

ÇOCUKLARDA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TİP b VE PNÖMOKOK MENENJİTLERİNDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Sezen SARIBAŞ

Antimicrobial therapy for Haemophilus influenzae type b and pneumococcal meningitis in infants and children.

Akut bakteriyel menenjitte, tedavinin acil olarak başlaması, mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Ampirik olan başlangıç tedavisinde seçilecek antibiyotikler, akut bakteriyel menenjite yol açabilecek bütün mikroorganizmalara etkili olmalıdır. Çocukluk yaşlarında bakteriyel menenjitin % 90'dan fazlası *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae* ile meydana gelmektedir (9). Üç aydan büyük çocuklarda başlangıç tedavisi bu üç mikroorganizmayı kapsamalıdır. *H.influenzae* menenjitisi 3 ay-3 yaş arasında en sıktır (20). Tablo 1'de ABD'de bakteriyel menenjitin yaşa spesifik ensidansı gösterilmiştir (9).

Tablo 1. ABD'de bakteriyel menenjitte yaşa spesifik ensidans (100,000 kişide yıllık olgu sayısı).

Yaş	Haemophilus influenzae	Neisseria meningitidis	Streptococcus pneumoniae
1 ay	6.0	4.0	3.0
1-2 ay	17.0	8.0	5.0
3-5 ay	46.0	13.0	8.0
6-8 ay	59.0	13.0	4.0
9-11 ay	41.0	12.0	3.0
1-2 yaş	16.0	5.0	1.0
3-4 yaş	3.0	2.0	0.3
5-9 yaş	0.6	0.7	0.2
1-19 yaş	0.1	0.6	0.1

Splenektomiden sonra, sickle cell hastalığı ve diğer hemoglobino-patilerde pnömokoksik menenjit ve *H.influenzae* tip b menenjitisi genel popülasyondan anlamlı oranda fazladır (14).

TEDAVİNİN TARİHÇESİ

Bakteriyel menenjitin başlangıç tedavisinde 1965'den önceki yıllarda *H.influenzae* tip b, meningokok ve pnömokoka karşı sulfonamid+penisilin kombinasyonu kullanılıyordu. 1965'de ampisilin

tek antibiyotik olarak tedaviye girmiş ve 1970'li yılların ortasına kadar kullanılmıştır. 1974'de ampisiline dirençli *H.influenzae* tip b suşlarının gösterilmesi (6) ile kloramfenikol tekrar tedaviye dahil edilmiş, 1980'li yılların ortasına kadar ampisilin+ kloramfenikol standart tedavi yöntemi olmuştur. 1983'de hem ampisiline hem kloramfenikole dirençli *H.influenzae* tip b suşlarının saptanması (11) ile sefalosporinlerle tedavi tartışılmaya başlanmıştır.

SEFALOSPORİNLERLE TEDAVİYİ GÜNDEME GETİREN FAKTÖRLER

1- *H. influenzae* suşlarının direnç kazanması:

H.influenzae tip b suşlarının ampisiline direnç kazanması genellikle beta-laktamaz yapımına bağlıdır. ABD'de *H.influenzae* suşlarının % 12-40 kadarı beta-laktamaz pozitifdir (20). Kloramfenikole direnç ise asetil transferaz yapımı ile ilgilidir (9). Hem ampisiline, hem kloramfenikole dirençli suşlar, ABD'de % 1'den azdır (9). İspanya'da yapılan bir çalışmada ise ampisilin ve kloramfenikole dirençli suşların % 50'den fazla olduğu saptanmıştır (5).

2- Kloramfenikol toksisitesi:

Kloramfenikolün doza bağlı reversibl kemik iliği supresyonu, doza bağlı olmayan irreversibl ve sıklıkla fatal sonuçlanan aplastik anemi yaptığı bilinmektedir (24). Ayrıca kloramfenikol yeni doğanlarda, iyi metabolize ve ekskretilemediğinden gray-baby sendromu denilen kardiyovasküler kollapsa neden olmaktadır. Bu akut kloramfenikol toksisitesi, kanda kloramfenikol düzeyinin aşırı yükseldiği durumlarda, bebeklerde ve hatta çocuklarda da görülebilmektedir (24). Bu nedenle, serum düzeyi monitorize edilmedikçe, yenidoğanda, küçük süt çocuklarında, şok, hipotansiyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda kloramfenikol kullanılmamaktadır (14).

Kloramfenikol, fenobarbital, rifampin, fenitoin gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında, serum düzeyi tedavi düzeyinin altına düşebileceğinden, monitorizasyonu gereklidir (24).

3- Yeni sefalosporinlerin etkinliği:

Menenjit tedavisinde araştırılan başlıca sefalosporinler, ikinci kuşaktan sefuroksim, üçüncü kuşaktan moksalaktam, sefotaksim, seftriakson ve seftazidimidir. Bunlar genellikle beyin omurilik sıvısına iyi geçerler, sık rastlanan menenjal patojenlere karşı in vitro bakterisid etkileri yüksektir, yan etkileri nisbeten azdır ve serum düzeylerinin monitorizasyonuna gerek yoktur (1, 10, 17, 25, 26). Tablo 2'de yeni sefalosporinlerin, ampisilin, kloramfenikol ve gentamisin *H.influenzae* ve pnomokoklara karşı BOS'da bakterisidal titreleri (tedavi edilen patojenlere karşı MIC değerlerinin, tedavi sırasında kazanılan BOS antibiyotik düzeylerine oranı) gösterilmektedir (24).

BOS bakterisidal titresinin 1/10'dan fazla olmasının klinik olarak daha iyi cevaba yol açtığı ve bu yüksek düzeylerin ancak sefalosporinlerle sağlanabileceği bildirilmiştir (26). Buna karşılık sefalosporinlerin in vivo BCS'u daha çabuk sterilize ettiği gösterilememiştir (1). Seftriaksonla yapılan çalışmalarda 18-36. saatlerde BOS'un % 98 (22) ve

24 saatte % 100 (15) oranlarında sterilize olduğu, sefotaksimle yapılan bir çalışmada (18) 24 saatte % 100 BOS sterilizasyonu sağlandığı bildirilmiştir. Yeni sefalosporinlerle BOS sterilizasyonu bazen gecikebildiğinden, başlangıç tedavisi olarak seçtikleri olgularda, 24.-48. saatlerde lomber ponksiyonun tekrarlanması önerilmektedir (25).

Tablo 2. Çeşitli antibiyotiklerin BOS'da bakterisidal konsantrasyonları (24).

Antibiyotik	H.influenzae	S.pneumoniae
Seftriakson	1 : 100	1 : 200
Moksalaktam	1 : 100	1 : 2
Sefotaksim	1 : 50	1 : 50
Seftizoksim	1 : 50	1 : 25
Seftazidim	1 : 50	1 : 20
Sefuroksim	1 : 6	1 : 50
Ampisilin	1 : 4	1 : 50
Kloramfenikol	1 : 4	1 : 1
Gentamisin	R	R

Literatürde *H.influenzae* menenjitinde veya genel olarak bakteriyel menenjitte ampisilin+kloramfenikol standart tedavisine karşılık sefalosporinlerin etkinliğini araştıran birçok prospektif, randomize çalışma mevcuttur. Tablo 3'de bu çalışmalar kısaca özetlenmiştir.

Tablo 3. Sefalosporin tedavisi ile standart ampisilin+kloramfenikol tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalar.

Araştırmacılar	Olgular	Kullanılan sefalosporinler
1982 İsveç çalışma grubu (27)	40 Bak. men.	Sefuroksim
1983 Steele ve ark (23)	30 Bak. men.	Seftriakson
1983 Del Rio ve ark (8)	78 Bak. men.	Seftriakson
1984 Chartrand ve ark (7)	34 H.inf. b men.	Moksalaktam
1984 Kaplan ve ark (13)	91 H.inf. b men.	Moksalaktam
1985 Bryan ve ark (4)	36 Bak. men.	Seftriakson
1986 Odio ve ark (18)	85 Bak. men.	Sefotaksim
1986 Marks ve ark (16)	107 Bak. men.	Sefuroksim
1986 Rodriguez ve ark (21)	100 Bak. men.	Seftazidim

Bütün bu çalışmalarda, mortalite ve erken sekeller açısından, sefalosporinlerle, standart tedavi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Geç sekeller açısından, uzun süreli kontrollü çalışmalar henüz tamamlanmamıştır. Kaplan ve arkadaşları (13) *H.influenzae* menenjitli hastalarında, iki yıllık izlenimde, moksalaktam tedavisi ile standart tedavi arasında, geç sekeller bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Ancak *H.influenzae* tip b'nin dirençli suşlarının giderek artması, kloramfenikol toksisitesi, sefalosporinlerin standart tedavi kadar etkili olduğunun gösterilmesi ve toksik etkilerinin nisbeten azlığı ABD'de sefalosporinlerin bakteriyel menenjit tedavisinde hemen hemen ilk seçilecek ilaç durumuna getirmiştir.

HANGİ SEFALOSPORİN ?

Sefuroksim: Son yıllarda sefuroksimle tedavi edilen *H.influenzae* b menenjitlerinde, tedavinin yetersizliğini gösteren olgu çoğalmaktadır (3). Sefuroksimin *H.influenzae* b için BOS bakterisidal titresi çok yüksek değildir. Ayrıca BOS bakteri konsantrasyonunun arttığı olgularda, sefuroksim, BOS'u sterilize edememekte veya çok geç sterilize etmektedir (inokulum etkisi). 1989 ve 1990 yıllarında yapılan çok merkezli araştırmalarda seftriaksonun, sefuroksimden daha üstün olduğu gösterilmiştir (15, 22). Bu nedenlerle sefuroksim, başlangıç tedavisinde veya *H.influenzae* b menenjitinde kullanılmamalıdır (3, 17).

Moksalaktam: *H.influenzae* b menenjiti tedavisinde başarı ile kullanılmışsa da (7, 13) Gram pozitif mikroorganizmalara etkisi iyi olmadığından başlangıç tedavisi olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca 3-metil tiotetrazol yan zinciri içerdiğinden, koagülasyon bozukluğuna ve hipoprotrombinemiye neden olabilmesi (24) moksalaktamın kullanımını sınırlandırmıştır.

Seftazidim: Bakteriyel menenjit tedavisinde standart tedavi kadar başarılı (21) olmasının yanında Gram negatif bakteriler ve özellikle *Pseudomonas* menenjitlerinde kullanılması önerilmektedir (12).

Sefotaksim ve seftriakson: Bu iki sefalosporin bakteriyel menenjitin başlangıç tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. Ancak yeni doğanda sefotaksimle ilgili çalışmaların fazlalığı ve öte yandan seftriaksonun yeni doğanda % 30 oranında safra ile atılarak, barsak florasını etkilemesi, yeni doğanda sefotaksimin tercihinine yol açmaktadır (9, 14, 17). Her iki sefalosporinin hafif ishal, nötropeni, transaminazların hafif yükselmesi gibi, ilacın kesilmesini gerektirmeyecek yan etkileri vardır. 1990'da Schaad ve arkadaşları (22) seftriaksonun reversibl bilier psödolityazise neden olduğunu ve şiddetli karın ağrısı olgularında ilacın kesildiğini bildirmişlerdir. Bilindiği gibi seftriakson sefalosporinler içinde en uzun yarı ömürlü olanıdır. Ancak 12 yaşından küçük çocuklarda optimal serum, doku, BOS düzeyi sağlamak için günde tek doz değil, iki doz halinde verilmesi önerilmektedir (24).

BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ

Üç aydan büyük çocuklarda ampisilin+kloramfenikol standart tedavisine alternatif olarak sefotaksim veya seftriakson kullanılabilir.

Yeni doğanda olası bütün patojenlere karşı ampisilin+sefotaksim kombinasyonu uygundur. İkinci ve üçüncü ayda ampisilin+sefotaksim veya ampisilin+seftriakson kullanılabilir.

H.INFLUENZAE b MENENJİTİNDE TEDAVİ

İzole edilen *H.influenzae* b suşu ampisiline duyarlı (beta-laktamaz negatif) ise tedaviye ampisilin ile devam edilir. Ampisiline dirençli (beta-laktamaz pozitif) veya hem ampisilin hem kloramfenikole dirençli suşlar izole edilirse, tedaviye sefotaksim veya seftriakson ile devam edilir.

PNÖMOKOKSİK MENENJİTTE TEDAVİ

Pnömonokların izole edildiği olgularda, penisilin duyarlık testi titizlikle yapılmalıdır. 1965'den önce pnömokokların hepsi 0.04 µg/ml penisilin konsantrasyonu ile inhibe oluyorlardı. Daha sonraları dünyanın birçok bölgelerinden pnömokokların penisiline relatif direnç kazandığı gösterilmiştir. Pnömonokok izole edilen menenjitlerde oksasilin diski ile duyarlık denenmeli ve dirençli olgularda tüp dilüsyon yöntemi ile MIC değerleri saptanmalıdır (2).

Tablo 4'de pnömokokların penisiline duyarlılıkları gösterilmiştir.

Tablo 4. Pnömonokokların penisiline duyarlılığı (2).

Duyarlı	: Penisilin MIC ≤ 0.06 µg/ml
Rölatif dirençli	: Penisilin MIC 0.12 - 1.0 µg/ml
Dirençli	: Penisilin MIC > 1.0 µg/ml

Penisiline duyarlı pnömokok menenjitlerinde penisilin ile tedaviye devam edilir. Steele ve arkadaşları (23) penisiline duyarlı pnömokoksik menenjit olgularında bile sefalosporinlerle tedaviye devam etmeyi ileri sürmektedirler. Rölatif dirençli olgularda sefalosporinler (özellikle sefotaksim ve seftriakson) önerilmişse de, bu olgularda ve dirençli pnömokoksik menenjitlerde antibiyotik duyarlık testi sonuçlarına göre kloramfenikol veya vankomisin kullanılmalıdır (20). Penisilin allerjisi durumunda da kloramfenikol veya vankomisin verilmelidir (20).

Antibiyotiklerin verilış şekli: Rölapsları önlemek ve BOS'da optimal düzey sağlamak için bütün antibiyotikler, tüm tedavi süresince, intravenöz ve bolus tarzında verilmelidir (9).

Süre: Komplike olmayan *H.influenzae* menenjitinde 7 günlük tedavinin yeterli olduğunu ileri sürenler (17) varsa da klâsik olarak 10 günlük tedavi önerilmektedir (14). Pnömonokoksik menenjitte de, komplikasyonların görülmediği olgularda minumun tedavi süresi 10 gündür (14).

Doz: Tablo 5'de *H.influenzae* ve pnömokoksik menenjitte kullanılan antibiyotiklerin dozları gösterilmiştir (1).

Tablo 5. H.influenzae ve pnömokoksik menenjitlerde yaşa göre antibiyotik dozları.

Antibiyotik	Yenidoğan		Süt çocuğu ve çocukluk yaşları
	0-7 gün	7-28 gün	
Ampisilin	100-150 mg/kg/gün 2 defada	150-200 mg /kg/gün 3-4 defada	200-300 mg/kg/gün 4 defada
Sefotaksim	100 mg/kg/gün 2 defada	150 mg/kg/gün 3-4 defada	200 mg/kg/gün 4 defada
Seftriakson			80-100 mg/kg/gün 2 defada ya da günde tek doz halinde
Kloramfenikol ⁺	25 mg/kg/gün Tek doz halinde	50 mg/kg/gün 2 defada	75-100 mg/kg/gün 4 defada
Penisilin G	100,000-150,000 Ü/kg/gün 2 defada	150,000-200,000 Ü/kg/gün 3-4 defada	250,000-400,000 Ü/kg/gün 4-6 defada
Vankomisin	20 mg/kg/gün 2 defada	30 mg/kg/gün 3 defada	40-60 mg/kg/gün 4 defada

⁺ Kloramfenikolün dozu, serum konsantrasyonunun monitorizasyonu ile ayarlanmalıdır (özellikle yenidoğan ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde).

^{*} Seftriakson günde 1 kere kullanılacaksa 80 mg/kg'lık ilk doz tanıda, 12. ve 24. saatlerde verilmeli, sonra günde tek doza geçilmelidir.

H.INFLUENZAE MENENJİTİNDE PROFİLAKSİ

H.influenzae menenjitinde sekonder olgular % 0.5 oranında görüldüğünde rifampisin profilaksisi önerilmektedir. İndeks olguya, kolonizasyonu önlemek için hastaneden çıkmadan önce veya taburcu olurken profilaksi uygulanmalıdır. Kreş ve yuvalarda profilaksi önemlidir. İndeks olgu ile temas eden 6 yaşından küçük çocuklara ve 6 yaşından küçük çocuğun olduğu ailelerde tüm aile bireylerine profilaksi uygulanmalıdır. Tablo 6'da rifampisin profilaksisinin dozları gösterilmiştir (20).

Tablo 6. H.influenzae menenjitinde rifampisin profilaksisinin dozları.

Erişkin	600 mg (tek doz halinde), 4 gün
1 ay - 12 yaş	20 mg/kg/gün (tek doz halinde), 4 gün (en çok 600 mg/gün)
1 aydan küçük bebekler	10 mg/kg/gün, 4 gün (tek doz halinde)

MEMLEKETİMİZDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Memleketimizde, akut bakteriyel menenjitin etyoloji ve tedavisine yönelik geniş kapsamlı çalışmalar yetersizdir. Bildirilen serilerde BOS'da etyolojik ajanın saptanma oranı çok düşüktür. Fikir vermek üzere hastanemizin 11 yıllık 1089 olgusunun dökümü tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi akut bakteriyel menenjit serisi.

	1979-86 (8 yıl)	1987	1988	1989
Hasta sayısı	744	105	128	112
Mortalite	% 19.8	% 15.2	% 8.5	% 8
BOS kültüründe üreme	% 25	% 24.7	% 42	% 74
Üreyen mikroorganizmalar				
Pnömonokok	73	14	18	21
Meningokok	56	8	19	40
H.influenzae	9	1	7	3
Diğer bakteriler	47	3	10	20
Toplam	185	26	54	84

Bu tablodan da anlaşıldığı gibi teknik koşulların düzelmesi ile BOS kültüründe etyolojik ajanın üreme oranı, giderek artmaktadır. Ancak *H.influenzae* saptanması azdır. Bu durum invaziv *H.influenzae* hastalıklarında, genetik predispozisyonu ileri süren görüşleri hatırlatmakta ise de BOS kültüründe % 100 üreme gösterilmedikçe, böyle bir yorum yapmak yanlıştır. Öneş ve arkadaşları (19) küçük bir seride lateks aglütinasyon yöntemi ile *H.influenzae*'yı oldukça yüksek oranda saptamışlardır. Bu nedenle bizim serimizde, teknik yeterliliklerle *H.influenzae*'nin düşük oranda saptandığını düşünüyoruz. Öte yandan *H.influenzae* suşlarının dirençliliği ve pnömonokların penisiline direnç kazanması ile ilgili yerli yayınlara maalesef ulaşamadık. İspanya'da % 50'den fazla oranda kloramfenikol ve ampisiline dirençli *H.influenzae* suşlarının saptanması (5), antibiyotiklerin kontrolsüz ve yaygın kullanıldığı ülkemizde bakteriyel menenjit etkenleri arasında dirençli suşların sık olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum doğru ise, memleketimizde de sefalosporinlerle tedavi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Treatment of bacterial meningitis, *Pediatrics* 81: 904 (1988).
- 2- Anderson K C, Maurer M J, Dajani A S: Pneumococci relatively resistant to penicillin: A prevalence survey in children, *J Pediatr* 97:939 (1980).

- 3- Arditi M, Herold BC, Yogev R: Cefuroxime treatment failure and Haemophilus influenzae meningitis: Case report and review of literature, *Pediatrics* 84: 132 (1989).
- 4- Bryan J P, Rocha H, da Silva H R, Taveres A, Sande M A, Scheld WM: Comparison of ceftriaxone and ampicillin plus chloramphenicol for the therapy of acute bacterial meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 28: 361 (1985).
- 5- Campos J, Garcia-Tarnel S, Sanfeliu I: Susceptibility studies of multiply resistant Haemophilus influenzae isolated from pediatric patients and contacts, *Antimicrob Agents Chemother* 25: 706 (1984).
- 6- Centers for Disease Control: Ampicillin-resistant Haemophilus influenzae meningitis, *MMWR* 23: 77 (1974).
- 7- Chartrand S A, Morks M I, Seribner R K, Johnston J T, Frederick D F: Moxalactam therapy of Haemophilus influenzae type b meningitis in children, *J Pediatr* 104: 454 (1984).
- 8- Del Rio M de Los A, Chrane D, Shelton S, Mc Cracken GH Jr, Nelson J D: Ceftriaxone versus ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children, *Lancet* 1: 1241 (1983).
- 9- Dagbjartsson A, Ludvigsson P: Bacterial meningitis: Diagnosis and initial antibiotic therapy, *Pediatr Clin North Am* 34: 219 (1987).
- 10- Eichenwald H F: Bacterial meningitis: Is there a "best" antimicrobial therapy? *Eur J Pediatr* 146: 216 (1987).
- 11- Garvey R J P, Mullian G P: Meningitis due to betalactamase producing type b Haemophilus influenzae resistant to chloramphenicol, *Br Med J* 287: 183 (1983).
- 12- Hatch D, Overturf G D, Kovacs A, Forthal D, Leong C: Treatment of bacterial meningitis with ceftazidime, *Pediatr Infect Dis* 5: 416 (1986).
- 13- Kaplan S L, Mason E O Jr, Mason S K, Catlin F I, Lee R T, Murphy M, Feigin R D: Prospective comparative trial of moxalactam versus ampicillin or chloramphenicol for treatment of Haemophilus influenzae type b meningitis in children, *J Pediatr* 104: 447 (1984).
- 14- Kelin J O, Feigin R D, Mc Cracken G H Jr: Report of the task force on diagnosis and management of meningitis, *Pediatrics* 78 (Suppl): 959 (1986).
- 15- Lebel M H, Hoyt M J, Mc Cracken G H Jr: Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis, *J Pediatr* 114:1049 (1989).
- 16- Marks W A, Stutman H R, Mark M I, Abramson J S, Ayoub E M, Chartrand S A, Cox F E, Geffen W A, Christopher J H, Harrison D, Paryani S, Tolpin M D: Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: A multicenter randomized controlled trial, *J Pediatr* 109:123 (1986).
- 17- Mc Cracken G H Jr, Nelson J D, Kaplan S L, Overturf G D, Rodriguez W J, Steele RW: Consensus report: Antimicrobial therapy for bacterial meningitis in infants and children, *Pediatr Infect Dis J* 6: 501 (1987).
- 18- Odio C M, Faingezicht I, Salas J L, Guevara J, Mohs E, Mc Cracken G H Jr: Cefotaxime versus conventional therapy for the treatment of bacterial meningitis of infants and children, *Pediatr Infect Dis* 5: 402 (1986).

- 19- Öneş S Ü, Yalçın I, Keskin N, Salman N: Ceftriaxone treatment in childhood bacterial meningitis and sepsis, Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy, *Proceedings of the 15th International Congress of Chemotherapy*, İstanbul, July 19-24 (1987).
- 20- *Report of the Committee on Infectious Diseases* (Red Book), 21. baskı, American Academy of Pediatrics (1988).
- 21- Rodriguez WJ, Puig J R, Khan W N, Feris J, Gold B G, Sturla C: Ceftazidime vs. standard therapy for pediatric meningitis: Therapeutic, pharmacologic and epidemiologic observations, *Pediatr Infect Dis* 5: 408 (1986).
- 22- Schaad UB, Suter S, Gianella- Borradori A, Pfenninger J, Auckenthaler R, Bernath O, Chesaux J J, Wedgwood J: A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children, *N Engl J Med* 322: 141 (1990).
- 23- Steele R W, Bradsher R W, Rock L: Comparison of ceftriaxone with standard therapy for bacterial meningitis, *J Pediatr* 103: 138 (1983).
- 24- Steele R W, Kearns G L: Antimicrobial therapy for pediatric patients, *Pediatr Clin North Am* 36: 1321 (1989).
- 25- Stutman H R, Marks M I: Therapy for bacterial meningitis: Which drugs, and for how long? *J Pediatr* 110: 812 (1987).
- 26- Stutman H R, Marks M I: Bacterial meningitis in children. Diagnosis and therapy, *Clin Pediatr* 26: 431 (1987).
- 27- Swedish Study Group: Cefuroxime versus ampicillin and chloramphenicol for the treatment of bacterial meningitis, *Lancet* 1: 295 (1982).