

## PEDİATRİDE YENİ PROBLEMLER: YENİ ANTİBİYOTERAPİ YAKLAŞIMLARI\*

Mustafa BAKIR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Altunizade, İSTANBUL

### ÖZET

*Gerek toplum gerekse hastane kökenli infeksiyonların değişen epidemiyolojisi ile birlikte mikrobiyal direnç paternlerinin de hızla değiştiği gözlenmektedir. Bu değişimle birlikte 10 sene önce uygulanan antibiyotik tedavilerinin artık etkisiz olduğu görülmekte, bu infeksiyonların tedavisinde dirençli mikroorganizmaların epidemiyolojisinin, konvansiyonel ve yeni geliştirilmiş antibiyotik moleküllerinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Bu makalede çocuklarda sıkça rastlanan toplum ve hastane kökenli bazı infeksiyonların yeni epidemiyolojik yüzü ve yeni tedavi yaklaşımları bu perspektif ile kısaca ele alınacaktır.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal tedavi, pediatrik infeksiyonlar, yeni yaklaşımlar

### SUMMARY

#### Recent Problems in Pediatrics: Novel Approaches in Antibiotherapy

*With the changing epidemiology of either community-acquired or nosocomial infections, microbial resistance patterns have been rapidly changing. Accordingly, antibiotic treatments that were effective 10 years ago have been currently observed to be ineffective. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of conventional and recently introduced antimicrobial molecules, as well as the new epidemiology of antibiotic-resistant microorganisms should be considered in the management of these infections. Several community-acquired and nosocomial pediatric infectious diseases will be reviewed briefly in this article with regard to new faces of epidemiology and novel treatment approaches.*

**Keywords:** antimicrobial treatment, novel approach, pediatric infections

#### Akut bakteriyel orta kulak infeksiyonu

Orta kulak infeksiyonlarının yaklaşık % 80'i tedavisiz ve sekelsiz kendiliğinden iyileşmektedir. İyileşmeyen infeksiyonlarda etkenler incelendiğinde bunların yaklaşık % 80'inin pnömokoklara bağlı olduğu bilinmektedir<sup>(5,15)</sup>. O halde hastalığın tedavisinde en önemli hedef pnömokoktur (*Streptococcus pneumoniae*). Son 10 yıl içinde pnömokokların antibiyotik direnç oranlarında ciddi artış gözlenmiş, bu patojene bağlı birçok infeksiyon hastalığında olduğu gibi otit tedavisinde de değişim gereksinimi doğmuştur. Büyük oranda spontan iyileşme ile sonuçlanan orta kulak infeksiyonu birçok Avrupa ülkesinde başlangıçta antibiyotik tedavisi verilmeksizin

analjeziklerle takip edilmekte, spontan iyileşme görülmez ise özellikle pnömokokların direnç paternleri dikkate alınarak tedavi edilmektedir<sup>(16)</sup>. Bu yaklaşımın mastoidit gibi süperatif komplikasyonları artırmadığı gösterilmiştir<sup>(6,25)</sup>. Farklı Avrupa ülkelerinde pnömokoklarda % 10 ile % 50 arasında bildirilen penisiline karşı azalmış duyarlılık sonucunda pnömokoka bağlı otit tedavisinde konvansiyonel (40-45 mg/kg/gün) amoksisilin dozu tedavi başarısızlıklarına neden olabilmektedir. Son 1 ay içinde üst solunum yolu infeksiyonu geçirmiş olmak, son 1 ay içinde antibiyotik tedavisi almak veya kreşe gitmek pnömokoklarda penisilin direnci ile yakından ilişkili bulunmuş, bu gibi risk faktörlerini taşıyan çocuklarda amoksisilin dozunun

**Yazışma adresi:** Mustafa Bakır, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Altunizade, İSTANBUL

Tel.: (0216) 327 37 57; (0532) 508 14 18

e-posta: bakirm@superonline.com

Alındığı tarih: 06.11.2005; revizyon kabulü: 08.11.2005

\* 20. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Kahvaltılı Oturum 8 sunumu (22-26 Mayıs 2005, Antalya)

konvansiyonel dozun iki katı kadar uygulanması durumunda mikroorganizmanın MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) değerinin üzerinde bir orta kulak düzeyi sağlayabildiği gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. *Haemophilus influenzae* ve *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* gibi beta-laktamaz üretebilen ve otit etkeni olan diğer mikroorganizmalar da gözönüne alınarak yüksek doz amoksisilin ile bir beta-laktamaz inhibitörü olan klavulanik asit kombine edilmiş, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma girmiş, antibiyotik direnci için yukarıda anılan riskleri taşıyan çocuklarda kullanımı önerilmiştir<sup>(7)</sup>. Gerek oral antibiyotik tedavisine klinik yanıt vermeyen veya relaps olarak nitelendirilen olgular için, gerekse şiddetli kusma nedeniyle oral antibiyotikleri tolere edemeyen çocuklarda 3 günlük günde tek doz şeklinde uygulanan 50 mg/kg dozunda seftriaksonun oldukça etkin bir tedavi sağladığı gösterilmiş ve tedavi kılavuzlarında önerilmiştir<sup>(7,10)</sup>.

#### **Tekrarlayan akut bakteriyel tonsillit ve otitte yeni tedavi yaklaşımı**

Tekrarlayan grup A beta-hemolitik streptokok (*Streptococcus pyogenes*, GABHS) tonsilliti olan hastalarda; tedavi uyumsuzluğu, antimikrobiyal direnç (makrolid grubu), yanlış doz, yanlış süre, beta-laktamaz üreten oral mikroflora, GABHS'u baskılayan non-patojen alfa-hemolitik streptokokun (AHS'un) penisilinlerle öldürülmesi, mikroorganizmada penisiline karşı tolerans veya taşıyıcı ile yakın temas gibi faktörler düşünülmelidir<sup>(1)</sup>. Kronik ve tekrarlayıcı tonsilliti olan hastaların tonsil dokularında beta-laktamaz üreten anaerob (*Prevotella*, *Porphyromonas* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp.) ve aerob (*H.influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *B.catarrhalis*) mikroorganizmaların yanısıra *S.pneumoniae*, alfa-hemolitik streptokoklar ve GABHS saptanabilmektedir. Kronik tonsillitli hastaların tonsil dokularında beta-laktamaz üreten bakteriler % 70-100 oranında bildirilmektedir<sup>(2)</sup>.

Diğer yandan sağlıklı kişilerde adenoidler ve farenks AHS'larla kolonizedir. AHS'lar *S.pneumoniae*, *S.aureus* ve *S.pyogenes* gibi potansiyel patojenlerin üremesini bakteriyosin ve bazı inhibitör maddeler salgılama veya temel besin maddelerini tüketme gibi yöntemlerle baskılar (bakteriyel interferens)<sup>(8)</sup>. AHS'ların GABHS'lara karşı inhibitör etkisi<sup>(9)</sup> ve tedavi öncesi uygulanan AHS sprey uygulaması yapılan tonsillitli çocuklarda reküransların kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir<sup>(20)</sup>. Bu çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında AHS'dan oluşan flora bakterileri üzerine diğer antibiyotiklerden daha az etkili olduğu bilinen 2. kuşak sefalosporinlerin tekrarlayan tonsillit ataklarının sayısını azaltacağı öne sürülmüş, bu antibiyotiklerin aynı zamanda beta-laktamaz üreten bakterilere karşı da etkin olması reküransları önlemede daha etkili olabilir düşüncesiyle sefprozil ile çalışmalar yapılmış<sup>(3,22)</sup>, bu çalışmalarda sefprozil tedavisi uygulanan kişilerde penisilin alanlara ve kontrol

grubuna göre tonsil dokusunda beta-laktamaz üreten bakterilerin oranında ciddi azalma, koruyucu AHS flora bakterilerinde önemli ölçüde artış olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan otitlerde ve tekrarlayan otitlere benzer bulgulara rastlanması nedeniyle tekrarlayan bakteriyel tonsillit tedavisinde bazı araştırmacılar 2. kuşak sefalosporinlerin kullanılmasını önermektedir.

#### **Hastane kökenli pnömonide (HKP) yeni antimikrobiyal tedavi yaklaşımları**

HKP'ler etkenlerine göre iki gruba ayrılabilir. Erken başlangıçlı HKP'ler hastaneye yatışın 3-5. gününde ortaya çıkan pnömoniler olup bunlarda en sık rastlanan etken mikroorganizmalar *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, enterik Gram negatif çomaklar ve metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)'dur. Geç başlangıçlı HKP'ler ise hastaneye yatışın 5. gününden sonra gelişen pnömonilerdir, bunlarda en sık rastlanan etkenler ise *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri ile MRSA'dır.

Ureidopenisilinler grubundan piperasilin pediatriye çok iyi anti-*Pseudomonas* aktivitesi nedeniyle kullanılmaktadır. Enterokoklara karşı da etkinliği olan piperasilin bir beta-laktamaz inhibitörü olan tazobaktam ile kombine edildiğinde çok iyi bir anti-anaerob etkinlik kazamış, beta-laktamaz üreten bakterilere de oldukça iyi bir etkinliğe sahip olmuştur. Birçok beta-laktamaz üreten suşları dahil olmak üzere Gram negatif çomaklara karşı etkilidir (Tablo 1). Bununla birlikte *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *Serratia*'ya etkinlikleri sefalosporinler kadar iyi değildir. Piperasilin-tazobaktam 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanılmak üzere ülkemizde ruhsat almıştır. Bu antibiyotik çocuklarda febril nötropeni, HKP dahil birçok nozokomiyal infeksiyon ve intraabdominal infeksiyonların empirik tedavisinde kullanılabilir<sup>(14,18,23)</sup>.

**Tablo 1:** Piperasilin-tazobaktamın etkin olduğu bazı mikroorganizmalar.

Gram pozitif
• <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA hariç)
Gram negatif
• <i>Acinetobacter baumannii</i>
• <i>Escherichia coli</i>
• <i>Haemophilus influenzae</i> (beta-laktamaz-negatif, ampisilin-dirençliler hariç)
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gram negatif anaeroblar
• <i>Bacteroides fragilis</i> grup ( <i>B.fragilis</i> , <i>B.ovatus</i> , <i>B.thetaiotaomicron</i> ve <i>B.vulgatus</i> )

Son yıllarda pediatriye kullanıma giren diğer bir antibiyotik ise bir 4. kuşak sefalosporin olan sefepimdir. İki aylık ve büyük bebek ve çocuklarda etkin ve güvenlidir. Febril nötropeni ve HKP başta olmak üzere diğer nozokomiyal infeksiyonların empirik tedavisinde kullanılmaktadır. *Pseudomonas* türleri, Gram negatif bakteriler ve AHS'lara karşı etkinliği ve beta-laktamaza karşı dirençli oluşu gibi

nedenlerle pediatriye febril nötropeni tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerden biri olmuştur<sup>(21)</sup>. Anaeroblara karşı ise etkin değildir. En önemli özelliklerinden biri kromozomal (ampC tipi) beta-laktamaz induksiyonuna diğer sefalosporinlerden çok daha az neden olmasıdır. Dereprese mutant dirençli Gram negatif suşların seçilmesi ve mutasyon induksiyonu açılardan çoğu antibiyotikten daha geri sırada yer alır<sup>(12)</sup>.

### Çoğul ilaç dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde kolistin

Hastane infeksiyonlarının arttığı ve çeşitlendiği günümüzde ölümcül dirençli patojenler arasında yer alan çoğul ilaç dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinin tedavisi, yeni antibiyotik keşiflerinin yavaşlaması nedeniyle giderek zorlaşmaktadır. İşte bu koşullarda 1970'li yıllarda kullanıldıktan sonra toksisitesi nedeniyle terkedilmiş olan eski bir molekül imdada yetişmiştir. Dirençli infeksiyonların yüksek mortalitesi karşısında katyonik bir polipeptid olan kolistin (polimiksin E)'in toksisitesi artık göze alınabilmektedir<sup>(13)</sup>. Kolistin Gram negatif çomakların sitoplazmik membranını deterjan gibi parçalar. Tüm antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* infeksiyonlarında kullanılabilir. Dokularda birikir, tedavi kesildikten sonra da salınmaya devam eder. Yüksek bir nefrotoksositeye (% 20-30) sahip olan kolistin ayrıca nörotoksosite (% 7) ve apne (% 2) gibi daha düşük oranda rastlanılan toksisiteyi nedeniyle kullanımı sadece adı geçen mikroorganizmalara bağlı ciddi infeksiyonlarla kısıtlıdır<sup>(19)</sup>. Kolistin in-vitro olarak rifampin ile sinerji gösterir.

### Vankomisine dirençli enterokok (VDE) ve metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarında yeni antibiyoterapi yaklaşımları

Direnç fenotiplerine göre VDE'lerin özellikleri tablo 2'de sunulmuştur. VDE'ye bağlı infeksiyonların tedavisinde birçok antibiyotik tek başına veya diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılmış fakat bu tedavilerde farklı düzeylerde başarı sağlanmıştır<sup>(4,11,17)</sup>. VDE in-vitro olarak trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olsa bile folik asidi dışarıdan aldığı için folat sentez inhibisyonundan etkilenmediği için in-vivo tedavi başarısızlığı bilinmektedir. Yüksek doz ampisilin VDE'un MİK'i <64 µg/ml ise etkili olabilir, çünkü kanda 100 µg/ml düzeyine dek çıkabilir. Ampisilin-sulbaktam daha etkili bulunmuştur. Ampisilin MİK'i <64 µg/ml ve kan düzeyi 100 µg/ml üzerinde ise amikasin sinerji sağlar. Tigesiklin sentetik tetrasiklin grubu antibiyotiklerden bir glisilsiklidir, tetrasikline dirençli VDE buna duyarlı olabilir. Henüz faz 3 çalışma düzeyindedir. Kloramfenikole in-vitro duyarlılık sıktır, in-vivo etkinlik iyi gösterilememiştir. Önerilen dozlarda VDE'un MİK90 değerlerini kanda aşamaz. Birçok kombine antibiyotik rejimleri arasında siprofloksasin + rifampin + gentamisin kombinasyonu, her üç antibiyotiğe de duyarlı VDE için hayvan

deneyinde en etkin kombinasyon olarak bulunmuştur.

**Tablo 2:** VDE'un fenotipleri ve özellikleri.

Fenotip	Vankomisin MİK (µg/ml)	Teikoplanin MİK (µg/ml)	Türler
VanA	64-1000	16-512	E.faecalis, E.faecium, Diğer enterokok türleri, (MRSA'da da bulunmuştur.)
VanB	4-1000	<1	E.faecalis, E.faecium
VanC	2-32	<1	E.gallinarum, E.casseliflavus
VanD	64-128	4-64	E.faecium
VanE	8-16	<1	E.faecalis
VanG	4-16	<1	E.faecalis

Teikoplanin VanB, C, E ve G fenotiplerinde (düşük MİK) etkilidir. Bu fenotiplere klinikte sık rastlanmaz ve teikoplanine karşı in-vivo direnç gelişimi söz konusudur. Kinolonların VDE'ye karşı aktiviteleri marjinaldir. VDE kinolonlara in-vitro duyarlı olsa bile tedavide tek başına kullanılmamalıdır. Gemifloksasin ve moksifloksasin MİK değerleri daha düşük olmakla birlikte kinolonlara karşı çapraz direnç mevcuttur.

Streptograminlerden kinupristin-dalfopristin (Synercid) *E.faecium*'a karşı etkilidir. Bakteri ribozom 50S alt ünitesinin 23S rRNA'sını bağlar, 70S oluşumunu engeller; ikisi birlikte bakterisidal ekilidir. Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) ve *S.pyogenes*'e karşı da etkilidir. Erişkinlerde sadece başka seçeneğin olmadığı VDE bakteriyemisi tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nce (FDA) onaylıdır. Tedavi sırasında bu antibiyotiğe karşı da direnç gelişebilir. Synercid alan hastaların % 42'sinde infüzyon yerinde inflamasyon, % 25'inde sitokrom p450 inhibisyonuna bağlı olarak hiperbilirubinemi görülmüştür. Linezolid oksazolidinon grubundan kullanıma giren ilk antibiyotik olup FDA çocuklar için onaylamıştır, prematüre bebeklerde çalışmalar vardır. VDE, MRSA ve metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* için bakteriyostatiktir<sup>(24,26)</sup>. Bakteri ribozom 50S alt ünitesinin 23S rRNA'sını bağlar, 70S oluşumunu engeller. Pnömoni ve yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisinle aynı etkinliktedir fakat nefrotoksosite ve ototoksitesi yoktur. Ortalama günlük tedavi maliyeti 1100 Amerikan doları civarındadır.

Daptomisin insanda kullanılan ilk lipopeptid antibiyotiktir. MRSA ve VDE dahil olmak üzere Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Bakteri membranında polimerize olurken membran depolarizasyonuna ve kanallar oluşmasına yol açarak bakterisidal etki gösterir. Yarılanma ömrü 8-9 saattir, bu nedenle günde 1 doz olarak uygulanır, böbrekle atılır. Pnömonide yeterli doku düzeyine ulaşmamaktadır, çocuklarda kullanımı ile ilgili olarak yeterli veri yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Brook I: Microbiology and management of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses, *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1545-50.
2. Brook I: Beta-lactamase-producing bacteria in mixed infections, *Clin Microbiol Infect* 2004;10:777-84.
3. Brook I, Foote PA: Effect of penicillin or cefprozil therapy on tonsillar flora, *J Antimicrob Chemother* 1997;40:725-8.
4. Cunha BA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):33-42.
5. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D et al: Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome, *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:776-82.
6. Damoiseaux RAMJ, van Balen FAM, Hoes AW et al: Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin vs. placebo for acute otitis media in children aged under 2 years, *BMJ* 2000;320:350-4.
7. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR et al: Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents, *Pediatrics* 1998;101:165-71.
8. Fujimori I, Kikushima K, Hisamatsu KI, Nozawa I, Goto R, Murakami Y: Analysis of defense mechanisms against bacterial infection by oral *Streptococcus* in normal flora, *Zentralbl Bakteriell* 1996;285:74-81.
9. Fujimori I, Kikushima K, Hisamatsu K, Nozawa I, Goto R, Murakami Y: Interaction between oral alpha-streptococci and group A streptococci in patients with tonsillitis, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:571-4.
10. Géhanno P, N'Guyen L, Barry B et al: Eradication by ceftriaxone of *Streptococcus pneumoniae* isolates with increased resistance to penicillin in cases of acute otitis media, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:16-20.
11. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luh KT: Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:43-9.
12. Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, Erwin ME, Hollis RJ: Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum beta-lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Cefepime Study Group, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:215-28.
13. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE: Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy, *Ann Intern Med* 1970;72: 857-68.
14. Le Guyader N, Auvrignon A, Vu-Thien H, Portier E, Tabone MD, Leverger G: Piperacillin-tazobactam and netilmicin as a safe and efficacious empirical treatment of febrile neutropenic children, *Support Care Cancer* 2004;12: 720-4.
15. Leibovitz E, Raiz S, Piglansky L et al: Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:466-9.
16. Lindbaek M: Acute otitis media. Norwegian consensus is that only children with recurrent episodes of otitis media need antibiotics, *BMJ* 2000;320:182-3.
17. Mascini EM, Bonten MJ: Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):43-56.
18. Nadler EP, Reblock KK, Ford HR, Gaines BA: Monotherapy versus multi-drug therapy for the treatment of perforated appendicitis in children, *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:327-33.
19. Obritsch MD, Fish DN, Maclaren R, Jung R: Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology and treatment options, *Pharmacotherapy* 2005;25:1353-64.
20. Roos K, Holm SE, Grahn-Hakansson E, Lagergren L: Recolonization with selected alpha-streptococci for prophylaxis of recurrent streptococcal pharyngotonsillitis-a randomized placebo-controlled multicentre study, *Scand J Infect Dis* 1996;28:459-62.
21. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN: Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North American medical centers: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2003), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52: 265-73.
22. Standaert BB, Finney K, Taylor MT et al: Comparison between cefprozil and penicillin to eradicate pharyngeal colonization of group A beta-hemolytic streptococci, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:39-43.
23. Sudo F, Ishiwada N, Hoshino T et al: Clinical effects of piperacillin and tazobactam/piperacillin on *Haemophilus influenzae* lower respiratory tract infection in pediatric patients, *Kansenshogaku Zasshi* 2005;79:637-43.
24. Tunger A, Aydemir S, Uluer S, Cilli F: In vitro activity of linezolid and quinupristin/dalfopristin against Gram-positive cocci, *Indian J Med Res* 2004;120:546-52.
25. Van Buchem FL, Peeters MFM, van't Hof MA: Acute otitis media: a new treatment strategy, *BMJ* 1985;290:1033-7.
26. Wilcox MH: Efficacy of linezolid versus comparator therapies in Gram-positive infections, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl 2):27-35.