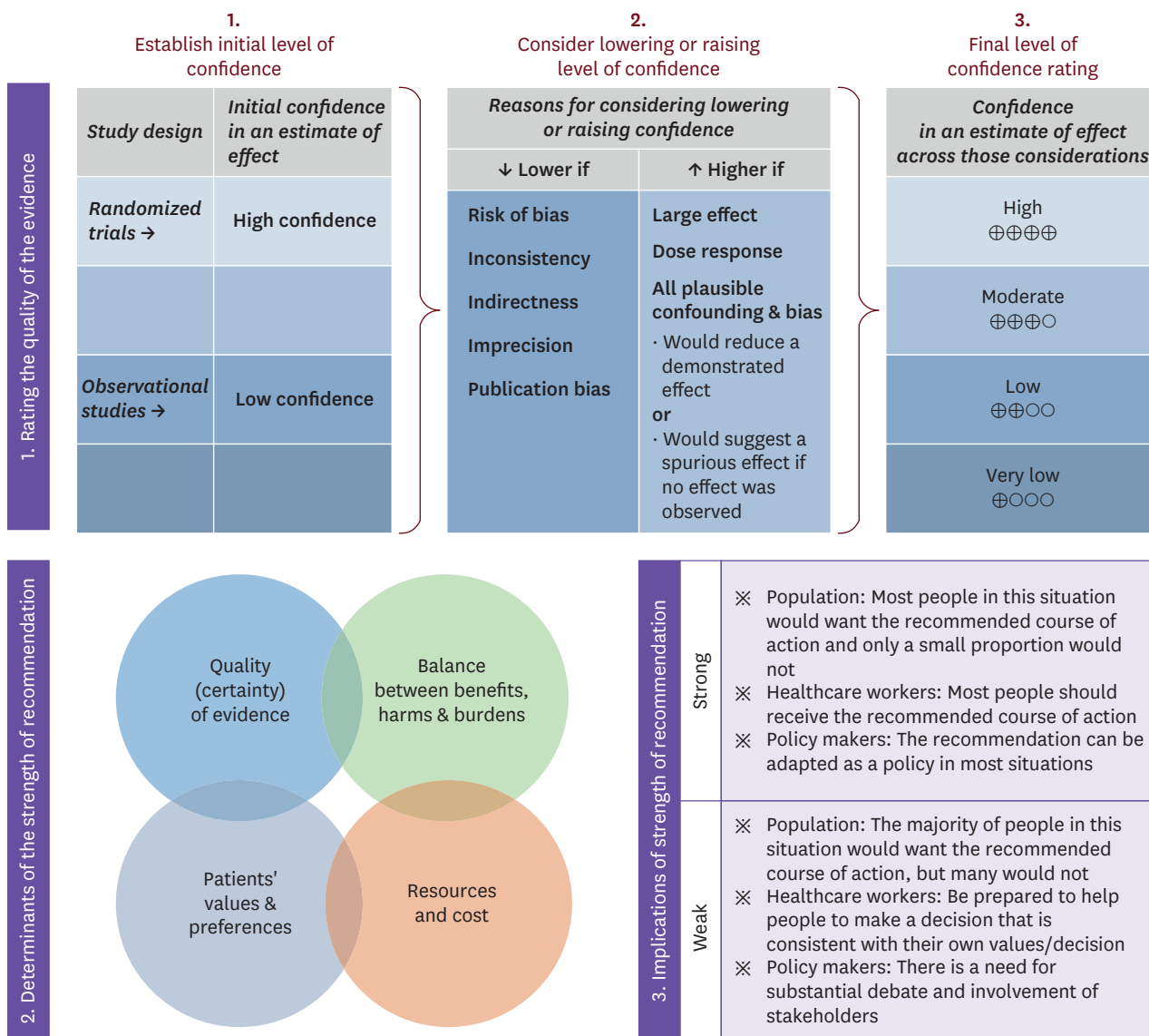


Figure 1. GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <http://www.gradeworkinggroup.org>)

Is treatment tailored to the susceptibility of the bacteria identified in the abdominal cavity and biliary drainage duct necessary?

㉔ 복강 내 감염의 적절한 항생제 치료 기간은?

What is the appropriate duration of antibiotic treatment for intra-abdominal infections?

㉕ 복강 내 검체에서 분리된 칸디다균에 대한 치료가 필요한가?

Is treatment necessary for *Candida* spp. isolated from a culture of intra-abdominal specimen?

2. 핵심 질문 별 권고 지침

핵심질문 1: 일차성 및 복잡성 복강내 감염의 주요 원인균은 무엇인가?

What are the main causes of primary and complicated intra-abdominal infections?

1. 복강 내 감염증을 일으키는 가장 흔한 원인균은 Enterobacteriaceae로, *Escherichia coli*와 *Klebsiella pneumoniae*를 고려해야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 의료관련 복강 내 감염증이라면, extended-spectrum β -lactamases(ESBL) 생성균이나 carbapenem 내성균, *Enterococcus* spp. 혹은 *Candida* spp.의 가능성을 고려해야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).

일차성 복강 내 감염은 전체 복강 내 감염증의 약 1%를 차지한다 [15, 16]. 일차성 복강 내 감염의 약 70%가 간경변 환자에서 발생하며 나머지 30%는 면역저하자에서 발생한다 [17]. 한 연구에 따르면 일차성 복강 내 감염 환자 중 약 반수에서만 배양 검사를 시행하기 때문에, 약 35%에서만 원인균을 확인할 수 있었다 [17]. 일반적으로 약 60%가 그람음성균에 의한 감염이고, 진균 감염은 5% 미만이다. 발생 기전은 주로 장내 세균의 전위에 의해 발생하므로, 가장 흔한 원인균은 *E. coli*이며, 그 다음으로, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* 등이 흔하다 [18]. 최근 간경변 환자에서 일차성 복강 내 감염의 약 35%가 다제내성균에 의해 발생되어 초기 경험적 항생제 치료에 반응하는 경우가 감소하고 있다 [19].

복잡성 복강 내 감염의 원인균에 대한 대표적인 연구는 Sartelli 등의 complicated intra-abdominal infections worldwide observational study (CIAOW) 연구와 Waele 등의 extended prevalence of infection in the intensive care unit (EPIC) II 연구가 있다 [20, 21]. CIAOW 연구는 2012년부터 2013년 사이에 68개 의료 기관에서 복잡성 복강 내 감염에 의해 수술이나 시술을 받은 성인 환자를 대상으로 한 다기관 관찰 연구이다 [20]. 총 1,898 명의 환자가 포함되었으며, 86.7%가 지역사회 획득 감염이었고, 나머지 13.3%가 의료관련 감염이었다. 43.6%가 미만성 복막염이었던 반면 56.4%는 복강 내 농양이나 국소 복막염이었으며 전체 사망률은 10.5%이었다. EPIC II 연구는 2007년 75개국에서 1,265개의 중환자실에서 치료받은 1392명의 복잡성 복강 내 감염증 성인 환자를 대상으로 하였으며 전체 사망률은 24.4%이었다 [21]. CIAOW 연구와 EPIC II 연구 모두 가장 흔한 원인균은 호기성그람음성균이었고 각각 63%와 48%로 확인되었다. 그 다음으로 호기성 그람양성균 22.7%와 28.4%, 혐기균 7.7%와 11.3%, 진균 6.4%와 10.1% 등이었다 [20, 21].

CIAOW 연구에 따르면, 호기성그람음성균은 *E. coli*(57.3%)가 가장 흔하고, *Klebsiella* spp. (15.7%), *Pseudomonas* spp.(7.7%), *Enterobacter* spp.(6.7%), *Proteus*(4.9%) 순으로 흔하였다 [20]. 반면, EPIC II 연구에서도 가장 흔한 원인균은 *E. coli*(34.1%)이었으나, *Pseudomonas* spp.(13.9%),

Klebsiella spp.(13.7%), *Enterobacter* spp.(12.4%), *Proteus* spp.(7.6%), *Acinetobacter* spp.(5.7%) 순으로 확인되었다 [21]. 호기성그램양성균의 경우 CIAOW 연구에서는 *Enterococcus* spp.(56.6%)가 가장 흔하고, *Streptococcus* spp.(22.8%), *S. aureus*(10.2%) 순으로 흔하였다 [20]. 반면, EPIC II 연구에서도 가장 흔한 원인균은 *Enterococcus* spp.(56.6%)이었으나, *S. aureus*(15.0%), *Streptococcus* spp.(13.9%)순서로 흔하였다 [21]. 혐기균의 경우, CIAOW 연구에서는 *Bacteroides* spp.(75.2%)가 가장 흔하였으나, EPIC II 연구에서는 *Clostridium* spp.(64.4%)가 가장 흔하였다 [20, 21].

복잡성 복강 내 감염증의 주요 원인균은 복강 내 감염이 시작된 해부학적인 위치 외에도 환자의 특성과 임상 양상, 의료관련 요인 및 그 지역의 항생제 내성 양상 등에 따라 다를 수 있다. 비록 복잡성 복강 내 감염증에 국한된 자료는 제한적이지만, 담도계 감염을 포함하는 복강 내 감염의 원인균에 대한 자료는 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends(SMART) 연구 결과가 가장 많이 인용된다 [22]. 복강 내 감염증을 일으키는 가장 흔한 원인균은 68.3%-89.5%를 차지하는 Enterobacteriaceae로, *E. coli*와 *K. pneumoniae*가 가장 흔하다. 그 밖에도 *Enterobacter cloacae* 혹은 *Pseudomonas aeruginosa*가 흔하며, 최근 아시아 지역에서는 *Acinetobacter baumannii*도 증가하고 있다 [23-25]. 아시아 태평양 지역의 복강 내 감염증 환자들에서 2002년부터 2010년까지 분리된 2189 개의 임상분리주를 포함하는 한 연구에 따르면, 가장 흔한 원인균은 *E. coli*(48.5%)였으며, 그 다음으로, *K. pneumoniae*(20.2%), *P. aeruginosa*(10.5%), *A. baumannii*(5.0%), *E. cloacae*(4.6%)가 확인되었다 [26]. 중국에서 2002년부터 2009년까지 3420개의 임상분리주를 분석한 연구와 대만에서 2006년부터 2010년까지 2,417개의 임상분리주를 포함한 연구에서도 각각 가장 흔한 5가지 원인균의 종류는 다르지 않았다 [23, 27]. 반면, 2005년부터 2007년까지 수집된 균주를 포함하는 미국이나 유럽 연구들에서는 *A. baumannii* 대신 *Proteus mirabilis*가 흔하였고 [28], 싱가포르 지역의 연구에서는 *A. baumannii* 대신 *Enterococcus* spp.가 주요 원인균으로 확인되었다 [29].

2005년부터 2010년까지 SMART 연구 결과에 따르면 ESBL 생성 Enterobacteriaceae의 전세계적인 발생 추이는 아시아 태평양 지역의 경우 2005년 23%, 2006년 27%, 2007년 38%, 2008년 32%, 2009년 35%, 2010년 29%로 유럽이나 북미 지역에서 같은 기간 10% 내외로 확인된 결과보다 상대적으로 높았다 [29]. 2002년부터 2010년 사이에 아시아 태평양 지역에서 복강 내 감염증에서 분리된 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중 ESBL 생성균의 유병률은 각각 28.2%와 22.1%이었고, 한국의 경우 평균과 유사한 25.9%와 24.5%이었다 [30]. 이러한 국내 ESBL 생성 Enterobacteriaceae의 내성률은 중국, 태국, 베트남보다는 낮았으나 호주, 뉴질랜드, 홍콩, 말레이시아, 싱가포르, 대만보다는 높았다 [30]. 2010년 이후 자료에서는 아시아태평양 지역의 경우 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 중 ESBL 생성균의 유병률이 각각 40.8%와 26.9%이었으나, 미국의 경우 각각 9.7%와 12.7%이었고, 유럽은 각각 11%와 23%, 라틴아메리카는 31.2%와 41.2%로 확인되었다 [31]. SMART 연구의 ESBL 균주는 여러 임상검체를 말하나 혈액에서 배양되는 최근 국내 ESBL 양성의 비율은 이보다 혈액 질환을 가진 경우 37.4%(40/107)를 보고하기도 한다 [32]. 또 다른 국내 연구에서는 지역사회 감염인지 의료관련 감염인지에 따라 내성의 빈도가 차이를 보여준다 [33].

최근 문제가 되고 있는 carbapenem 내성 감염의 유병률은 의료관련 복잡성 복강 내 감염증에서도 증가하고 있다. 아시아태평양 지역의 경우 2002년부터 2010년 사이에 11개국의 총 52 개 의료기관이 참여한 SMART 연구 결과에 따르면 복잡성 복강 내 감염증에서 분리된 *E. coli*와 *K.*

pneumoniae 중 imipenem 내성률이 각각 0.3%와 0.8%로 확인되었다 [30]. 반면, *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*의 경우 imipenem 내성률이 2010년 이후 각각 38%와 79%로 확인되었고, 미국은 각각 24%와 39%, 중동은 각각 25%와 92%로 보고되었다 [31]. 다제내성균은 지역사회관련 감염보다 의료관련 감염에서 더 흔하게 확인되었으며 [34], *Enterococcus* spp.와 *Candida* spp., 그리고 *Pseudomonas* spp. 혹은 *A. baumannii*, methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA), vancomycin-resistant enterococcus(VRE)의 경우도 의료관련 감염이 관련된 삼차성 복강 내 감염증에서 더 흔하게 분리된다 [35].

복강 내 감염증의 원인균 역학에 관한 국내 자료는 매우 제한적이다. 2016년부터 2018년까지 국내 6개 대학병원이 참여한 다기관 연구결과에 따르면, 총 2114개의 임상 분리주를 분석한 결과, 호기성그람음성균(62.6%), 호기성그람양성균(33.7%), 진균(2.8%), 혐기균(0.9%) 순서로 흔하게 분리되었고, 의료관련 감염일수록 그람양성균의 분리율이 높았다(Fig. 2) [13]. 비록 이 자료는 담도계 감염증이 가장 많은 비율을 차지한 자료로 복잡성 복강 내 감염증의 원인균을 나누어 확인하기 어려웠으나, 가장 흔한 원인균으로 *E. coli*(23.8%), *Enterococcus* spp.(23.1%), *Klebsiella* spp.(19.8%)가 확인되었다(Fig. 2) [13]. *E. coli*와 *Klebsiella* spp.에서 ESBL 생성균이 차지하는 비율은 각각 39.8%와 17.7%이었고, imipenem 내성률은 각각 0.2%와 1.2%로 확인되었다 [13]. *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*의 경우 imipenem 내성률이 각각 77%와 37%이었다(Fig. 3) [13].

혐기균의 분리율과 항생제 감수성 결과는 국내 복강 내 감염에 대한 경험적 항생제 선택에 중요한 요소이다 [36]. 2012년 국내 3차 의료기관 3개의 복강 내 감염증 환자들에서 분리된 혐기균 268개를 분석한 자료에서 가장 흔한 원인균이 *Bacteroides fragilis*와 *Clostridium* spp.로 확인되었고, *B. fragilis*는 piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem에 감수성이 매우 높았다(Fig. 4) [37]. 이후 2014년부터 2016년까지 국내 복강내 감염증 환자들에서 분리된 혐기균에 대한 국내 항생제 감수성 결과에서도 대부분의 *B. fragilis* 균주는 piperacillin/tazobactam, imipenem 및 meropenem에 감수성이었다(Fig. 4) [38]. Metronidazole은 국내 및 국외에서 혐기균에 내성이 매우 낮다(Fig. 4) [5, 37-39]. 국내에서 혐기균에 대한 항생제를 선택할 때, Table 3에 언급된 항생제들이 감수성을 가질 것으로 생각되며, 이들에 대한 국내 혐기균의 내성 정도에 대한 이해 및 지식은 혐기균에 대한 항생제 과사용을 줄이는데 중요하다. 즉 과도한 이중적 항생제를 사용하지 않도록 노력하는데 지침이 된다(Fig. 4). Table 3의 항혐기 항생제에는 빠져있지만 흔히 진료 지침들에 복강내 감염에 사용할 수 있는 약으로 소개되는 tigecycline은 혐기균에 대한 효과는 비교적 좋다고 (*B. fragilis*에 대한 90%의 균주가 억제되는 농도 (MIC90; minimum concentration at which 90% of the isolates were inhibited)이 2–4μg/mL *Peptostreptococcus* spp에 대한 MIC90이 0.125–0.25μg/mL) 보고된다 [40]. 그래서 tigecycline은 복강내 감염 치료 시 metronidazole 등과의 병합은 하지 않아도 된다고 생각된다.

Enterococcus spp.가 분리될 가능성이 높은 환자들은 복잡성 복강 내 감염증 중 의료관련 감염이나 수술 후 감염, 중증 면역 저하자, 재발성 감염, 장기 항생제 투약력이 있는 환자들이었다 [41]. *Enterococcus* spp.가 분리된 환자들은 그렇지 않은 환자들보다 예후가 좋지 않았다 [41, 42]. MRSA에 의한 복강 내 감염증은 드물지만, 노인, 유의한 기저질환이 있는 환자, 최근 입원력이나 수술력, 항생제 치료력이나 MRSA 집락이 있었던 환자들은 MRSA 감염의 고위험군으로 고려된다 [6]. *Candida* spp.에 의한 복강 내 감염증은 지역사회획득 감염에서는 흔하지 않다. 하지만, 의료관련 감염이나 수술 후 감염, 중증 면역 저하자에서는 발생할 가능성이 높기

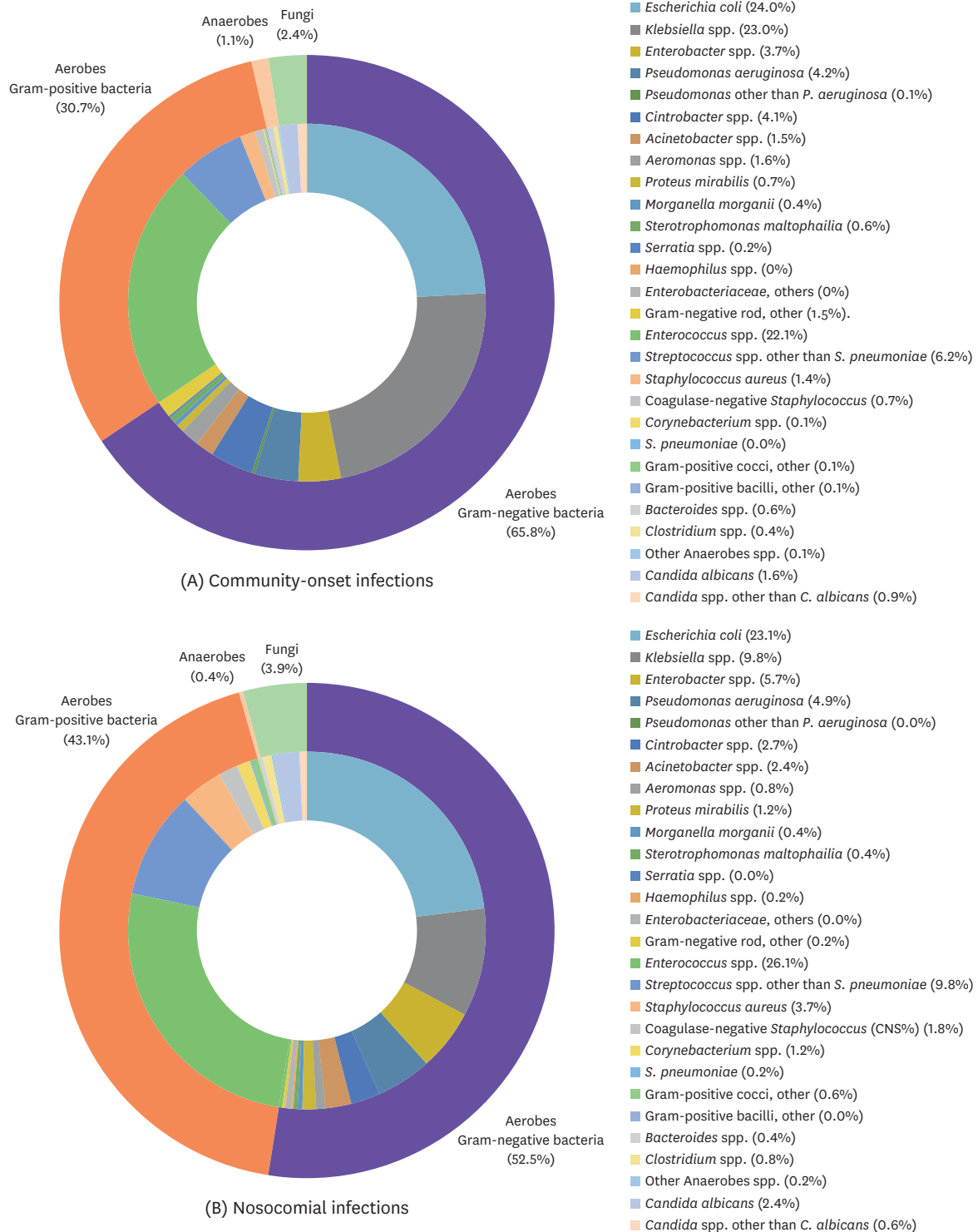


Figure 2. Microorganisms Isolated from Patients with Intraabdominal Infection in Korea [13].

때문에, APACHE II 점수 ≥ 15 , 최근 항생제 치료력, 상부 위장관 수술, 수술 후 심폐기능 부전, 수술적 치료를 받았던 췌장염, 복강관련 임상 검체의 그람 염색에서 효모균(yeast)이 확인된 경우는 *Candida* spp.에 의한 복강 내 감염증의 가능성이 높다 [6, 43].

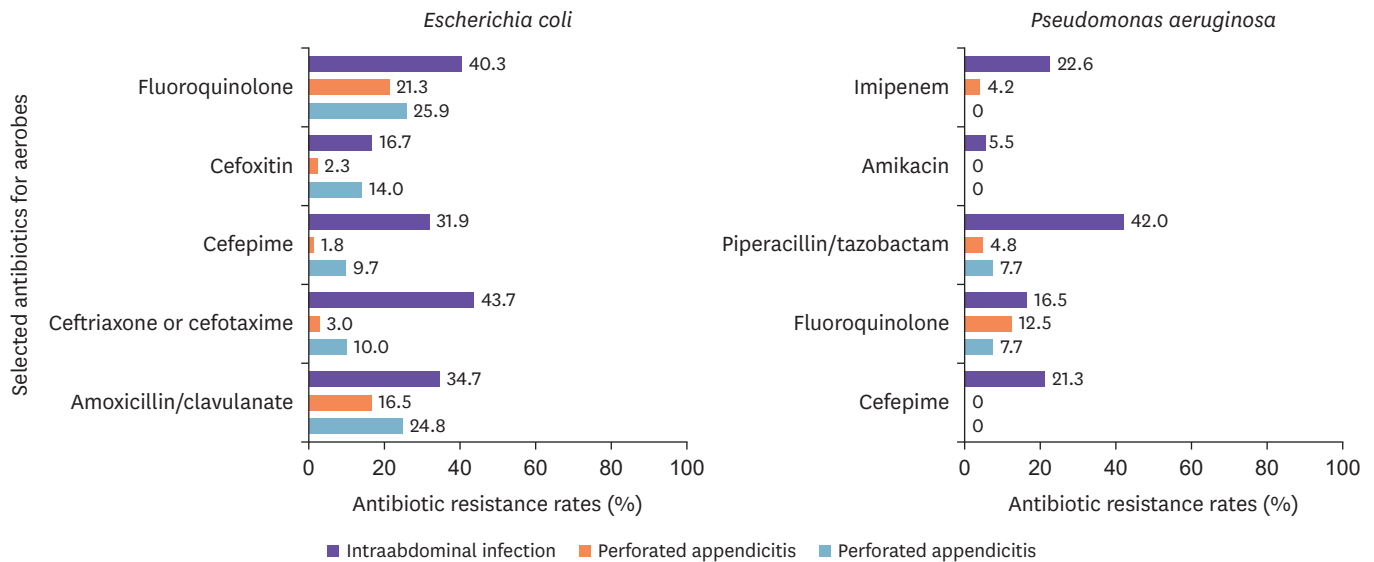


Figure 3. Resistance rate of major aerobic causative bacteria of complicated peritonitis in Korea, ***: [57], **: [58], *: [13]

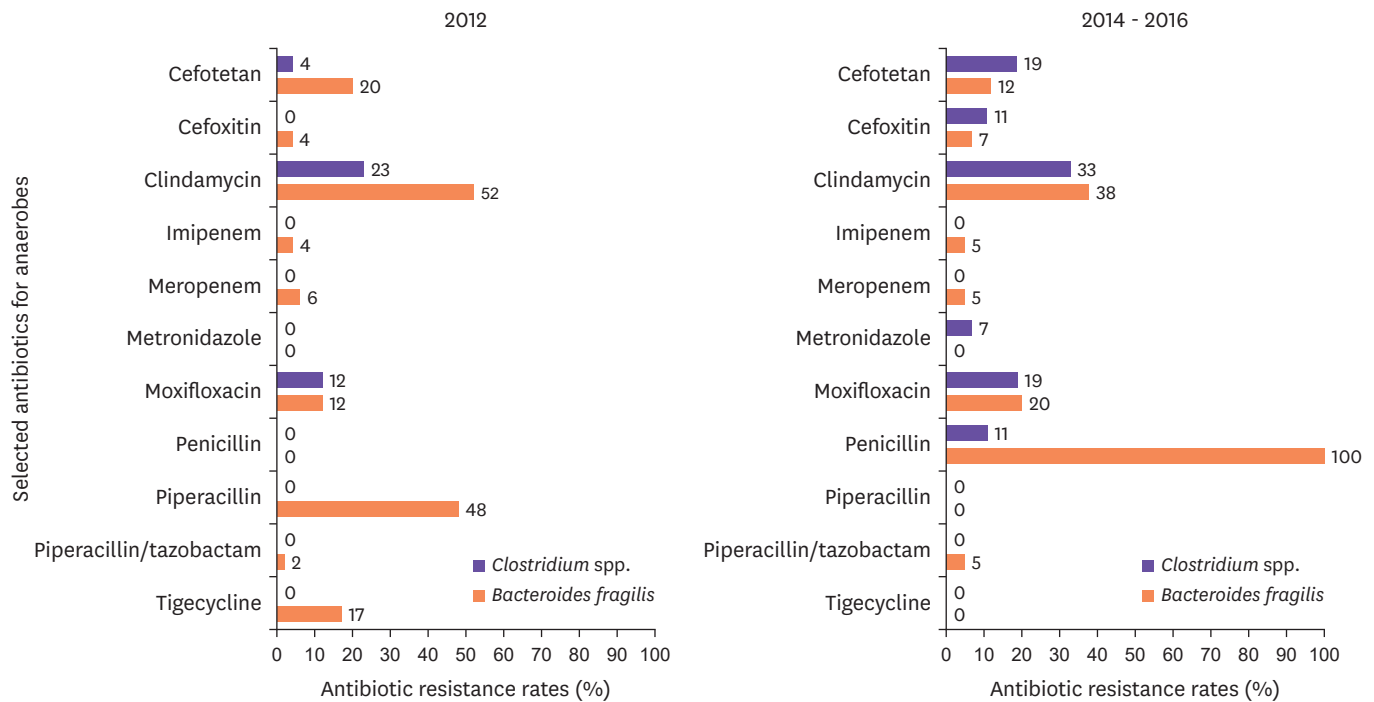


Figure 4. Comparison of resistance rates of *Bacteroides fragilis* and *Clostridium* spp. by hospital [37, 38]

핵심질문 2: 일차성 복막염의 경험적 항생제 치료는?

What are the empirical antibiotic treatments for primary peritonitis?

1. 일차성 복막염의 경험적 항생제의 선택은 흔한 원인균과 그 원인균의 항생제 감수성 결과가 가장 중요한 기준이며 나라별 지역별로 차이가 있으므로 이를 가장 우선 고려하여야 한다(근거수준 중 등도, 권고강도 강함).

Table 3. Indications for susceptibility testing of anaerobic bacteria in Korea

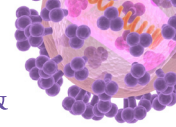
Primary agents
Amoxicillin-clavulanate
Ampicillin-sulbactam
Piperacillin-tazobactam
Clindamycin
Metronidazole
Ertapenem
Imipenem
Meropenem, doripenem
Supplementary agents
Cefoxitin
Cefotetan
Ampicillin
Penicillin
Ceftizoxime
Ceftriaxone
Piperacillin
Moxifloxacin

2. 일차성 복막염을 일으키는 가장 흔한 원인균은 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*를 포함한 Enterobacteriaceae이므로, 경험적 항생제로 3세대 cephalosporins(cefotaxime 또는 ceftriaxone)를 우선 선택한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 의료관련감염 등 항생제 내성균 분리의 위험도가 높은 경우, cephalosporin 내성 Enterobacteriaceae 및 *Enterococcus* 균을 고려하여 piperacillin/tazobactam 등의 좀 더 넓은 항균범위를 가진 경험적 항생제 치료를 고려한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
4. Carbapenems(meropenem, imipenem, doripenem 등)의 경험적 항생제 치료는 일반적으로 권하지 않으며, 원인균 동정 후 특이적 치료에 사용한다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).

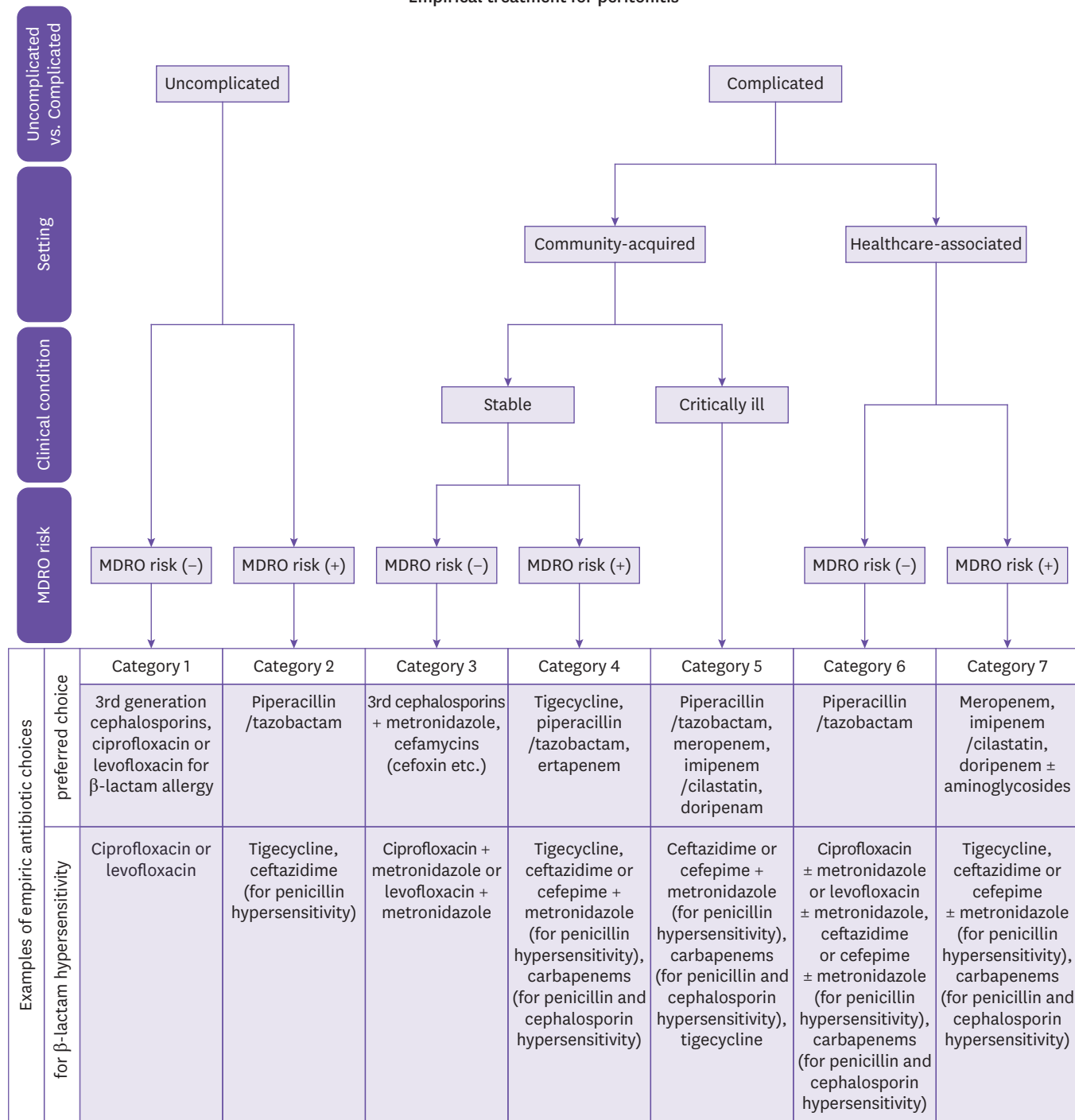
자발성 세균성 복막염은 일차성 복막염의 가장 흔한 형태로 복강 내 수술이 필요한 명백한 원인이 없는 복막염이다. 일반적으로 복수 검사에서 절대 다형핵 백혈구수(≥ 250 cells/mm³)의 증가를 근거로 진단하지만, 백혈구 수가 <250 cells/mm³의 경우에도 복수에서 균이 배양되는 경우는 복막염으로 진단한다.

경험적 항생제의 선택은 흔한 원인균과 그 원인균의 항생제 감수성 결과가 가장 중요한 기준이며 나라별 지역별로 차이가 있으므로 이를 가장 우선 고려하여야 한다 [3, 5]. 최근 항생제 내성의 증가로 경험적 항생제 치료의 실패율이 증가하고 있다 [44, 45]. 사용 가능한 항생제의 종류도 나라별로 차이가 있으며 보험 급여 기준 또한 달라 항생제 선택에 큰 영향을 준다. 복막액 배양 검사를 시행한 직후 흔한 원인균들에 감수성을 가진 항생제를 경험적으로 시작해야 하며, 중증 환자에서는 혈액 배양 검사도 시행해야 한다 [1, 5, 13].

일차성 복막염을 일으키는 가장 흔한 원인균은 *E. coli* 및 *K. pneumoniae*를 포함한 Enterobacteriaceae이므로 3세대 cephalosporins(cefotaxime 또는 ceftriaxone)를 경험적 항생제로 우선 선택한다 (Fig. 5) [5, 46]. 간경변이나 담도의 돌로 인해 담즙 정체의 임상상황에서는 ceftriaxone보다 cefotaxime이 우선 권장한다. Cefotaxime의 용량은 신기능이 정상인 경우 2g을 8시간 간격으로 투약하고 신기능이 감소한 경우 용량을 조절하여야 한다. Ceftriaxone은 2 g을 24시간 마다 투여한다.



Empirical treatment for peritonitis



MDRO: Multidrug resistant organisms, critically ill: APACHE II score ≥ 15

Figure 5. Schema for empirical antibiotic treatment of uncomplicated and complicated peritonitis

지역사회획득 감염과 의료관련감염(병원내 감염 포함)을 구별하고 다제내성 세균에 대한 위험 인자를 판단하여 경험적 항생제를 선택하는 것이 필요하다(**Fig. 3-5**) [5, 47-49]. 7일 미만의 입원기간 중 발생한 조기 병원획득성 감염의 경우, 지역사회 획득과 유사한 항생제 내

성 양상을 기대하여 경험적 항생제를 선택할 수 있다 [5]. 이후 임상적 반응을 보면서 반응이 임상적으로 부족한 경우 빨리 내성균을 고려한 항생제 치료로 넘어가는 것도 좋은 선택으로 생각한다. 의료관련 감염의 위험도가 높은 경우 cephalosporin 내성 Enterobacteriaceae 및 *Enterococcus* 균을 포함한 치료를 고려하여 우선 piperacillin/tazobactam 등의 좀 더 넓은 항균 범위를 가진 약제를 선택한다. 일반적으로 일차성 복막염에 대한 경험적 항생제로 혐기균, *Enterococcus* 및 *Pseudomonas*에 넓은 항균력을 가진 piperacillin/tazobactam을 우선적으로 선택하지는 않는다(**Fig. 5**) [6].

일반적으로 기저 질환의 종류에 따라 다른 항생제를 선택하지 않는다 [5]. 국내에서 carbapenems(meropenem, imipenem, doripenem)을 이용한 경험적 항생제 치료는 일반적으로 권하지 않으며, 원인균이 동정된 후 특이적 치료에 사용한다 [50]. 단 패혈성 쇼크 등 생체 징후가 불안정한 중증 환자를 대상으로 경험적으로 투약할 수 있다(**Fig. 5**) [5, 50]. 복막염에 의한 패혈증이 동반된 경우 및 위중증에서는 가능한 빨리(1시간 안에) 고려하는 원인균에 대한 경험적 항생제 투여가 되어야 한다 [1, 6, 29, 51]. 패혈증 및 위중증 환자에서의 부적절한 항생제의 사용은 나쁜 예후를 야기한다 [29, 52]. 그러나 패혈증의 진단은 항생제의 항생제 스텐어드십 측면에서 과도한 사용을 유도하기 쉬우므로 신중한 접근이 필요하다 [53].

일차성 복막염의 경험적 치료제로 fluoroquinolones, metronidazole 및 aminoglycoside은 우선 권고되지 않으며 [6], 균동정 후 특이적 치료에 권유된다. Aminoglycoside는 혐기균에 효과를 가지지 않으므로 복강내 감염에 쉽게 사용을 선택할 약제는 아님을 기억하여야 한다(**Table 3**) [3]. β -lactams에 1형 과민 반응을 가진 환자에서는 fluoroquinolones를 경험적으로 사용할 수 있다(**Fig. 5**) [8]. β -lactams 약물과민 반응은 1형 과민반응(type 1 hypersensitivity) 또는 그 유사한 과민 반응을 특히 주의를 해야하며 병력청취가 항생제 피부 반응보다 중요하며 가벼운 알레르기를 회피해야하는 것은 아니다 [54]. 필요 시 알레르기 전문가의 자문을 구하는 것이 위험을 줄이는데 필요하다 [54]. Tigecycline은 복잡성 복막염이 아닌 일차성 복막염에 우선 권하지는 않는다 [6]. 이전 연구에서 병원 획득 1차 복막염의 경험적 치료에 meropenem과 daptomycin의 병합 치료가 ceftazidime 단독에 비해 나은 치료 결과를 보였으나 [46], 국내의 보험 급여 기준과 항생제 스텐어드십 측면에서 이를 적용하는 것은 권하지 않는다. 지역사회 획득 복막염에서 항진균제는 경험적으로 사용하지 않는다(**Fig. 5**) [8].

항생제 치료는 복수 및 혈액 배양 검사 결과와 그 원인균의 감수성에 맞게 조절되어야 한다 [5]. 복막염이 장기간 지속되는 경우 혈액 및 복수의 배양 검사를 반복하며 항생제를 조절해야 한다 [45].

핵심질문 3: 복잡성 복막염의 경험적 항생제 치료는?

1. 복잡성 복막염의 경험적 항생제의 선택은 흔한 원인균과 그 원인균의 항생제 감수성 결과가 가장 중요한 기준이며 나라별 지역별로 차이가 있으므로 이를 가장 우선 고려하여야 한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 지역사회 획득 복잡성 복막염에서 임상적으로 안정적인 경우 cefoxitin을 사용할 수 있으며, ceftriaxone, cefotaxime, 또는 cefuroxime과 metronidazole 병합을 사용할 수 있다(근거수준 중등도, 권고강도 약함). β -lactams 항생제에 알레르기가 있는 경우, ciprofloxacin과 metronidazole 병합을 사용할 수 있다(근거수준 높음, 권고강도 강함).

3. 지역사회 획득 복잡성 복막염에서 임상적으로 안정적이나 다제내성균에 의한 감염 위험이 있는 경우 ertapenem, tigecycline, 또는 piperacillin/tazobactam을 사용할 수 있다(근거수준 높음, 권고강도 강함).
4. 지역사회 획득 복잡성 복막염에서 위중증인 경우 piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin, doripenem을 사용할 수 있다(근거수준 높음, 권고강도 강함). Ceftazidime 또는 cefepime과 metronidazole의 병합 치료를 할 수 있다(근거수준 중등도, 권고강도 약함). Ceftolozane/tazobactam 또는 ceftazidime/avibactam과 metronidazole의 병합을 고려할 수 있다(근거수준 높음, 권고강도 약함).
5. 의료관련 복잡성 복막염(3차 복막염 포함)에 대해 *P. aeruginosa*에 효과가 있는 광범위 항생제인 piperacillin/tazobactam, meropenem, doripenem, imipenem/cilastatin을 사용할 수 있으며, amikacin을 병합할 수 있다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).
6. 의료관련 복잡성 복막염(3차 복막염 포함)에 대해 *Enterococcus* spp., MRSA, *Candida* spp., 감염의 위험성을 평가하고 균배양이 된 경우 확정적 치료로 권장하며 경험적 치료로는 권고하지 않는다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
7. β -lactams에 aminoglycoside의 상시적 경험적 병합 치료는 권하지 않는다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).

복잡성 복막염 치료를 위한 경험적 항생제는 질병의 중등도, 지역사회 주요 균주의 항생제 내성률, 내성균에 의한 감염 위험성을 고려하여 선택해야 한다(**Fig. 3-5**) [29, 55]. 기존 지역사회 획득 복잡성 복막염 지침의 경우, ‘경증 또는 중등증’과 ‘중증’으로 분류하거나 [1, 9, 12] ‘혈역학적으로 안정된 상태’와 ‘위중증 상태’로 중증도를 분류하였고 [3, 55], 다제내성균에 의한 감염일 가능성에 대해 추가로 언급하였다 [4]. 이번 지침의 경우 질병의 중증도와 다제내성균 감염 위험성을 함께 적용하여 지역사회 획득 복잡성 복막염의 경험적 항생제 선택 기준을 상태가 안정적인 경우, 안정적이나 다제내성균 감염 위험이 있는 경우(**Table 4**), 위중증 상태의 경우의 카테고리로 분류하였고 경험적 항생제 사용의 틀(schema)을 제시한다(**Fig. 5**). APACHE II 점수가 15점 이상인 경우를 위중증으로 평가하였고, 그 외의 경우를 안정적 상태로 평가하였다 [1, 4].

환자 상태가 안정적인 지역사회 획득 복잡성 복막염의 경우, cefoxitin 사용이나 3세대 cephalosporins(ceftriaxone, cefotaxime)과 metronidazole의 병합을 사용할 수 있다 [2, 39]. 일부 지침에서는 안정적인 상태에서도 ertapenem이나 tigecycline과 같은 단일 약제를 사용할 것을 권장하고 있으나 [1, 2, 9, 39, 56]. 국내에서 ceftolozane는 내성균의 위험도가 없는 경우보다는 위험도가 있는 경우 고려해야 한다(**Fig. 5**). 국내 지역사회 획득 천공성 충수돌기염 환자에 서 분리된 균주를 대상으로 2012년 항생제 감수성 검사를 한 결과, *E. coli*의 cefoxitin 감수성은

Table 4. Risk factors of multidrug resistance for the selection of empirical therapy against peritonitis (with more than one risk factor)

Postoperative peritonitis
Tertiary peritonitis
Antibiotic treatment for other illness
MDRO colonization in the previous three months
Drug-based immunosuppression
Prolonged hospitalization or stay in long-term care facilities
Previous intensive care unit stay
MDRO, multidrug-resistant microorganisms.

86%, ciprofloxacin 감수성은 74.1%였고(**Fig. 3**) [57], 2014년 발표된 또 다른 연구에서 cefoxitin과 ciprofloxacin의 항생제 감수성은 각각 97.7%와 78.7%로 확인되었다(**Fig. 3**) [58]. 가장 최근의 국내 자료로서 2019년 지역사회 획득 복강내 감염 환자들에서 분리된 균주의 항생제 감수성 결과, *E. coli*에서 cefoxitin의 감수성은 83.3%이었고, ciprofloxacin은 59.7%로 낮은 감수성을 보였으며, ceftriaxone과 cefepime 감수성 또한 각각 56.3%와 68.1%로 낮게 확인되었다(**Fig. 2**) [13]. 한국에서 가장 최근 혈액종양 환자의 균혈증에서 동정된 *E. coli*에서의 감수성도 67.3% (72/107)의 보고를 하고 있다 [32]. 이는 fluoroquinolones의 경험적 항생제 선택이 국내에서는 어려움을 시사한다. 지역사회에서 항생제 내성률이 10% 이상일 경우 경험적 항생제로 사용을 권하지 않는 지침에 근거하여 2010년 국내 지침에서 권장하였던 fluoroquinolone과 metronidazole 병합 사용은 β -lactams 항생제에 알레르기가 있는 경우에만 제한적으로 사용하도록 권고를 변경하였다(**Fig. 5**) [1, 6, 8, 52]. Cefoxitin의 경우 ESBL 생성 균주의 비율이 증가하는 국내 상황에서 좋은 선택일 수 있으나 최근 감수성 결과에서는 내성률이 증가하고 있어 주의가 필요하다(**Fig. 5**) [13]. Moxifloxacin의 복강내 감염에서의 효과에 대한 국외 자료 및 권유가 있지만 [2, 5] 국내 fluoroquinolone의 내성이 많은 점 및 국내 혐기균의 moxifloxacin의 내성 증가 등을 고려 시 경험적 항생제로서의 추천은 하지 않는다(**Fig. 5**) [37, 38]. 외국 지침에 clindamycin을 복강내 감염 혐기균의 경험적 항생제 대상으로 표현되는 경우가 있지만 국내 내성률의 자료를 근거로는 clindamycin을 경험적 항생제로 쓸 수는 없다(**Fig. 5**) [37, 38]. 다른 항혐기균(anti-anaerobic) 항생제의 경우에도 국내 자료를 기반으로 권장 경험적 항생제의 효과를 평가했을 때, 내성률 변동 추이에 따라 추후 경험적 항생제 권장 목록을 변경할 수 있다.

위중증 상태에 대해 권장되는 경험적 항생제는 ceftolozane/tazobactam과 metronidazole 또는 ceftazidime/avibactam과 metronidazole의 병합 사용을 추가하였다 [55, 59]. 다만, 국내 요양급여 적용기준을 고려했을 때 적극적으로 적용하기 어려운 상태로 권고강도는 약함으로 제시하였다. 기존에 권장되었던 *P. aeruginosa*에 효과적인 cephalosporins의 경우, 최근 3개의 국내 자료에서 cefepime 감수성은 각각 100% [57], 100% [58], 78.8%(**Fig. 3**) [13]였으며, ceftazidime 감수성의 경우 한 개 자료에서 77.6%로 확인되었다(**Fig. 3**) [13]. 국외 지침의 경우, ceftazidime의 경우다른 권장항생제사용이 어려운 경우에 사용할 것을 제안하였고 [6], 대부분 carbapenem 계열의 항생제 사용을 높은 근거수준과 강한 권고강도로 제안하였다. 이번 지침에서 *P. aeruginosa*에 효과적인 cephalosporins의 사용을 중등도 근거수준과 약한 권고강도로 제시하지만, 추후 국내 역학조사 결과에 따라 변화될 가능성이 높다.

의료관련 복잡성 복막염의 경우, 가급적 넓은 항균범위를 가진 항생제를 경험적으로 선택하고, 이후 항생제 감수성 결과에 따라 조절할 것을 권장한다 [1, 3, 55]. 일부 지침에서 의료관련 복잡성 복막염의 경우에도 ‘경증 또는 중등증’과 ‘중증’ 대상으로 분류하여 경험적 항생제를 선택할 수 있도록 제시하였다 [3, 4]. 국내의 경우 약제의 요양급여 적용기준 등을 고려했을 때 사용가능한 항생제 목록에 차이가 없어 따로 분류하지 않고 의료관련 복잡성 복막염과 병원 혹은 수술관련 복잡성 복막염에 대한 경험적 항생제를 함께 제시하였다.

의료관련 복잡성 복막염의 경험적 치료에는 *P. aeruginosa*에 대한 항균력이 고려되어야 한다. 다제내성균에 의한 감염 가능성이 낮을 경우에 주로 piperacillin/tazobactam을, 다제내성균 감염 가능성이 있을 경우 주로 meropenem, imipenem/cilastatin, doripenem 선택을 권장한다

다 [60]. 신기능을 고려하여 필요에 따라 aminoglycoside, 특히 amikacin을 병합 사용할 수 있다 [8]. 국내 자료에서 amikacin은 *E. coli*에서 97.4%, *P. aeruginosa*에서 94.5%로 높은 감수성 결과를 보여 경험적 항생제로 사용하기에 충분한 효과를 기대할 수 있다(**Fig. 3**) [13]. 그러나 β -lactams에 aminoglycoside의 상시적 경험적 병합 치료는 권하지 않는다 [1]. 이는 심한 복강 내 감염에서 β -lactams 단독과 β -lactams에 aminoglycoside를 병합한 무작위대조 연구에서 치료 예후에 차이를 보이지 못하였다 [61]. 그러므로 복강내 감염의 aminoglycoside의 병합은 신기능, 동정된 균주의 감수성, 중증도 등을 고려하여 제한적으로 고려되어야 한다 [1, 62].

다제내성 그람음성균에 대한 carbapenem 대체 요법으로 ceftolozane/tazobactam 또는 ceftazidime/avibactam과 metronidazole의 병합 사용을 고려해볼 수 있다 [3, 6].

그 외 의료관련 복잡성 복막염의 치료를 위해 고려해야 할 원인병원체로 *Enterococcus spp.*, MRSA, *Candida spp.* 등이 있다. 의료관련 복잡성 복막염의 원인균 중 *Enterococcus spp.*가 차지하는 비율이 21-35%로 지역사회 획득 복막염에 비해 높은 비율을 차지한다 [63]. 특히 면역저하자에서 발생한 의료관련 복막염, 수술 후 발생한 복막염, 재발성 복막염, 최근 광범위 항생제 사용력이 있는 경우, 심장 판막질환이나 혈관내 인공삽입물이 있는 경우에 *Enterococcus spp.*에 의한 감염 위험성이 높다 [9]. 외국에서의 경우 이러한 경우, 경험적 항생제를 선택할 때 *Enterococcus spp.*에 대한 항균력이 있는 항생제로 vancomycin이나 teicoplanin을 사용할 수 있다고 한다 [6]. *Enterococcus*에 대한 경험적 vancomycin 사용은 권하지 않는 경우가 많고 [1] *Enterococcus*의 병독성이 크지 않은 점 등을 고려해서 경험적 vancomycin이나 teicoplanin의 사용을 제한하고(**Fig. 5**) 치료적(targeted) 선택에서 *Enterococcus*의 검체 획득된 과정 및 임상적 경과를 보고 그람음성균 및 혐기균에 대한 약제에 추가하여 사용하는 것이 적절하다. 시간이 경과된 배농관에서 *Enterococcus*의 검출은 초기 수술 및 시술에서 얻어진 검체에서의 검출에 비해 그 임상적 가치가 낮다.

MRSA의 경우 고령, 중증의 기저질환, 과거 입원력이나 수술력, 최근 항생제 노출력, MRSA 집락화 또는 감염력이 병원체 획득의 주요 위험인자이다. 이러한 위험 요소가 있는 경우 국외 진료지침 및 논문에서 vancomycin 또는 teicoplanin 사용을 고려할 수 있으며, 그 외 linezolid, daptomycin, tigecycline 등의 사용 또한 고려해볼 수 있다고 보고된다 [1, 2, 6, 9, 59]. 그러나 국내의 경우 MRSA에 대한 경험적 항생제를 초기에 사용하는 것은 보험급여 및 항생제 스튜어디스 측면에서 권장하기 어렵고 MRSA가 동정된 후 확정적 치료로 vancomycin 또는 teicoplanin을 사용하고, 치료 실패 시 linezolid, daptomycin, tigecycline 등의 사용을 고려해야 하겠다.

의료관련 복잡성 복막염의 원인균 중 효모균(yeast)이 차지하는 비율은 11-33%로 지역사회 획득 복막염에 비해 높은 비율을 차지한다 [63]. 상부 위장관 천공에 의한 복잡성 복막염의 경우, 반복적인 장 천공, 장기간 광범위 항생제를 사용한 경우, 기존에 *Candida* 집락화가 있던 경우에 감염 위험이 증가한다 [6, 8]. 효모균(yeast)이 *Candida*로 확인되는 경우, 위중증 상태라면 echinocandin을, 안정적인 상태라면 fluconazole을 사용할 수 있다. 그러나, 국내 항생제 보험급여 적용기준 고려 시 현 시점에서 1차의 확정적 치료로 fluconazole을 사용할 수 있으며 균종의 최종 동정 및 항진균제 감수성 검사 결과 및 임상반응과 함께 echinocandin 등의 항진균제로의 변경을 고려하는 것이 필요하다.

복잡성 복막염에서도 일차성 복막염과 같이 패혈증이 동반된 경우 가능한 빨리 (1시간 안에) 고려하는 원인균을 향한 경험적 항생제 투여가 되어야 한다 [6, 51].

핵심질문 4: 담낭 및 담도 감염의 주요 원인균은 무엇인가? |

What are the main causes of gallbladder and biliary tract infections?

1. 담낭 및 담도 감염의 주요 원인균은 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Bacteroides* 등이다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 다제내성 그람음성균과 *Enterococcus*에 의한 담도계 감염이 증가하였다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).

급성 담낭염이나 담도염과 같은 담도계 감염의 가장 흔한 원인균은 위장관에서 기원한 장내세균 무리이다. 원내감염과 같은 역학적 특성이나 담도계의 해부학적 상태에 따라 원인균의 분포는 달라질 수 있다. 호기성균으로는 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*와 같은 그람음성균이 주된 원인이며 의료관련 감염에서 *P. aeruginosa*가 원인이 되기도 한다. 그람양성균으로는 *Enterococcus*, streptococcus 등이 흔하며 *Enterococcus*는 의료관련감염이나 간이식 등의 면역저하자에서 발생한 담도계 감염의 주요 원인이다. 담도 스텐트를 시행 받은 환자에서 *Enterococcus*나복합균감염이더흔히발생한다.담도계수술력이나담관-장문합이있는환자에서 *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridia* 같은 혐기균이 원인이 되는 경우가 흔하다 [1, 7, 13, 64-68].

지역과 의료기관에 따른 차이가 있으나 최근 담도계 감염을 포함한 복강내감염에서 ESBL 또는 carbapenemase 생성 균주와 같은 다제내성 그람음성균의 검출이 증가하고 있으며 이는 장기부전과 사망의 위험인자이다 [13, 24, 64, 69-72]. 과거에 비해 담도계 감염에서 *Enterococcus*의 분리율이 증가하였으며, *Enterococcus*의 ampicillin과 vancomycin 내성률이 높아졌다 [7, 13, 67]. 혐기균 중 주요 원인균인 *Bacteroides*는 국내 보고에 의하면 clindamycin에 높은 내성률을 보이지만 cefoxitin에 대해서는 외국에 비해 낮은 내성률을 보여 담도계 감염의 경험적 치료제 선택 시 이를 고려할 필요가 있다(Fig. 4-5) [1, 7, 30, 73].

의료관련감염, 담도카테터 사용 또는 항생제 노출력은 다제내성균에 의한 담도계 감염의 주요 위험인자로 알려져 있으나 최근 보고에 의하면 지역사회 감염에서도 다제내성균이 분리되고 있다 [71, 74]. 국내에서 2006년-2012년에 발생한 급성 담관염 환자를 대상으로 한 연구에서 원인균의 30.4%가 ESBL 생성 *E. coli*였으며 특히 원내감염에서 높은 빈도를 보였다 [75]. 건강보험심사평가원 자료를 바탕으로 한 2007년-2016년의 담도계 감염 연구에서 ESBL 생성균에 의한 감염의 빈도가 지속적으로 증가하는 경향을 보였다 [76]. 국내 6개 대학병원에서 시행한 2016-2018년의 복강내감염 연구에서 담도계 감염의 흔한 원인균은 *E. coli*(31.9%), *K. pneumoniae*(25.4%), *Enterococcus*(36.4%)이었다. 이 연구에서 *E. coli*의 39.8%, *K. pneumoniae*의 17.7%가 ESBL 생성 균주였으며 *Enterococcus*의 39%에서 ampicillin 내성, 12.8%에서 vancomycin 내성을 보였다(Fig. 3) [13].

이전의 여러 연구에서 중환자실 입원, 복부의 침습 시술, 담도 카테터 사용을 carbapenem 내성 장내세균 획득의 독립적인 위험인자로 보고하였다 [77-79]. 2000년-2009년에 발생한 급성 담관염 대상 국내 연구에서 원인균 중 3.5%(13/376건)가 카바페넴분해효소(carbapenemase)

생성 균주였다 [72]. 질병관리청에서 시행한 2015년-2016년의 국내 카바페넴분해효소생성 장내세균(CP-CRE; carbapenemase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae)에 의한 혈류감염 연구에서 CP-CRE 균혈증의 15%(20/131건)가 담도계 감염에 의해 발생하였다 [80]. 담도계 감염에서 카바페넴내성장내세균의 분포에 대한 국내 보고는 드문 편이지만 의료기관의 CP-CRE 발생률 및 환자의 위험인자에 따라 주의가 필요하다.

핵심질문 5: 담낭 및 담도 감염의 경험적 항생제 치료는?

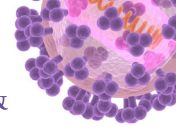
What are the empirical antibiotic treatments for gallbladder and biliary tract infections?

1. 경증 또는 중등증 급성 담관염 혹은 담낭염 환자에서는 cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone를 경험적 항생제로 선택한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 담관-장 문합이 있는 경우 항-혐기균 효과가 있는 항생제를 선택하는 것을 권장한다: cefotaxime or ceftriaxone과 metronidazole 병합치료, cefamycins(cefotixin, cefmetazole 등)(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
3. 중증 급성 담관염 혹은 담낭염 환자는 항-녹농균 효과가 있는 항생제를 선택하는 것을 권장한다 ceftazidime 또는 cefepime과 metronidazole 병합, piperacillin/tazobactam, meropenem, imipenem/cilastatin(근거수준 중등도, 권고강도 약함).
4. 항생제 스텐드십 측면에서 vancomycin 혹은 teicoplanin의 경험적 투여는 혈액학적으로 불안정한 환자나 패혈성 쇼크가 동반된 경우 고려한다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).

급성 담낭염 혹은 담관염의 치료에 있어 원인 병소에 대한 처치(배액, 수술 등)는 필수적이다. 합병증이 없는 급성 담낭염에서 수술적 치료를 우선적으로 고려해야 하고, 항생제의 역할은 아직 확립되어 있지 않으며, 담석과 같이 폐색의 원인이 되는 병변을 제거하는 것이 우선이다 [7]. 합병증이 없는 급성 담낭염이라 하더라도 수술을 시행하지 못하는 경우에는, 고령이거나 임상적으로 위중하거나 쇠약하거나 면역저하 상태이면 치료 목적으로 항생제를 투여한다 [81]. 담낭 천공이나 기종성 또는 괴사성 담낭염과 같은 합병증이 있으면 치료 목적으로 항생제를 투여해야 한다. 급성 담관염은 사망률이 높은 질환으로 반드시 항생제 투여가 필요하다.

경증 또는 중등증 지역사회 담관염 혹은 담낭염에서 2세대 또는 3세대 cephalosporin의 투여가 권고된다. Ampicillin/sulbactam은 복강내 감염에 자주 사용되었던 약제이나 최근에는 *E. coli*에 대한 ampicillin/sulbactam의 감수성이 현저히 떨어져, 국외 진료 지침에는 경험적 치료로 권유되는 경우가 있지만 [59] 국내에서 더 이상 경험적 치료로 권장하지 않았다(Fig. 5). 감수성이 확인된 경우라면 확정 요법으로 ampicillin/sulbactam을 사용할 수 있다. 1세대 cephalosporin도 해외 지침에서 치료제로 권고된 바 있으나 [1, 7], *E. coli*나 *K. pneumoniae*의 내성률이 50% 가까운 국내 항생제 내성 현황을 고려할 때, 급성 담낭염 혹은 담관염의 경험적 항생제로 1세대 cephalosporin을 사용하는 것은 적절하지 않다. 퀴놀론계 항생제 역시 지역사회에서 항균제 내성이 크게 증가하고 있기 때문에 배양된 분리주에 대한 감수성이 알려진 경우에만 투여를 권고한다 [1, 64].

증상이나 중증도에 관계없이 담관-장 문합 후 발생한 급성 담관염에서는 혐기균에 대한 항균효과를 포함하는 항생제의 투여가 필요하며, 특히, *Bacteroides* spp.에 감수성이 있는



항생제를 선택해야 한다. 복강내 감염에서 분리되는 *Bacteroides* spp.는 clindamycin 내성률이 높아 더 이상 clindamycin은 치료제로 권고되지 않으며, metronidazole의 병합치료가 권고된다. 또한, *Bacteroides* spp.에 대한 항균력이 있는 β -lactams 항생제로 변경하는 것을 고려할 수 있으며 cefoxitin, cefmetazole 등의 cefamycin 계의 투여를 고려할 수 있다 [7]. 미국 진료지침에서는 *Bacteroides* spp의 높은 내성률 때문에 cefoxitin을 더 이상 권고하지 않는다 [1, 82]. 이는 cefoxitin 내성 *B. fragilis*의 증가와 이와 연관된 좀 오래된 외국 임상연구들 때문이다 [83, 84]. 국내에서의 내성률은 비교적 낮아 그 임상적 유용성이 아직 있을 것으로 생각되어 사용 가능할 것으로 생각되며 향후 내성률에 대한 추적에 따라 권유가 바뀔 수 있을 것으로 생각한다(Fig. 4-5).

중증 지역사회 획득 급성 담낭염 혹은 담도염의 경우, 원인균이 확인될 때까지 항 녹농균 (anti-pseudomonal) 효과가 있는 약제를 경험적 항생제로 권장한다. 이전 연구에서 급성 담낭염 혹은 담도염의 약 20%가 *P. aeruginosa*에 의한다는 보고가 있으나 [64], 최근에 발표된 대규모 연구에서는 *P. aeruginosa*가 혈액 배양 분리주 중 1.1%에서 3.1%, 급성 담관염 환자에서 분리한 담즙 배양에서 각각 2.5%에서 3.6%의 비율을 보였다 [85]. 그러나 *P. aeruginosa*의 병독성을 고려하였을 때 이를 경험적 항균요법에 포함하지 않으면 높은 사망률을 초래할 수 있어 중증 감염에서 항녹농균 효과가 있는 항생제를 포함하는 것이 권고된다.

*S. aureus*는 급성 담관염 혹은 담도염의 일반적인 분리주가 아니며, 연구에서 급성 담관염 환자의 혈액과 담즙에서 *S. aureus*이 1% 미만으로 분리되었다 [3]. 그러므로 methicillin 내성 *S. aureus*에 대한 경험적 치료는 권고하지 않는다. Vancomycin은 methicillin 내성 *S. aureus* 또는 *Enterococcus*과 같은 약제 내성 그람양성균이 집락화되었거나 이러한 다제내성 그람양성균 감염이 우려되는 경우에 권장된다.

*Enterococcus*은 중증 지역사회 담관염 혹은 담낭염에서 고려해야 할 또 하나의 중요한 병원체로, *Enterococcus*을 항균범위에 포함하기 위해 중증 지역사회 획득 급성 담관염 혹은 담낭염 환자의 경우 배양 결과가 나올 때까지 vancomycin을 투여하는 것을 고려할 수 있다는 외국의 지침이 있다 [1, 8, 59]. 그러나 국내 여건에서 경험적 vancomycin의 투여는 생체 징후가 불안정한 경우 혹은 패혈성 쇼크가 동반된 경우 고려하는 것이 항생제 스텐어드십 측면에서 필요하다.

담즙 배양에서 *Enterococcus*이 검출되었을 때 *Enterococcus*에 대한 항균력이 없는 cephalosporin을 사용하여도 치료가 되는 것은 장구균의 병독성이 낮기 때문인 것으로 설명되며, 다른 균에 대한 치료 후 임상 검체에서 *Enterococcus*의 분리가 지속된다 하더라도 임상적으로는 호전되는 경우가 많다. 따라서 수술 후 감염, 면역저하 환자, 심장판막질환 또는 혈관내 인공 삽입물을 지닌 의료관련감염 환자를 제외하고는, *Enterococcus*에 대한 항생제를 경험적으로 투여할 필요는 없다. 임상적으로 호전이 없고 지속적으로 *Enterococcus*이 검출되거나, 혈액 배양에서 반복되어 검출되는 경우, 또는 유일하게 *Enterococcus*만 검출되거나 검출되는 *Enterococcus* 수가 많으면서 임상적으로 위중하다면 이에 대한 항생제 투여가 필요하다.

2010년 이후 의료 관련 급성 담관염 혹은 담낭염 환자에 대한 항균 요법에 대한 임상 연구는 거의 없다. 이 분야의 연구가 국내 및 국외에서 필요하다. 담관염의 경우 전세계적으로 내성균에 의한 감염이 다수 보고되고 있다 [7]. 특히, 지역사회 감염에서도 ESBL을 생성하는

E. coli 및 *Klebsiella spp.* 의 빈도가 증가하고 있다. 따라서 ESBL이나 carbapenemase를 생성하는 Enterobacteriaceae의 지역 유병률 주기적으로 감시하고 [7], 내성률이 높은 경우, carbapenems, piperacillin/tazobactam, tigecycline, amikacin 및 ceftazidime/avibactam 및 ceftolozane/tazobactam과 같은 새로운 약제도 이러한 내성균주를 치료하는 데 사용할 수 있다 [7]. 국가 및 지역의 감수성 모니터링이 합리적 경험적 항생제 선택에 중요하다 [7].

핵심질문 6: 항생제 내성균을 고려해야 할 위험인자는 무엇인가?

What are the risk factors to consider for antibiotic-resistant bacteria?

1. 임상에서 적절한 경험적 항생제를 선택하기 위해, 항생제 내성균 감염에 대한 위험인자를 고려해야 한다(근거수준 높음, 권고강도 강함).
2. 내성균 위험인자를 고려하여 적절한 항생제를 선택하는 것은 공중보건, 사회경제적 측면에서도 매우 중요하다(근거수준 높음, 권고강도 강함).

항생제 내성균주에 대한 위험요인

전 세계적으로 항생제 내성균이 점차 증가하고 있어서 경험적 항생제 선택을 어렵게 하고 있다 [14, 86, 87]. 항생제 내성은 감염질환의 치료를 위협하고 사망률을 증가시킨다 [86]. 따라서 항생제 내성관련 인자를 파악하여 적절히 대처하는 것이 중요하다 [88]. 또한 항생제 스텐더드십을 고려한 항생제 사용 및 이의 실천이 필요하며 항생제 사용 지침은 이를 위해 중요하다 [14].

다양한 항생제 내성균들이 출현하고 있으며 대표적으로 언급되는 세균들은 “ESKAPE”로 축약되는 *Enterococcus*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*이다 [89]. 항생제내성 균주 각각에 대한 독립된 위험 인자들을 알아보면 MRSA 감염은 광범위 항생제 사용력 및 욕창과 인공삽입물이 있는 경우 [90], fluoroquinolone계 항생제 사용력 [91], MRSA의 비강내 혹은 피부 집락과 관련이 있다 [92].

VRE에 의한 복강내 감염 위험요인은 장기간의 입원과 glycopeptides 또는 광범위 항생제 치료력 [90], VRE 집락의 기왕력 등이 있고 [7], 간이식을 받은 환자에서 간·담도에서 기인한 복강 내 감염의 경우이다 [6]. 경험적으로 VRE에 대한 항균치료는 권하지 않고 확정적 치료 때 감수성을 가진 항생제 치료가 고려되어야 한다 [1]. VRE에 대한 확정적 치료 시 tigecycline, linezolid, daptomycin 등이 고려될 수 있다. Tigecycline은 통상적 용량은 100mg 한번 투여 후 50mg 씩 매일 투여이나 VRE를 목표로 하는 경우 200mg 매일을 최근 권장하기도 한다 [93]. VRE에 대한 확정적 치료 시 linezolid는 통상적 용량 (600mg 하루 2번 주사)는 MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 에서 적절하지만 그 이상 시 용량의 증가를 고려하여야 한다는 보고가 있다 [94].

항생제내성 그람음성균 감염의 위험인자로는 요도관 삽입, 항생제의 과다 사용, 오염된 가슴기를 사용한 경우 [90], 광범위 항생제 사용력, 장기 입원, 반복된 복강 내 침습적 시술, 항생제 내성 그람음성균에 의한 집락 또는 감염병력, 당뇨병이 알려져 있다 [6, 95]. 그 밖에도 이전에 사용한 항생제 수, 감염 부위, 이전 3개월 동안의 감염여부 [96], 인공호흡기 치료, 장기 입원, 만성질환 [97], 중환자실 입원, 악성 질환, 면역억제제 복용이 필요한 이식, 65세 이상의 고령 등이 있다 [98]. 특히 중환자실의 입원은 다제내성균의 집락 위험에 큰 원인이 되고 있다 [99, 100].

ESBL-생성 Enterobacteriaceae에 의한 복강 내 감염은 다른 부위에 이 균주의 보균 또는 감염이 된 경우, 장기요양시설 거주, 위루관(gastrostomy tube) 삽입, 만성 신부전, 30일 이내에 항생제 투여력, 감염 전 입원 기간 등과 관련이 있다 [101].

CRE 감염은 CRE 장내 보균 혹은 말기신부전으로 투석하는 환자에서 주로 발생하였다 [102]. 또한 이전 입원, 소화기 내시경, carbapenem 투약, aminoglycoside 사용이 또 다른 위험 인자였다 [103]. Glycopeptide 사용에 의해서도 carbapenem 내성균 출현이 높아진다는 보고가 있다 [104]. 국내자료에서 ESBL 및 CRE 감염의 위험인자는 원내 감염과 담도 및 담관 관련 시술을 받았거나 삽입물이 있는 경우였다 [72]. CRE에 대한 다른 선택 선택할 항균제로 tigecycline, amikacin 및 colistin을 고려할 수 있다. 최근 국내 CRE의 tigecycline에 대한 내성은 70.7%(29/41), colistin에 대해서는 31.0%(26/84)의 보고가 있다 [105]. Tigecycline은 복강내 감염 치료제로 권유되므로 CRE가 복강내에서 동정되는 경우 그리고 감수성을 가지는 경우 항생제 선택에 적절한 선택지가 될 수 있다고 생각된다.

복강 내 감염에서 원인 병원체의 항생제 내성률은 지역별로 다양하다. 장내세균(enterobacteriaceae)의 항생제 내성률이 높은 지역은 아시아 태평양 지역, 아프리카, 중동지역이며 특히 동남아시아 지역으로 알려져 있어서 [34, 106, 107], 이 지역을 여행하고 돌아온 사람은 항생제 내성 장내세균을 보균하고 있을 가능성이 높다.

복강 내 감염(Intraabdominal infections, IAI)

다제내성균에 의한 복강 내 감염에 대한 위험인자로 간경화, 면역저하, ceftazidime 노출력, 이전 사용한 항생제 수, 담도 시술, 병원 획득성, 쇼크 등이있다 [108]. 그 밖에 3개월 이내 입원하여 2일 이상 항생제 치료를 받은 경우, 5일 이상 입원, 5일 이상의 간격으로 재수술 받은 경우였다 [8, 109]. 다른 연구 자료에서는 수술 전 7일 이내에 항생제 치료를 받은 경우, 중증의 심혈관계 기저질환을 가진 환자, 백혈구 $<4000/\text{mm}^3$ 또는 $>12,000/\text{mm}^3$, 의료환경에서 획득한 복잡성 복강 내 감염, 불충분한 원인 제거(inadequate source control) 등이 관련이 있었다 [110]. 특히 프랑스에서 발표한 표준 지침에서 다제내성균의 위험요인으로 6가지 인자를 제시했는데, 3개월 이내 3세대 cephalosporin이나 fluoroquinolone 치료받은 병력, 3개월 이내 ESBL 생성 장내세균총 또는 ceftazidime 내성 *P. aeruginosa*의 동정 여부, 12개월 이내에 타 지역의 병원 입원력, 장기 요양시설 거주력, 3세대 cephalosporin, fluoroquinolone, piperacillin/tazobactam 치료에 실패한 병력, 3일 이상 piperacillin/tazobactam 사용 후 2주 이내에 다시 재감염이 된 경우 등을 제시하였다 [8].

췌장십이지장절제술 후 다제내성 세균 감염의 위험 인자로는 췌장누공과 수술 후 fluoroquinolone 사용이 확인되었다 [111]. 복강 내 감염에서 3세대 cephalosporin에 대한 내성균 감염에 대한 위험인자로는 90일 이내에 항생제 사용, 면역저하자, 90일 이내 입원, 수술, 침습적 시술 등이 보고되었다 [4].

간경화 환자

간경화 환자에서 항생제 내성균 감염은 항생제의 오남용 [112], 입원 빈도 및 침습적 시술의 필요성에 따라 증가하고 [113], 국가별 다양한 항생제 처방과 정책에 따라 다양하게 나타난다 [114]. 간경화 환자에서 다제내성균 감염 발생의 위험 인자로는 원내 감염, 중환자실 입원, 최

근 병원 입원이 확인되었다 [115]. 여성, 높은 Child Pugh 점수, 복수, 투석, 자발적 세균성 복막염에 대한 예방적 경구 항생제 투여 및 rifaximin 사용이 VRE 감염과 통계적으로 유의하게 연관되었다 [116]. 간경화 환자에서 다제내성균에 의한 혈류 감염의 위험인자는 이전 항생제 노출과 이전 침습적 시술이었다 [117].

일차성 세균성 복막염(Spontaneous bacterial peritonitis, SBP)

SBP에서 다제내성균 감염의 위험 요인은 원내 감염, 장기간 norfloxacin의 예방적 투여, 심한 간기능 저하, 이전에 다제내성균에 의한 감염력, 최근 β -lactams 치료 등이다 [113]. 국제 진료지침에 SBP 예방을 위해 norfloxacin 투여가 가장 널리 권고되고 있으나 이로 인해 fluoroquinolone 내성이 증가하고 있다 [19, 118-120]. 반면에 Piano 등은 간경화 환자에서 예방적으로 사용하는 항생제가 항생제 내성 발생과 연관성이 없다고 보고하였다 [18]. 간경화 환자에서 예방적 항생제 투약에 대한 문제는 아직 풀리지 않는 논제이다 [121]. 다른 연구에서 SBP 환자의 다제내성균 감염은 예방적 항생제를 포함한 항생제 사용, 원내 감염, 최근 다제내성균에 의한 감염력, 최근 입원, 건강관리(health care)를 받고 있거나, 간경화 환자에서 상부 위장관 출혈이 있는 경우와 관련이 있었다 [19, 122, 123].

SBP에서 3세대 cephalosporin 내성균 감염의 위험인자는 90일 이전에 β -lactams 항생제 치료와 침습적 위장관 시술력을 포함하였으며 [124], Mayo Clinic 연구에서는 원내 감염, 최근 항생제 사용력, 간세포 암이 있는 경우로 확인되었다 [125]. 그 밖에 2차성 세균성 복막염에서 광범위 항생제 노출력, 5일 이상의 병원 입원기간이 항생제 내성균 감염의 또 다른 위험요인이었다 [126].

담도 감염(Biliary tract infection)

급성 담관염은 이전 내시경 괄약근 절개술(endoscopic sphincterotomy, EST), 담도 스텐트의 존재, 이전 담낭 절제술 및 과거 집중 치료실 입원력이 있는 경우 *E. faecalis* 과 *E. faecium* 감염의 위험이 높아서, 이런 경우 *Enterococcus* 균주의 선천적 내성(intrinsic resistance)을 감안하여 항생제를 선택할 것을 권하고 있다 [68]. 다른 연구에서 급성 담관염 환자의 다제내성균 감염과 관련된 유일한 위험 인자는 담관내 스텐트 유무였다 [127].

담도감염에서 다제내성균 감염관련 인자로 aspartate aminotransferase 상승, 90일 이내 항생제 사용, 절대 호중구 수, 담도 수술, 혈색소 수치를 제시하였다 [128]. 또 다른 연구에서는 이전 충수절제술, 3개월 이내 항생제 사용력, 담도장문합술 또는 괄약근 절개술을 받은 경우 등도 위험인자로 확인되었다 [129]. 국내에서 ESBL 생성 균주에 의한 담도감염의 위험 요인으로 남자, 고령, 기저질환, 담도 시술력, 90일 이내에 항생제 사용력 특히 carbapenem 사용력이 확인되었다 [76].

항생제 내성 위험인자에 대한 결론

여러 보고를 요약하면 항생제 내성균에 의한 복강내 감염을 고려해야할 위험 인자로는 환자의 최근 항생제 노출력, 원내 감염, 기저질환(특히 간경화), 임상증상(패혈증 쇼크, 면역저하 상태, 호중구 감소, 낮은 혈색소 수치), 고령, 담도 시술 또는 수술, 다제내성균 보균, 요양시설 거주 병력 등이 있다. 따라서, 경험적 항생제는 이러한 위험요인과 그람염색 및 이전 배양 검사 결과 등을 충분히 고려하여 선택되어야 한다.

복강내 감염에서 다제내성균의 위험 요소는 많지만 경험적 항생제 선택의 지침에 사용될 위험은 수술 후 복막염, 3차 복막염, 다른 질환으로 인한 항생제 치료력, 기존에 장관에 다제내성균 집락화가 확인된 경우, 약제 치료로 인한 면역저하자, 장기간 병원 및 장기요양 시설에 입원 및 중환자 치료를 받은 경우 등으로 Fig. 5에 제시된 그림에 적용을 제안한다(Table 4) [59].

핵심질문 7: 복강내 및 담도 배액관에서 동정된 균의 감수성에 맞춘 치료는 필요한가?

Is treatment tailored to the susceptibility of the bacteria identified in the abdominal cavity and biliary drainage duct necessary?

1. 감염 부위의 미생물학적 평가를 위한 복강 내 검체 획득은 의료관련감염 또는 내성 병원체감염의 위험이 있는 지역사회 감염 환자(이전 항균 요법) 및 중증 환자에게 항상 권장한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함).
2. 항생제 투여 전에 적절한 임상 검체를 채취하고 결과를 주의 깊게 해석한다. 감염의 임상 징후가 없는 경우, 배액관 등에 집락된 균에 대한 감수성에 맞춘 항생제 치료는 일반적으로 필요하지 않다(근거수준 낮음, 권고강도 약함).
3. 임상 상황에서 잘 조절되지 않거나 악화되는 복강 내 혹은 담도 감염에서 배액관을 이용한 배양 검사는 농양 또는 침습적 배양보다 가치가 낮지만 발견되는 균을 고려한 항생제 치료는 합리적 선택이다(근거수준 낮음, 권고강도 약함).
4. 배액관에서 배양된 균(집락균 또는 원인균)에 대한 항생제 감수성을 고려한 치료보다 감염원 조절이 예후를 결정하는 데 더 중요하다(근거수준 낮음, 권고강도 강함).

감염 부위의 미생물학적 평가를 위한 복강 내 검체 채취는 의료관련감염 또는 다제내성 병원균 감염의 위험이 있는 지역사회 감염(이전 항균 요법) 및 중증 환자에게 항상 권장된다 [49]. 적절한 복강 내 검체는 감염 부위에서 채취한 복막액 혹은 조직이다 [49]. 충분한 복막액 혹은 조직 부피(보통 최소 1-2mL의 체액)를 수집하고 무균성을 유지하도록 처리하고 운송 시스템을 사용하여 미생물학 실험실로 운송해야 한다 [49]. 실험실에서 복강 내 검체는 그람 염색, 호기성 및 혐기성 배양 및 항생제 감수성 검사를 시행해야 한다 [49].

급성 담도염은 일반적으로 담즙 흐름의 장애와 담도의 세균 군집 형성과 같은 요인들에 의한 조합의 결과이다. 담도의 흐름을 회복시키는 것이 치료의 핵심이지만, 항생제는 담관염 관리에 중요한 역할을 한다 [7]. 특히 중증 감염에서 감수성이 있는 항생제의 투여는 경증 감염에서 보다 더 중요하다 [130]. 신중하고 적절한 항생제 사용과 항생제의 조기 하강 치료 또는 종료는 항생제 내성을 줄이기 위해 필요하다 [7].

급성 담도염의 흔한 원인균은 *Enterococcus* spp. 및 *Enterobacteriaceae* (*E. coli* 및 *Klebsiella* 등)이다 [7, 130], 이 결과는 대부분 담즙 배액 관에서의 배양 결과이다. 이들은 시간이 지남에 따라 피부와 장의 정상세균총에 의해 오염된다 [130]. 이후 의료관련 감염에 의해 항생제 내성의 빈도는 증가한다 [7].

췌장 두부절제술 후 수술부위 감염은 급성 담낭염의 주요 위험 인자이며 세균성 담즙 발생이 주요 원인이다 수술 중 담관 흡인은 면봉으로 담관 검체를 채취하는 것에 비해 배양 양성률이 개선되고 췌두절제술을 받는 환자에서 적절한 항생제 선택의 가능성을 높인다 [131].

항생제 투여 전에 적절한 임상 검체를 채취하고 결과를 주의 깊게 해석해야 한다. 일반적으로 감염의 임상 징후가 없는 경우 배액관 등에 집락된 균에 대한 항생제 치료가 필요하지 않다 [132]. 유치 카테터의 내용물을 배양하는 것은 일반적으로 단순히 배액 카테터 집락화를 나타내므로 수행해서는 안 된다 [133, 134]. 임상 상황에서 잘 조절되지 않거나 악화되는 복강 내 감염 및 담도 감염 등에서 배액관의 배양은 농양 또는 침습적 배양보다 가치가 낮지만 발견되는 균을 향한 항생제 치료는 합리적 선택으로 생각된다. 그러나 배액관에서 배양된 균의 감수성에 맞춘 치료의 임상적 의의에 대한 임상적 자료는 거의 없다. 복강 내 감염의 치료를 위해 감염원의 조절이 중요하다 [2, 7, 49].

핵심질문 8: 복강내 감염의 적절한 항생제 치료 기간은?

What is the appropriate duration of antibiotic treatment for intra-abdominal infections?

1. 비복잡성 급성 대장계실염에서는 항생제 투여 없이 임상적 경과 관찰을 우선 고려한다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).
2. 천공을 동반하지 않은 급성 또는 괴저성 충수돌기염, 급성 또는 괴저성 담낭염에서는 수술적 처치가 잘 된 경우 항생제 치료를 24시간 이내로 한다(근거수준 높음, 권고강도 강함).
3. 복강내 감염에서 병소 제거가 적절하게 시행된 경우, 항생제 치료 기간은 4일(96시간)을 권고한다(근거수준 높음, 권고강도 강함).
4. 병소 제거를 시행하지 않은 복강내 감염에서는 임상상태가 정상화(예; 해열, 백혈구 수치의 정상화, 위장관 운동 회복)가 된 48시간 이후까지, 일반적으로 5-7 일간의 항생제 치료를 유지한다(근거수준 중등도, 권고강도 강함). 만일 복잡성 복강내 감염에서 초기 항생제 치료에 대한 호전이 없다면 병소 여부 확인과 제거를 고려한다(근거수준 낮음, 권고강도 약함).

불충분한 항생제 치료는 감염성 질환에 대한 치료 실패율을 증가시키고 사망률을 증가시킨다 [6, 135, 136]. 반대로 불필요하게 긴 항생제 요법은 불필요한 의료 비용을 증가시키고 교대 감염, *Clostridioides difficile* 장염, 장기손상 등 이상반응을 발생시킬 수 있다 [137].

복강 내 감염 환자의 항생제 치료 기간은 감염의 발생 부위, 임상적 중증도, 병소의 제거 여부, 치료 반응 등에 따라 다르게 권고된다. 일반적으로 감염병소 조절이 잘 된 복강 내 감염 환자를 대상으로 한 경우 7일 이하의 항생제 치료 기간이 적절하며 [6, 82], 복강 내 감염에 따른 항생제 투여의 권장 사항은 다음과 같다.

12시간 이내에 수술한 외상성 장손상, 24시간 이내에 수술한 상부 위장관 천공, 비천공성 충수돌기염, 담낭염, 장폐색, 장경색 등의 국소적 질환은 염증이나 감염의 병소가 수술로 완전히 제거되는 질환이다 [1, 6]. 이들에게 항생제 치료의 주된 목표는 확립된 감염의 치료가 아닌 수술 부위 감염에 대한 예방이다. 이러한 경우, 항생제 24시간 투여 군과 5일 투여한 군 간의 비교 연구 등에서 항생제 투여 기간에 따른 감염성 질환 발생률은 차이가 없었으므로 항생제 투여를 24시간 초과할 필요가 없다 [6, 138-140].

비복잡성 급성 대장계실염에서는 항생제 투여 없이 임상적 경과 관찰을 우선 고려한다. 천공이 동반되지 않고 환자의 면역상태가 정상인 경우 항생제 투여 없이도 잘 회복되는 것이 여러 후향적 연구들과 무작위 임상연구에서 밝혀져 있다 [141-145].

천공을 동반하지 않은 급성 또는 괴저성 충수돌기염, 급성 또는 괴저성 담낭염에서는 항생제 치료를 24시간 이내로 한다. 무작위 배정 연구를 통해 급성 충수돌기염 수술 전 1회 투여 군(92명, 감염률 6.9%), 3회 투여 군(94명, 감염률 6.4%), 5일간 투여 군(83명, 3.6%)들 간의 수술 후 감염율을 평가하였을 때 각 군 간의 유의한 차이가 없었으며, 오히려 5일 투여군에서 1회 투여군에 비해 항생제와 관련된 합병증의 발생율이 유의하게 높았다 [146]. 담낭염 연구에서는 수술 전후 1일 항생제 투여 군(207명)과 5일 투여 군(207명) 간의 수술 후 감염률은 각각 17%, 15%로 유의한 차이가 없었다 [147].

복강 내 감염에서 병소가 적절하게 제거된 경우, 항생제 치료는 4일(96시간)을 권고한다. 111명의 복막염 환자들에 대해 수술 후 ertapenem 3일 치료 군과 5일 이상 치료군으로 무작위 배정 후 경과를 분석한 전향적 다기관 연구에서 3일 치료군, 5일 치료군의 치료성공률은 92.9%, 89.6%였으며, 원인균의 제균은 각각 95.3%, 93.7%로 두 치료군 간의 유의한 차이는 없었다 [148]. 2008년-2013년 미국에서 518명의 복잡성 복강 내 감염 환자들을 대상으로 시행되었던 Study to Optimize Peritoneal Infection Therapy(STOP-IT) 연구에서 수술 후 4일 항생제 투여를 한 군(257명)과 수술 후 해열, 백혈구 수치, 위장관 운동 정상화 등이 확인된 이후 48시간까지 항생제 투여한 군(260명, 최대 10일 항생제 투여)의 수술부위 감염 발생률, 복강 내 감염 재발, 30일내 사망률 등의 경과를 비교 분석하였다. 대상자의 APACHE II 점수의 평균값은 4일 치료군, 대조치료군 간의 수술부위 감염률은 각각, 21.8%와 22.3%로 유의한 차이를 보이지 않았다. 항생제 투여 기간의 중간 값은 각각 4.0 일(사분위수 4.0 - 5.0)과 8.0 일(사분위수 5.0 - 10.0)로, 두 군 간 유의한 차이를 보였으나, 수술부위 감염률, 복강 내 감염의 재발률, 사망률의 유의한 차이는 없었다 [149].

병소 제거를 시행하지 않은 복잡성 복강 내 감염에서도 해열, 백혈구 정상화, 위장관 운동 회복 등의 임상적 변수를 통해 항생제 치료기간을 5-7일로 단축해 볼 수 있다 [150, 151]. 5-7일 간의 항생제 치료 후 임상적 상태들이 정상화되지 않는다면 치료실패의 가능한 원인이 무엇인지 찾기 위해, 복부 전산화단층 촬영 또는 잠재적인 병소의 확인을 위한 검사 시행, 병소 제거 등을 고려한다. 삼차성 복강 내 감염에서는 일반적으로 병소가 조절될 때까지 항생제 투여를 지속하는 것이 필요하다 [152].

복강 내 감염 후 이차 균혈증이 동반된 환자에서 적절한 병소 제거 후 균혈증이 해결되었다면 항생제 치료를 7일로 줄일 수 있다. 2000년대 초반 캐나다에서 시행한 균혈증 치료 기간에 대한 비교 분석 연구 결과에서 이차 균혈증의 경우 5-7일 단기 항생제 투여 군과 7-21일 장기 항생제 투여 군 간의 임상적 완치율, 미생물학적 완치율, 그리고 생존율에서 유의한 차이가 없었다 [153-155].

임상의사들은 임상적 호전이 명확해질 때까지 항생제 치료를 지속하는 전통적인 방식을 여전히 고수하는 편이다. 대부분의 급성 복강 내 감염에 대해 평균 10-14일 항생제 투여를 유지하며, 특히 상태가 위중할 경우 항생제 투여 기간이 연장되어 진다 [156, 157].

2011년-2015년 프랑스의 21개 중환자실에서 수행된 무작위 대조군 연구를 통해 수술 후 복강 내 감염이 발생한 중환자에 대한 8일 간의 항생제 치료와 15일 간의 항생제 치료의 효과와 안전성을 비교했다 [158]. 연구 결과에서 8일 간의 짧은 투여를 하는 것으로 결론지었으며, 45

일 사망률 측면에서 동등성이 확립되었다. 두 치료 군 모두 중환자실과 병원 체류 기간, 다제 내성균의 출현 또는 재수술 발생에서 차이가 없었다. 15일까지 길게 항생제 치료를 계속하는 것은 임상적 유익성과 관련이 없었다 [155]. 흥미롭게도, 1997년부터 2010년까지 미국에서 2552건의 복잡성 복강 내 감염 사례 연구에 따르면, 복잡성 복강 내 감염에 대한 항생제 치료의 과도한 지속 시간(8일 이상)은 이어지는 복부 외 다른 부위의 감염 및 사망률 증가와 관련이 있었다 [158]. 항생제 사용 기간의 선정에 있어 원발 질환의 중증도뿐만 아니라 항생제 사용의 장기화에 따른 다른 이차 감염 발생, 내성발현, 교대감염 등의 여러 복합적인 요소들을 함께 고려해야 한다.

일부 특정 환자에서 복강 내 감염을 치료하는 항생제 사용 기간을 줄이는 것이 적절하지 않을 수 있다. 면역억제제가 투여되고 있거나 패혈증 또는 패혈증 쇼크로 진행 중인 복강 내 감염 환자의 항생제 치료 기간을 평가할 자료는 아직 충분하지 않다 [149, 152].

핵심질문 9: 복강 내 검체에서 분리된 *Candida* spp.에 대한 치료가 필요한가?

Is treatment necessary for *Candida* spp. Isolated from culture of intra-abdominal specimen?

1. 복강 내 감염증관련 임상 검체에서 *Candida* spp.가 분리되었을 때, 다음의 경우 항진균제(echinocandin, fluconazole, voriconazole) 치료를 고려한다: 상부 위장관 천공이나 재발성 장천공, 수술적 치료를 받았던 채장염에 의한 의료관련 복강 내 감염증, 불안정한 혈역학 지표, 최근 광범위 항생제 투약력이 있는 경우(근거수준 중등도, 권고강도 약함).
2. 의료관련 복강 내 감염증 환자의 경우, 복강관련 임상 검체의 그람염색에서 효모균(yeast)이 확인되고 불안정한 혈역학 지표를 보일 때, 경험적 항진균제(echinocandin)의 투약이 고려될 수 있다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).
3. 일반적으로 복강 내 감염증 환자에서 항진균제의 투약은 확정적 치료를 권고한다(근거수준 중등도, 권고강도 약함). 균동정 후 확정적 치료에서는 항진균제 감수성을 의뢰하여 확보하고 치료하는 것을 권고한다(근거수준 중등도, 권고강도 약함).

복강 내 감염증에서 가장 흔하게 분리되는 진균은 *Candida* spp.이며, 비록 *Candida* spp.가 장내 정상 세균총이지만 주로 의료관련 복강 내 감염증 환자의 임상 검체에서 분리된다 [159, 160]. 즉, 삼차성 복강 내 감염증이나 감염원이 수술적으로 충분하게 조절되지 못한 이차성 복강 내 감염증에서 진균에 의한 복강 내 감염증이 발생할 수 있다.

복강 내 감염증 환자의 복강관련 임상 검체에서 *Candida* spp.가 분리되었을 때, 진성 감염을 구분할 수 있는 명확한 임상적 기준은 없으나 [161, 162], 임상 예측 모델이나 1,3-β-D-glucan, mannan antigen, anti-mannan antibodies, *C. albicans* germ tube antibodies 등의 혈액 검사를 통한 바이오마커(biomarker)를 사용해 볼 수 있다 [160, 163]. 검체가 복막염 초기의 검체인지 후기 배농관에서 검출되는 검체인지도 임상적 의미 부여 및 치료 유무에 중요하고 초기 검체에서의 진균은 치료할 의미가 더 크다.

유럽 여러 국가의 13개 의료기관이 참여한 복강 내 칸디다증 환자 481명을 분석한 결과, 사망과 유의하게 관련된 인자로 나이, APACHE II 점수, 이차성 복막염, 패혈증 쇼크, 복강 내 감염원 조절 실패가 확인되었다 [159]. 특히, 패혈증 쇼크를 동반한 복강 내 감염증 환자에서 복강

내 감염원 조절이 되지 않은 환자의 경우 항진균제 치료 여부와 상관없이 사망률이 60% 이상이었다 [159]. 또 다른 연구에서는 이차성 복막염 환자 180명을 분석한 결과, 패혈증 쇼크를 동반한 복강 내 *Candida* 감염은 높은 사망률과 연관성이 있었고, 특히 수술 후 복강 내 감염증 환자의 복강관련 검체에서 효모균이 확인된 경우 사망과 유의한 연관성이 확인되었다 [164]. 이를 바탕으로 *Candida* spp.에 의한 복강 내 감염증과 관련된 고위험군은 의료관련 감염이나 수술 후 감염, 중증 면역저하자, APACHE II 점수 ≥ 15 , 최근 48시간 이상 항생제 치료력, 상부 위장관 수술, 수술 후 심폐기능 부전, 수술적 치료를 받았던 췌장염, 복강관련 임상 검체의 그람염색에서 효모균(yeast)이 확인된 경우이다 [6, 43, 165]. 2016년부터 2018년까지 국내 6개 대학병원이 복강 내 감염증 환자 총 1571명의 자료를 수집한 다기관 연구결과에 따르면, 사망과 유의하게 관련 인자 중 하나로 복강 내 감염과 관련된 임상 검체에서 *Candida* spp.가 분리된 경우가 확인되었다 [166].

따라서, 수술 후 복막염이나 의료관련 복강 내 감염과 관련된 임상 검체에서 *Candida* spp.가 분리된 경우 치료 결과가 좋지 않았기 때문에, 임상 검체에서 *Candida* spp.가 분리되는 것이 나쁜 예후의 간접 지표일지라도 이러한 경우 일반적으로 항진균제 치료가 권유된다 [1, 6, 9, 160, 164, 167]. 하지만, 일반적으로 지역사회획득 복강 내 감염의 경우 중증이 아니라면 항진균제가 권유되지 않는다 [1, 6, 9, 167, 168].

항진균제 투약 시기에 관한 근거가 거의 없으나, 이전 연구 결과에서 예방적 혹은 경험적 사용과 확정적 사용 사이에 치료 결과에서 유의한 차이를 보이지 않았다 [73, 169-171]. 따라서, 선제적 항진균제 치료는 면역저하자나 재발성 혹은 수술 후 복강 내 감염증이 발생한 중증 환자에서 *Candida* spp. 집락이 다양한 임상 검체에서 분리된 경우 항진균제의 투약을 고려할 수 있다 [9, 167].

항진균제의 종류와 관련하여, echinocandins 혹은 polyenes, triazoles 사이의 차이를 연구한 무작위배정 임상 시험은 없었다 [172]. 하지만, 일반적으로 polyenes계열의 항진균제는 부작용 빈도가 높아 echinocandins 혹은 triazoles 계열 항진균제 사용이 어려울 때 권유된다 [15, 173]. 항진균제 내성 등을 고려하여 중증 감염의 경우 echinocandin이나 voriconazole이 권고되며, 중증이 아닌 환자에서는 fluconazole을 투약할 수 있다 [1, 6, 167, 173].

*Candida*의 지역사회 감수성 감수성 결과에 대한 정보를 고려하여 항진균제의 경험적 사용이 필요하다. 국내 혈액에서 분리된 *C. albicans* 및 *C. parapsilosis*의 경우 fluconazole에 감수성을 대부분 가지고 있었고 *C. glabrata*의 경우 약 50%는 비감수성을 보이고 있다 [174]. 확정적 치료에 서는 항진균제 감수성을 의뢰하여 확보하고 치료하는 것을 권고한다 [174].

III. 맺음말

1. 본 임상 진료 지침 제한점 및 향후 추가되어야 할 내용

여전히 복강 내 감염증의 치료와 관련하여 명확한 근거와 논의가 요구되는 부분들이 남아있다. 국내에서도 복강 내 감염증에 대한 원인균의 역학적 특성은 시간의 흐름에 따라 역동적으로 변화하기 때문에 임상 자료가 주기적으로 수집되어야 한다. 더 정확한 원인균 정보를

수집하기 위해 항생제 투약 전 혐기균을 고려한 무균적 기술을 통한 정형화된 배양 검사가 적극적으로 시행되어야 한다. 이러한 자료는 초기 적절한 경험적 항생제 종류를 결정하는데 요구된다. 한편, 복강 내 감염증의 중증도와 다제내성균 감염의 국내 위험 인자에 관한 위험도 평가와 계층화 방법이 규명되기 위한 더 많은 전향적 무작위 임상 연구가 필요하다.

해외에서는 임상적 경험이 축적되고 있으나, 아직 국내에서 사용이 제한적인 새로운 항생제들에 관한 국내 임상 연구들이 그들의 정확한 역할을 결정할 것이다. 면역저하자들이 증가하는 가운데 기저질환이 복강 내 감염증 치료에 미치는 영향을 규명해야 한다. 아직 *Enterococcus*, coagulase-negative staphylococci, MRSA, *Candida* spp.의 임상적 의미와 치료의 적절한 시기에 관한 추가적 연구가 아쉬운 실정이다. 그 밖에 항생제의 최적화된 치료 기간과 용법 등에 관한 추가 연구가 필요하다.

이들 기본 자료를 바탕으로 국내 복강 내 감염증 환자들에서 합리적인 항생제 관리 프로그램의 원칙을 수립하고 구현하는 것은 환자들의 치료 결과를 개선시키고, 광범위 항생제 사용량을 감소시켜 항생제 내성을 줄일 것으로 기대한다. 현재는 원인균 기반 항생제 치료에 집중된 내용을 기반으로 지침을 개발하고 있으나, 향후에는 다양한 감염원 조절 방법을 고려하거나, 조기에 신속하게 원인균을 동정하는 방법이나 마이크로바이옴(microbiome) 등 좀 더 넓은 견지에서 복강 내 감염증의 발생 기전에 따른 개별화된 치료 전략과 연계된 정교한 항생제 치료 전략의 수립이 가능할 것이다.

2. 이해 관계의 상충(conflict of interest)

지침 작업에 참여한 제정위원회는 개발 과정 중 정부기관, 제약회사, 병원단체 및 이익단체로부터 어떠한 영향도 받지 않았음을 밝힌다.

3. 지침 개정에 대한 계획

본 지침은 향후 국내외 주요 최근 연구 결과들을 반영하여 국내 실정에 적합한 지침이 되도록 주기적으로 개정할 예정이다.

REFERENCES

- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50:133-64.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. World J Emerg Surg 2011;6:7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
- Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, Ansaloni L, Bala M, Balogh ZJ, Beltrán MA, Ben-Ishay O, Biffi WL, Birindelli A, Cainzos MA, Catalini G, Ceresoli M, Che Jusoh A, Chiara O, Coccolini F, Coimbra R, Cortese F, Demetrashvili Z, Di Saverio S, Diaz JJ, Egiev VN, Ferrada P, Fraga GP, Ghnnam WM, Lee JG, Gomes CA, Hecker A, Herzog T, Kim JI, Inaba K, Isik A, Karamarkovic A, Kashuk J, Khokha V, Kirkpatrick AW, Kluger Y, Koike K, Kong VY, Leppaniemi A, Machain GM, Maier RV, Marwah S, McFarlane ME, Montori G, Moore EE, Negroi I, Olaoye I, Omari AH, Ordonez CA, Pereira BM, Pereira Júnior GA, Pupelis G, Reis T, Sakakhushev B, Sato N, Segovia Lohse HA, Shelat VG, Søreide K, Uhl W, Ulrych J, Van Goor H, Velmahos GC, Yuan KC, Wani I, Weber DG, Zachariah

- SK, Catena F. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2017;12:29.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Haddad N, Kanj SS, Awad LS, Abdallah DI, Moghnieh RA. The 2018 Lebanese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Guidelines for the use of antimicrobial therapy in complicated intra-abdominal infections in the era of antimicrobial resistance. *BMC Infect Dis* 2019;19:293.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 5. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs* 2012;72:e17-32.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 6. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, Chang PK, O'Neill PJ, Mollen KP, Huston JM, Diaz JJ Jr, Prince JM. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2017;18:1-76.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 7. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Ukai T, Endo I, Iwashita Y, Hibi T, Pitt HA, Matsunaga N, Takamori Y, Umezawa A, Asai K, Suzuki K, Han HS, Hwang TL, Mori Y, Yoon YS, Huang WS, Belli G, Derveniz C, Yokoe M, Kiriya S, Itoi T, Jagannath P, Garden OJ, Miura F, de Santibañes E, Shikata S, Noguchi Y, Wada K, Honda G, Supe AN, Yoshida M, Mayumi T, Gouma DJ, Deziel DJ, Liau KH, Chen MF, Liu KH, Su CH, Chan ACW, Yoon DS, Choi IS, Jonas E, Chen XP, Fan ST, Ker CG, Giménez ME, Kitano S, Inomata M, Mukai S, Higuchi R, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:3-16.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 8. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM, Laterre PF, Misset B, Bru JP, Gauzit R, Sotto A, Brigand C, Hamy A, Tuech JJ; Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) Société de réanimation de langue française (SRLF) Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) Association française de chirurgie (AFC) Société française de chirurgie digestive (SFCD). Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34:117-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 9. Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding GK, Kirkpatrick AW, Weiss K, Zhanel GG. Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;21:11-37.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 10. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21:8787-803.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 11. Torer N, Yorganci K, Elker D, Sayek I. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. *Infection* 2010;38:255-60.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 12. The Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Clinical Microbiology. Clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastrointestinal infections. *Infect Chemother* 2010;42:323-61.
[CROSSREF](#)
 13. Yoon YK, Kim J, Moon C, Lee MS, Hur J, Lee H, Kim SW. Antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from patients with intraabdominal infection in Korea: a multicenter study. *J Korean Med Sci* 2019;34:e309.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 14. Yoon YK, Kwon KT, Jeong SJ, Moon C, Kim B, Kiem S, Kim HS, Heo E, Kim SW; Korean Society for Antimicrobial Therapy Korean Society of Infectious Diseases Korean Society of Health-System Pharmacist. Guidelines on implementing antimicrobial stewardship programs in Korea. *Infect Chemother* 2021;53:617-59.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 15. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines? a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res* 2011;16:115-26.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 16. Monneuse O, Tissot E, Gruner L, Michailard Kaempf F, Allaouchiche B, Etienne J, Barth X. Diagnosis and treatment of spontaneous group A streptococcal peritonitis. *Br J Surg* 2010;97:104-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

17. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-53.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE, Marino M, Vorobioff J, Barea RCR, Merli M, Elkrif L, Vargas V, Krag A, Singh SP, Lesmana LA, Toledo C, Marciano S, Verhelst X, Wong F, Intagliata N, Rabinowich L, Colombato L, Kim SG, Gerbes A, Durand F, Roblero JP, Bhamidimarri KR, Boyer TD, Maevskaya M, Fassio E, Kim HS, Hwang JS, Gines P, Gadano A, Sarin SK, Angeli P; International Club of Ascites Global Study Group. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology* 2019;156:1368-80.e10.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-61.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, Malangoni M, Velmahos G, Coimbra R, Koike K, Leppaniemi A, Biffl W, Balogh Z, Bendinelli C, Gupta S, Kluger Y, Agresta F, Di Saverio S, Tugnoli G, Jovine E, Ordonez CA, Whelan JF, Fraga GP, Gomes CA, Pereira GA, Yuan KC, Bala M, Peev MP, Ben-Ishay O, Cui Y, Marwah S, Zachariah S, Wani I, Rangarajan M, Sakakushev B, Kong V, Ahmed A, Abbas A, Gonsaga RA, Guercioni G, Vettoretto N, Poiasina E, Díaz-Nieto R, Massalou D, Skrovina M, Gerych I, Augustin G, Kenig J, Khokha V, Tranà C, Kok KY, Mefire AC, Lee JG, Hong SK, Lohse HA, Ghnnam W, Verni A, Lohsiriwat V, Siribumrungwong B, El Zalabany T, Tavares A, Baiocchi G, Das K, Jarry J, Zida M, Sato N, Murata K, Shoko T, Irahara T, Hamedelneel AO, Naidoo N, Adesunkanmi AR, Kobe Y, Ishii W, Oka K, Izawa Y, Hamid H, Khan I, Attri A, Sharma R, Sanjuan J, Badiel M, Barnabé R. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg* 2014;9:37.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, Leone M, Vincent JL; EPIC II Investigators. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis* 2014;14:420.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Chow JW, Satishchandran V, Snyder TA, Harvey CM, Friedland IR, Dinubile MJ. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:439-48.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Yang Q, Wang H, Chen M, Ni Y, Yu Y, Hu B, Sun Z, Huang W, Hu Y, Ye H, Badal RE, Xu Y. Surveillance of antimicrobial susceptibility of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in China: the 2002-2009 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:507-12.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Chen YH, Hsueh PR, Badal RE, Hawser SP, Hoban DJ, Bouchillon SK, Ni Y, Paterson DL. Antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region according to currently established susceptibility interpretive criteria. *J Infect* 2011;62:280-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC. Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital. *J Infect* 2009;59:317-23.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Hsueh PR. Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) in the Asia-Pacific region, 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(Suppl):S1-3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Lee YL, Chen YS, Toh HS, Huang CC, Liu YM, Ho CM, Lu PL, Ko WC, Chen YH, Wang JH, Tang HJ, Yu KW, Liu YC, Chuang YC, Liu CE, Hsueh PR. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan that continuously participated in the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2006 to 2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(Suppl):S29-36.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

28. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:585-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. Kurup A, Liao KH, Ren J, Lu MC, Navarro NS, Farooka MW, Usman N, Destura RV, Sirichindakul B, Tantawichien T, Lee CK, Solomkin JS. Antibiotic management of complicated intra-abdominal infections in adults: The Asian perspective. *Ann Med Surg (Lond)* 2014;3:85-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Huang CC, Chen YS, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM, Lu PL, Liu CE, Chen YH, Wang JH, Tang HJ, Yu KW, Liu YC, Chuang YC, Xu Y, Ni Y, Ko WC, Hsueh PR. Impact of revised CLSI breakpoints for susceptibility to third-generation cephalosporins and carbapenems among *Enterobacteriaceae* isolates in the Asia-Pacific region: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2002-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(Suppl):S4-10.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
31. Syue LS, Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. New drugs for the treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:250-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
32. Choi H, Ahn H, Lee R, Cho SY, Lee DG. Bloodstream infections in patients with hematologic diseases: Causative organisms and factors associated with resistance. *Infect Chemother* 2022;54:340-52.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
33. Choi YK, Byeon EJ, Park JJ, Lee J, Seo YB. Antibiotic resistance patterns of *Enterobacteriaceae* Isolated from patients with healthcare-associated infections. *Infect Chemother* 2021;53:355-63.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
34. Chang YT, Coombs G, Ling T, Balaji V, Rodrigues C, Mikamo H, Kim MJ, Rajasekaram DG, Mendoza M, Tan TY, Kiratisin P, Ni Y, Barry W, Xu Y, Chen YH, Hsueh PR. Epidemiology and trends in the antibiotic susceptibilities of Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region, 2010-2013. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:734-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
35. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003;31:2228-37.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
36. Schuetz AN. Antimicrobial resistance and susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 2014;59:698-705.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
37. Lee Y, Park YJ, Kim MN, Uh Y, Kim MS, Lee K. Multicenter study of antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in Korea in 2012. *Ann Lab Med* 2015;35:479-86.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
38. Byun JH, Kim M, Lee Y, Lee K, Chong Y. Antimicrobial susceptibility patterns of anaerobic bacterial clinical isolates from 2014 to 2016, including recently named or renamed species. *Ann Lab Med* 2019;39:190-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
39. Goldstein EJ, Snyderman DR. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):ii29-36.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
40. Greer ND. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2006;19:155-61.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
41. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002;89:361-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
42. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, Solomkin JS. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;118:716-21; discussion 721-3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
43. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, Mantz J, Desmonts JM. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137:1341-6; discussion 1347.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
44. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, Wong F, Kim WR. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome:

- 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014-48.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
45. Goel A, Biewald M, Huprikar S, Schiano T, Im GY. A real-world evaluation of repeat paracentesis-guided management of Spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:278-84.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 46. Fiore M, Gentile I, Maraolo AE, Leone S, Simeon V, Chiodini P, Pace MC, Gustot T, Taccone FS. Are third-generation cephalosporins still the empirical antibiotic treatment of community-acquired spontaneous bacterial peritonitis? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:329-36.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 47. de Mattos AA, Costabeber AM, Lionço LC, Tovo CV. Multi-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis: a new step in management? *World J Gastroenterol* 2014;20:14079-86.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 48. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, Cavallin M, Gola E, Sticca A, Loregian A, Palù G, Zanùs G, Senzolo M, Burra P, Cillo U, Angeli P. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-309.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 49. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA, Ceresoli M, Chiara O, Coccolini F, De Waele JJ, Di Saverio S, Eckmann C, Fraga GP, Giannella M, Girardis M, Griffiths EA, Kashuk J, Kirkpatrick AW, Khokha V, Kluger Y, Labricciosa FM, Leppaniemi A, Maier RV, May AK, Malangoni M, Martin-Loeches I, Mazuski J, Montravers P, Peitzman A, Pereira BM, Reis T, Sakakushev B, Sganga G, Soreide K, Sugrue M, Ulrych J, Vincent JL, Viale P, Moore EE. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg* 2017;12:22.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 50. Kim SW, Yoon JS, Park J, Jung YJ, Lee JS, Song J, Lee HA, Seo YS, Lee M, Park JM, Choi DH, Kim MY, Kang SH, Yang JM, Song DS, Chung SW, Kim MA, Jang HJ, Oh H, Lee CH, Lee YB, Cho EJ, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee JH. Empirical treatment with carbapenem vs third-generation cephalosporin for treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:976-986.e5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 51. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papatheanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 52. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4851-63.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 53. Seok H, Jeon JH, Park DW. Antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship in sepsis. *Infect Chemother* 2020;52:19-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 54. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis* 2014;58:1140-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
 55. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, Catena F, Coccolini F, Abu-Zidan FM, Coimbra R, Moore EE, Moore FA, Maier RV, De Waele JJ, Kirkpatrick AW, Griffiths EA, Eckmann C, Brink AJ, Mazuski JE, May AK, Sawyer RG, Mertz D, Montravers P, Kumar A, Roberts JA, Vincent JL, Watkins RR, Lowman W, Spellberg B, Abbott IJ, Adesunkanmi AK, Al-Dahir S, Al-Hasan MN, Agresta F, Althani AA, Ansari S, Ansumana R, Augustin G, Bala M, Balogh ZJ, Baraket O, Bhangu A, Beltrán MA, Bernhard M, Biffl WL, Boermeester MA, Brecher SM, Cherry-Bukowiec JR, Buys OR, Cainzos MA, Cairns KA, Camacho-Ortiz A, Chandy SJ, Che Jusoh A, Chichom-Mefire A, Colijn C, Corcione F, Cui Y, Curcio D, Delibegovic S, Demetrashevili Z, De Simone B, Dhingra S, Diaz JJ, Di Carlo I, Dillip A, Di Saverio S, Doyle MP, Dorj G, Dogjani A, Dupont H, Eachempati SR, Enani MA, Egiev VN, Elmangory MM, Ferrada P, Fitchett JR, Fraga GP, Guessennd N, Giamarellou H, Ghnnam W, Gkiokas G, Goldberg SR, Gomes CA, Gomi H, Guzmán-Blanco M, Haque M, Hansen S, Hecker A, Heizmann WR, Herzog T, Hodonou AM,

- Hong SK, Kafka-Ritsch R, Kaplan LJ, Kapoor G, Karamarkovic A, Kees MG, Kenig J, Kiguba R, Kim PK, Kluger Y, Khokha V, Koike K, Kok KY, Kong V, Knox MC, Inaba K, Isik A, Iskandar K, Ivatury RR, Labbate M, Labricciosa FM, Laterre PF, Latifi R, Lee JG, Lee YR, Leone M, Leppaniemi A, Li Y, Liang SY, Loho T, Maegele M, Malama S, Marei HE, Martin-Loeches I, Marwah S, Massele A, McFarlane M, Melo RB, Negoï I, Nicolau DP, Nord CE, Ofori-Asenso R, Omari AH, Ordonez CA, Ouadii M, Pereira Júnior GA, Piazza D, Pupelis G, Rawson TM, Rems M, Rizoli S, Rocha C, Sakakushev B, Sanchez-Garcia M, Sato N, Segovia Lohse HA, Sganga G, Siribumrungwong B, Shelat VG, Soreide K, Soto R, Talving P, Tilsed JV, Timsit JF, Trueba G, Trung NT, Ulrych J, van Goor H, Vereczkei A, Vohra RS, Wani I, Uhl W, Xiao Y, Yuan KC, Zachariah SK, Zahar JR, Zakrison TL, Corcione A, Melotti RM, Viscoli C, Viale P. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg* 2016;11:33.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
56. Heizmann WR, Dupont H, Montravers P, Guirao X, Eckmann C, Bassetti M, García MS, Capparella MR, Simoneau D, Bodmann KF. Resistance mechanisms and epidemiology of multiresistant pathogens in Europe and efficacy of tigecycline in observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(Suppl 2):ii45-55.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
57. Ju HU, Lee HS, Kim JH, Jeon JW, Kim GY, Jeong J, Jun JB. Bacteriology, antibiotic susceptibility and empirical antibiotics of community-acquired perforated appendicitis. *Infect Chemother* 2012;44:439-45.
[CROSSREF](#)
58. Jeon HG, Ju HU, Kim GY, Jeong J, Kim MH, Jun JB. Bacteriology and changes in antibiotic susceptibility in adults with community-acquired perforated appendicitis. *PLoS One* 2014;9:e111144.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
59. Eckmann C, Isenmann R, Kujath P, Pross A, Rodloff AC, Schmitz FJ. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections. *GMS Infect Dis* 2020;8:Doc13.
[PUBMED](#)
60. Montero A, Salgado Aranda P, Gilsanz F, Maseda E. Antimicrobial management in nosocomial peritonitis: microbiota, drug and time. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(Suppl 1):34-8.
[PUBMED](#)
61. Dupont H, Carbon C, Carlet J; The Severe Generalized Peritonitis Study Group. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
62. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:450-70.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
63. Skrupky LP, Tellor BR, Mazuski JE. Current strategies for the treatment of complicated intraabdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1933-47.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
64. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. *Am J Gastroenterol* 2012;107:473-83.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
65. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:885-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
66. Kang E, Suh SW, Lee SE, Choi YS, Choi SH, Lee BR, Choi Y, Jeong J. Differences in bile microbiology and antibiotic resistances between liver transplant recipients and non-transplant patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2021;22:741-51.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
67. Kwon W, Jang JY, Kim EC, Park JW, Han IW, Kang MJ, Kim SW. Changing trend in bile microbiology and antibiotic susceptibilities: over 12 years of experience. *Infection* 2013;41:93-102.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
68. Karasawa Y, Kato J, Kawamura S, Kojima K, Ohki T, Seki M, Tagawa K, Toda N. Risk factors for acute cholangitis caused by *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *Gut Liver* 2021;15:616-24.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
69. Toh HS, Chuang YC, Huang CC, Lee YL, Liu YM, Ho CM, Lu PL, Liu CE, Chen YH, Wang JH, Ko WC, Yu KW, Liu YC, Chen YS, Tang HJ, Hsueh PR. Antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacilli

- isolated from patients with hepatobiliary infections in Taiwan: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2006-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(Suppl):S18-23.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
70. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, Stallmach A, Bruns T. Risk factors for multi-drug resistant pathogens and failure of empiric first-line therapy in acute cholangitis. *PLoS One* 2017;12:e0169900.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
71. Kang CI, Cha MK, Kim SH, Ko KS, Wi YM, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Clinical and molecular epidemiology of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* over a 6-year period. *J Korean Med Sci* 2013;28:998-1004.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
72. Goo JC, Seong MH, Shim YK, Lee HS, Han JH, Shin KS, Choi JW, Youn SJ, Park SM. Extended spectrum- β -lactamase or carbapenemase producing bacteria isolated from patients with acute cholangitis. *Clin Endosc* 2012;45:155-60.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
73. Knitsch W, Vincent JL, Uzielino S, François B, Dinya T, Dimopoulos G, Özgüne , Valia JC, Eggimann P, León C, Montravers P, Phillips S, Tweddle L, Karas A, Brown M, Cornely OA. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2015;61:1671-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
74. Cocolini F, Sartelli M, Catena F, Montori G, Di Saverio S, Sugrue M, Ceresoli M, Manfredi R, Ansaloni L; CIAO and CIAOW Study Groups. Antibiotic resistance pattern and clinical outcomes in acute cholecystitis: 567 consecutive worldwide patients in a prospective cohort study. *Int J Surg* 2015;21:32-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
75. Kwon JS, Han J, Kim TW, Oh JH, Kwon HH, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Kim HG. Changes in causative pathogens of acute cholangitis and their antimicrobial susceptibility over a period of 6 years. *Korean J Gastroenterol* 2014;63:299-307.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
76. Jang DK, Kim J, Park WB, Yi SY, Lee JK, Yoon WJ. Increasing burden of biliary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in Korea: A nationwide population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:56-64.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
77. Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, Chung JW, Lee SO, Jeong JY, Woo JH, Kim YS. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:402-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
78. Lee HJ, Choi JK, Cho SY, Kim SH, Park SH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Yoo JH. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Prevalence and risk factors in a single community-based hospital in Korea. *Infect Chemother* 2016;48:166-73.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
79. Ahn JY, Song JE, Kim MH, Choi H, Kim JK, Ann HW, Kim JH, Jeon Y, Jeong SJ, Kim SB, Ku NS, Han SH, Song YG, Yong D, Lee K, Kim JM, Choi JY. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* at a tertiary care center in South Korea: a matched case-control study. *Am J Infect Control* 2014;42:621-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
80. Park JW, Lee H, Park SY, Kim TH. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* bloodstream infection in the Republic of Korea. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:48.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
81. Laterre PF, Colardyn F, Delmée M, De Waele J, Legrand JC, Van Eldere J, Vergison A, Vogelaers D; IDAB. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg* 2006;106:2-21.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
82. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Buchman T, Dellinger EP, Jernigan J, Gorbach S, Chow AW, Bartlett J; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
83. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, McDermott L, Wagener MW, Harrell L, Snyderman DR. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000;30:870-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

84. Snyderman DR, Cuchural GJ Jr, McDermott L, Gill M. Correlation of various in vitro testing methods with clinical outcomes in patients with *Bacteroides fragilis* group infections treated with cefoxitin: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:540-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
85. Gomi H, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Endo I, Miura F, Kiriya S, Matsunaga N, Itoi T, Yokoe M, Chen MF, Jan YY, Ker CG, Wang HP, Wada K, Yamaue H, Miyazaki M, Yamamoto M. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017;24:310-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
86. Rice LB. Antimicrobial stewardship and antimicrobial resistance. *Med Clin North Am* 2018;102:805-18.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
87. Amabile-Cuevas CF. Myths and misconceptions around antibiotic resistance: Time to get rid of them. *Infect Chemother* 2022;54:393-408.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
88. Chen Q, Li D, Beiersmann C, Neuhaan F, Moazen B, Lu G, Müller O. Risk factors for antibiotic resistance development in healthcare settings in China: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2021;149:e141.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
89. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:297-308.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
90. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. *Drugs* 1998;55:323-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
91. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:26-38.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
92. Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, McElearney ST, Evans HL, Smith RL, Chong TW, Popovsky KA, Pruett TL, Sawyer RG. Choosing antibiotics for intra-abdominal infections: what do we mean by "high risk"? *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:29-39.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
93. Santimaleeworagun W, Hemapanpairoa J, Changpradub D, Thunyaharn S. Optimizing the dosing regimens of tigecycline against vancomycin-resistant enterococci in the treatment of intra-abdominal and skin and soft tissue infections. *Infect Chemother* 2020;52:345-51.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
94. Santimaleeworagun W, Changpradub D, Hemapanpairoa J, Thunyaharn S. Optimization of linezolid dosing regimens for treatment of vancomycin-resistant enterococci infection. *Infect Chemother* 2021;53:503-11.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
95. Núñez SA, Lacal V, Núñez J, Serruto G, Zárate MS, Verón MT. Antibiotic resistance in community-acquired intra-abdominal infections: Diabetes mellitus as a risk factor. *Surg Infect (Larchmt)* 2020;21:62-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
96. Lodise TP, Bonine NG, Ye JM, Folse HJ, Gillard P. Development of a bedside tool to predict the probability of drug-resistant pathogens among hospitalized adult patients with gram-negative infections. *BMC Infect Dis* 2019;19:718.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
97. El-Kholy A, El-Mahallawy HA, Elsharnoubi N, Abdel Aziz M, Helmy AM, Kotb R. Landscape of multidrug-resistant gram-negative infections in Egypt: Survey and literature review. *Infect Drug Resist* 2021;14:1905-20.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
98. Pfaller MA, Shortridge D, Arends SJR, Duncan LR, Streit JM, Flamm RK. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against bacterial surveillance isolates collected from patients at risk of infections caused by resistant gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;98:115101.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
99. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, Kipnis E, Kollef M, Laupland K, Paiva JA, Rodríguez-Baño J, Ruppé É, Salluh J, Taccone FS, Weiss E, Barbier F. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45:172-89.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

100. Duong BT, Duong MC, Campbell J, Nguyen VMH, Nguyen HH, Bui TBH, Nguyen VVC, McLaws ML. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteria carriage in healthcare workers working in an intensive care unit. *Infect Chemother* 2021;53:546-52.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
101. Qureshi ZA, Paterson DL, Peleg AY, Adams-Haduch JM, Shutt KA, Pakstis DL, Sordillo E, Polsky B, Sandkovsky G, Bhussar MK, Doi Y. Clinical characteristics of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in the era of CTX-M-type and KPC-type β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:887-93.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
102. Tang SSL, Chee E, Teo JQ, Chlebicki MP, Kwa ALH. Incidence of a subsequent carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection after previous colonisation or infection: a prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57:106340.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
103. Mora-Guzmán I, Rubio-Perez I, Domingo-Garcia D, Martin-Perez E. Risk factors for intra-abdominal infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in a surgical setting. *Surg Infect (Larchmt)* 2021;22:864-70.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
104. Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *South Med J* 2011;104:106-10.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
105. Seo H, Bae S, Kim MJ, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Jung J. Risk Factors for Mortality in Patients with *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and *Escherichia coli* bacteremia. *Infect Chemother* 2021;53:528-38.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
106. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremonet A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:744-58.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
107. Wu CJ, Chen PL, Hsueh PR, Chang MC, Tsai PJ, Shih HI, Wang HC, Chou PH, Ko WC. Clinical implications of species identification in monomicrobial *Aeromonas bacteremia*. *PLoS One* 2015;10:e0117821.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
108. Rodríguez-Núñez O, Agüero DL, Morata L, Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Rico V, Pitart C, Marco F, Balibrea JM, Garcia-Vidal C, Del Río A, Soriano A, Martínez-Martínez JA. Antibiotic-resistant microorganisms in patients with bloodstream infection of intraabdominal origin: risk factors and impact on mortality. *Infection* 2021;49:693-702.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
109. Seguin P, Fédun Y, Laviolle B, Nesseler N, Donnio PY, Mallédant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:342-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
110. Labricciosa FM, Sartelli M, Abbo LM, Barbadoro P, Ansaloni L, Coccolini F, Catena F. Epidemiology and risk factors for isolation of multi-drug-resistant organisms in patients with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19:264-72.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
111. Zhang J, Fu Y, Lin C, Yang J, Huo Y, Liu W, Sun Y, Shen R, Zheng E, Hua R. Multi-drug-resistant bacterial infection after pancreatoduodenectomy: Risk factors and clinical impact. *Surg Infect (Larchmt)* 2020;21:793-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
112. Li H, Wieser A, Zhang J, Liss I, Markwardt D, Hornung R, Neumann-Cip AC, Mayerle J, Gerbes A, Steib CJ. Patients with cirrhosis and SBP: Increase in multidrug-resistant organisms and complications. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13198.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
113. Rostkowska KA, Szymanek-Pasternak A, Simon KA. Spontaneous bacterial peritonitis - therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria. *Clin Exp Hepatol* 2018;4:224-31.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
114. Oey RC, de Man RA, Erler NS, Verbon A, van Buuren HR. Microbiology and antibiotic susceptibility patterns in spontaneous bacterial peritonitis: A study of two Dutch cohorts at a 10-year interval. *United European Gastroenterol J* 2018;6:614-21.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
115. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R, Deulofeu C, Garcia E, Acevedo J, Fuhrmann V, Durand F, Sánchez C, Papp M, Caraceni P, Vargas V, Bañares R, Piano S, Janicko M, Albillos

- A, Alessandria C, Soriano G, Welzel TM, Laleman W, Gerbes A, De Gottardi A, Merli M, Coenraad M, Saliba F, Pavesi M, Jalan R, Ginès P, Angeli P, Arroyo V; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *J Hepatol* 2019;70:398-411.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
116. Barger M, Blodget E, Pena S, Mack W, Fong TL. VRE in cirrhotic patients. *BMC Infect Dis* 2019;19:711.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
117. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, Schramm C, Bruns T, Merli M, Cobos-Trigueros N, Seminari E, Retamar P, Muñoz P, Tumbarello M, Burra P, Torrani Cerenzia M, Barsic B, Calbo E, Maraolo AE, Petrosillo N, Galan-Ladero MA, D'Offizi G, Bar Sinai N, Rodriguez-Baño J, Verucchi G, Bernardi M, Viale P; ESGBIS/BICHRONE Study Group. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:546.e1-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
118. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
[CROSSREF](#)
119. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-56; quiz 1285.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
120. Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med* 2019;11:13-22.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
121. Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. *World J Hepatol* 2018;10:892-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
122. Acevedo J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. *World J Hepatol* 2015;7:916-21.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
123. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World J Hepatol* 2018;10:254-66.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
124. Sofjan AK, Musgrove RJ, Beyda ND, Russo HP, Lasco TM, Yau R, Restrepo A, Garey KW. Prevalence and predictors of spontaneous bacterial peritonitis due to ceftriaxone-resistant organisms at a large tertiary centre in the USA. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;15:41-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
125. Sunjaya DB, Lennon RJ, Shah VH, Kamath PS, Simonetto DA. Prevalence and predictors of third-generation cephalosporin resistance in the empirical treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1499-508.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
126. Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Campion JP, Mallédant Y. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:980-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
127. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* 2019;156:515-25.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
128. Hu Y, Lin K, Lin K, Lin H, Chen R, Li S, Wang J, Zeng Y, Liu J. Developing a risk prediction model for multidrug-resistant bacterial infection in patients with biliary tract infection. *Saudi J Gastroenterol* 2020;26:326-36.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
129. Kawanishi K, Kinoshita J, Abe H, Kakimoto T, Yasuda Y, Hara T, Kato J. Appendectomy as a risk factor for bacteremic biliary tract infection caused by antibiotic-resistant pathogens. *BioMed Res Int* 2017;2017:3276120.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
130. Suh SW, Choi YS, Choi SH, Do JH, Oh HC, Kim HJ, Lee SE. Antibiotic selection based on microbiology and resistance profiles of bile from gallbladder of patients with acute cholecystitis. *Sci Rep* 2021;11:2969.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

131. Yonkus JA, Alva-Ruiz R, Abdelrahman AM, Horsman SE, Cunningham SA, Grotz TE, Smoot RL, Cleary SP, Nagorney DM, Kendrick ML, Truty MJ. Intraoperative bile duct cultures in patients undergoing pancreatic head resection: Prospective comparison of bile duct swab versus bile duct aspiration. *Surgery* 2021;170:1794-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
132. Levy Hara G, Kanj SS, Pagani L, Abbo L, Endimiani A, Wertheim HF, Amabile-Cuevas C, Tattavin P, Mehtar S, Lopes Cardoso F, Unal S, Gould I. Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:239-46.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
133. Everts RJ, Heneghan JP, Adholla PO, Reller LB. Validity of cultures of fluid collected through drainage catheters versus those obtained by direct aspiration. *J Clin Microbiol* 2001;39:66-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
134. Haidar G, Green M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Intra-abdominal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13595.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
135. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, Sendt W. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:682-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
136. Hedrick TL, Evans HL, Smith RL, McElearney ST, Schulman AS, Chong TW, Pruett TL, Sawyer RG. Can we define the ideal duration of antibiotic therapy? *Surg Infect (Larchmt)* 2006;7:419-32.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
137. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 1):S12-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
138. Fabian TC, Croce MA, Payne LW, Minard G, Pritchard FE, Kudsk KA. Duration of antibiotic therapy for penetrating abdominal trauma: a prospective trial. *Surgery* 1992;112:788-94; discussion 794-5.
[PUBMED](#)
139. Bozorgzadeh A, Pizzi WF, Barie PS, Khaneja SC, LaMaute HR, Mandava N, Richards N, Noorollah H. The duration of antibiotic administration in penetrating abdominal trauma. *Am J Surg* 1999;177:125-31.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
140. Kirton OC, O'Neill PA, Kestner M, Tortella BJ. Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury: a prospective randomized, double-blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days. *J Trauma* 2000;49:822-32.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
141. Hjern F, Josephson T, Altman D, Holmström B, Mellgren A, Pollack J, Johansson C. Conservative treatment of acute colonic diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:41-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
142. de Korte N, Kuyvenhoven JP, van der Peet DL, Felt-Bersma RJ, Cuesta MA, Stockmann HB. Mild colonic diverticulitis can be treated without antibiotics. A case-control study. *Colorectal Dis* 2012;14:325-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
143. Chabok A, Pålman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K; AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012;99:532-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
144. Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009092.
[PUBMED](#)
145. Desai M, Fathallah J, Nitalapati V, Saligram S. Antibiotics versus no antibiotics for acute uncomplicated diverticulitis: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2019;62:1005-12.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
146. Mui LM, Ng CS, Wong SK, Lam YH, Fung TM, Fok KL, Chung SS, Ng EK. Optimum duration of prophylactic antibiotics in acute non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg* 2005;75:425-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
147. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S, Mathonnet M, Scotté M, Paquet JC, Vons C, Sielezneff I, Millat B, Chiche L, Dupont H, Duhaut P, Cossé C, Diouf M, Pocard M; FRENCH Study Group. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:145-54.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

148. Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio NG, Doglietto GB, Giglio D, Giulini SM, Malizia A, Taffurelli M, Petrovic J, Ecari M; Italian Study Group. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs ≥ 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J Gastrointest Surg* 2008;12:592-600.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
149. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias N, Miller PR, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry SF, Cocanour CS, West MA, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett PA, Guidry CA, Popovsky K; STOP-IT Trial Investigators. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015;372:1996-2005.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
150. Lennard ES, Minshew BH, Dellinger EP, Wertz M. Leukocytosis at termination of antibiotic therapy: its importance for intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1980;115:918-21.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
151. Lennard ES, Dellinger EP, Wertz MJ, Minshew BH. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982;195:19-24.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
152. Daneman N, Shore K, Pinto R, Fowler R. Antibiotic treatment duration for bloodstream infections in critically ill patients: a national survey of Canadian infectious diseases and critical care specialists. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:480-5.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
153. Visser MR, Bosscha K, Olsman J, Vos A, Hulstaert PF, van Vroonhoven TJ, van der Werken C. Predictors of recurrence of fulminant bacterial peritonitis after discontinuation of antibiotics in open management of the abdomen. *Eur J Surg* 1998;164:825-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
154. Havey TC, Fowler RA, Pinto R, Elligsen M, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for critically ill patients with bloodstream infections: A retrospective cohort study. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013;24:129-37.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
155. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R267.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
156. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, Politano AD, Rosenberger LH, Tura KC, Sawyer RG. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:417-24.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
157. Samuelsson A, Isaksson B, Chabok A, Jonasson J, Nilsson LE, Eriksson O, Hanberger H. Changes in the aerobic faecal flora of patients treated with antibiotics for acute intra-abdominal infection. *Scand J Infect Dis* 2012;44:820-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
158. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, Paugam C, Lepape A, Meistelman C, Cousson J, Tesnière A, Plantefève G, Blasco G, Asehnoune K, Jaber S, Lasocki S, Dupont H; DURAPOD Trial Group. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOD randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2018;44:300-10.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
159. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, Munoz P, Cristini F, Andoniadou A, Viale P, Rocca GD, Roilides E, Sganga G, Walsh TJ, Tascini C, Tumbarello M, Menichetti F, Righi E, Eckmann C, Viscoli C, Shorr AF, Leroy O, Petrikos G, De Rosa FG. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 2013;39:2092-106.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
160. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, Hennequin C, Martin C. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34:646-52.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
161. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31:752-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
162. Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines-forgotten non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med* 2013;39:2226-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

163. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40:808-19.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
164. Riché FC, Dray X, Laisné MJ, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Payen D, Valleur P, Cholley BP. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care* 2009;13:R99.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
165. Hasibeder W, Halabi M. Candida peritonitis. *Minerva Anestesiol* 2014;80:470-81.
[PUBMED](#)
166. Yoon YK, Yang KS, Kim J, Moon C, Lee MS, Hur J, Kim JY, Kim SW. Clinical implications of multidrug-resistant microorganisms and fungi isolated from patients with intra-abdominal infections in the Republic of Korea: a multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;100:114960.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
167. Pemán J, Aguilar G, Valía JC, Salavert M, Navarro D, Zaragoza R; Jávea Intra-Abdominal Fungal Infection Group. Jávea consensus guidelines for the treatment of Candida peritonitis and other intra-abdominal fungal infections in non-neutropenic critically ill adult patients. *Rev Iberoam Micol* 2017;34:130-42.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
168. Li WS, Lee CH, Liu JW. Antifungal therapy did not improve outcomes including 30-day all-cause mortality in patients suffering community-acquired perforated peptic ulcer-associated peritonitis with *Candida* species isolated from their peritoneal fluid. *J Microbiol Immunol Infect* 2017;50:370-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
169. Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, Mira JP, Lortholary O, Leroy O, Gangneux JP, Guillemot D, Bensoussan C, Bailly S, Azoulay E, Constantin JM, Dupont H; AmarCAND2 Study Group. Antifungal therapy for patients with proven or suspected Candida peritonitis: AmarCAND2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:117.e1-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
170. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
171. Pramod J, Vijayakumar C, Srinivasan K, Maroju NK, Raj Kumar N, Balasubramanian G. Clinical significance of *Candida* in an intraoperative peritoneal specimen with perforation peritonitis: An institutional perspective. *Cureus* 2018;10:e2275.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
172. Montravers P, Tashk P, Tran Dinh A. Unmet needs in the management of intra-abdominal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:839-50.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
173. Bassetti M, Vena A, Pincino R, Briano F, Giacobbe D. Role of antifungal therapy in complicated intra-abdominal infections. *Curr Infect Dis Rep* 2020;22:1-8.
[CROSSREF](#)
174. Won EJ, Shin JH, Choi MJ, Lee WG, Park YJ, Uh Y, Kim SY, Lee MK, Kim SH, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Antifungal susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species from nine hospitals in Korea: application of new antifungal breakpoints and relationship to antifungal usage. *PLoS One* 2015;10:e0118770.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)