

Liječenje gastroenterokolitisa uzrokovanog bakterijama roda *Campylobacter* u dječjoj dobi

Treatment of Gastroenterocolitis Caused by Campylobacter Bacterium in Children

Dalibor Vukelić¹, Dubravka Pavić-Sladoljev², Dragomir Božinović¹, Ana Baće¹, Branka Benić¹

¹Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8

²PLIVA Farmaceutika

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Sažetak Akutni infektivni gastroenterokolitis ubrajamo među najčešće bolesti koje ugrožavaju život i zdravlje ljudi, a bakterije roda *Campylobacter* česti su uzročnici gastroenterokolitisa diljem svijeta. Cilj je studije usporediti djelotvornost i podnošljivost jednokratno primijenjenog azitromicina u liječenju gastroenterokolitisa uzrokovanog s *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* kod djece s djelotvornosti i podnošljivosti višekratne primjene eritromicina, koji je za sada lijek izbora u ovoj indikaciji kod djece. U istraživanje je uključeno 60 bolesnika u dobi od jednog mjeseca do sedam godina. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Skupina A: azitromicin primijenjen jednokratno u dozi od 30 mg/kg, skupina E: eritromicin u ukupnoj dnevnoj dozi od 30 mg/kg tijekom 5 dana. Klinička djelotvornost procijenjena je 72 sata nakon početka liječenja. Bakteriološka djelotvornost primijenjene terapije procijenjena je osmi dan od početka liječenja. Azitromicin primijenjen jednokratno u dozi od 30 mg/kg učinkovit je i siguran u liječenju bolesnika dječje dobi s akutnim gastroenterokolitisom uzrokovanim *Campylobacterom*.

Gljučne riječi: azitromicin, *Campylobacter* spp., eritromicin, gastroenterokolitis

Summary An acute infectious gastroenterocolitis belongs to the most common diseases endangering life and health. The *Campylobacter* bacteria are frequent causes of gastroenterocolitis worldwide. The aim of the study is to compare the efficacy and tolerability of one dose erythromycin in the treatment of gastroenterocolitis caused by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in children with the efficacy and tolerability of the repeated application of azithromycin, which is for the time being the drug of choice for this indication in children. In the investigation are included 60 patients aged from one month to seven years. The patients are divided into two groups. Group A: one-dose azithromycin 30 mg/kg, Group E: erythromycin in the total daily dose of 30 mg/kg during 5 days. Clinical efficacy is evaluated 72 hours after the start of treatment. Bacteriological efficacy of the administered therapy is established on the day 8 after the onset of therapy. One-dose azithromycin 30 mg/kg is effective and safe in treating children with acute gastroenterocolitis caused by *Campylobacter*.

Key words: azithromycin, *Campylobacter* spp, erythromycin, gastroenterocolitis

Akutni infektivni gastroenterokolitis ubrajamo među najčešće bolesti koje ugrožavaju život i zdravlje ljudi diljem svijeta, a upravo su bolesti praćene proljevom vodeći uzrok smrti djece diljem svijeta, posebno u nerazvijenim dijelovima Afrike, Azije i Južne Amerike. Također je u ovoj populaciji uočena veza između akutnog infektivnog gastroenterokolitisa i pothranjenosti. Na sreću, među novorođenčadi, kao najranjivijom dobnom skupinom, akutni infektivni gastroenterokolitis relativno je rijedak. Među brojne uzročnike gastroenterokolitisa u dječjoj dobi ubrajamo i mikroorganizme roda

Campylobacter (*Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli*). Njihova važnost kao uzročnika bolesti u ljudi spoznata je tek krajem sedamdesetih godina prošlog stoljeća.

C. jejuni i *C. coli* ubrajaju se u skupinu invazivnih uzročnika odgovornih za pojavu trećine svih akutnih proljeva uzrokovanih bakterijama (1, 2, 3) u razvijenim zemljama. Kod infekcija *Campylobacterom* proljev je obično jačeg intenziteta nego kod infekcija uzrokovanih virusima, a česta je i pojava krvavih proljeva (4, 5). Dokazana je i

veza prethodno preboljele infekcije *Campylobacterom* i bolesti kod kojih dominira motorička slabost (klasični i aksonalni oblici Guillain-Barréova sindroma) (6, 7, 8). Kao komplikacija prethodno preboljele infekcije *C. jejuni* i *C. coli* također se mogu javiti reaktivni artritis i Reiterov sindrom (9). Bakteriemija i septičke metastaze tijekom infekcije s *C. jejuni* i *C. coli* su rijetke, a zabilježeni slučajevi najčešći su kod novorođenčadi i imunosuprimiranih osoba (10, 11, 12). U liječenju akutnog gastroenterokolitisa ključna je nadoknada tekućine i elektrolita. Pitanje primjene antibiotika kod blažih, nekomplikiranih oblika bolesti do danas nije riješeno (13, 14), dok se primjena antibiotika smatra korisnom kod težih oblika bolesti (13, 14). Kod djece s kliničkom slikom sindroma dizenterije (proljevaste stolice s krvi i sluzi) rano započeto antimikrobno liječenje eritromicinom skraćuje tijek bolesti (15). Osim bržeg oporavka, antimikrobno liječenje skraćuje kliconoštvo (15), što je osobito važno za djecu koja borave u institucijama ili pohađaju vrtiće i jaslice.

In vitro, *Campylobacter* je osjetljiv na niz antimikrobnih lijekova, uključujući eritromicin, tetracikline, aminoglikozide, kloramfenikol, kinolone, nitrofurantoin te klindamicin (14, 16). Unatoč dobroj osjetljivosti u laboratorijskim uvjetima, malo je lijekova kojima možemo liječiti infekcije izazvane *Campylobacterom* kod bolesnika dječje dobi. Neke lijekove koje primjenjujemo kod odraslih bolesnika (kinoloni, tetraciklini) kod djece ne smijemo primjenjivati. U bolesnika dječje dobi eritromicin je trenutno lijek izbora za liječenje infekcija izazvanih *Campylobacterom* (17).

Eritromicin se u liječenju gastroenterokolitisa uzrokovanog *Campylobacterom* u djece primjenjuje u dozi od 30 do 50 mg/kg na dan tijekom 5-7 dana. Uz eritromicin vežemo nekoliko važnih nuspojava. Među težima moguća je pojava kolestatskog hepatitisa. Interakcije vezane uz istodobnu primjenu teofilina, digoksina, karbamazepina i ciklosporina ograničavaju primjenu eritromicina. Široka primjena eritromicina dovela je do porasta rezistencije *C. jejuni* i *C. coli* na ovaj antibiotik u nekim dijelovima svijeta (Španjolska, Švedska, Kanada, Tajland) (18, 19). Zbog razvoja rezistencije te mogućih nuspojava istražuju se alternativne mogućnosti antimikrobnog liječenja infekcija izazvanih *Campylobacterom*, među kojima je i azitromicin.

Azitromicin je *in vitro* djelotvoran na *C. jejuni* i *C. coli* (20, 21) s prosječnim minimalnim inhibitornim koncentracijama (MIK) od 0,5 do 4,0 mg/mL (22). Interakcije vezane uz istodobnu primjenu drugih lijekova su rijetke, a nuspojave ponajprije vezane uz gastrointestinalni trakt. Dug poluživot azitromicina omogućuje kratkotrajnu, pa i jednokratnu primjenu ovog antibiotika u liječenju pojedinih infekcija (23). Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) primjenjuje se u liječenju bolesnika dječje dobi najčešće u ukupnoj dozi od 30 mg/kg tijekom 3 (10 mg/kg/dan) ili 5 dana (1. dan 10 mg/kg/dan; 2-5. dan 5 mg/kg/dan). Trenutno su u tijeku ispitivanja učinkovitosti jednokratne doze azitromicina kod bolesnika dječje dobi koji boluju od trahoma (23). Preliminarna klinička ispitivanja upućuju

na djelotvornost liječenja azitromicinom kod odraslih bolesnika s enteritisom uzrokovanim mikroorganizmima iz roda *Campylobacter* tijekom trodnevne terapije (24). Također, nedavna preliminarna klinička ispitivanja provedena u našoj klinici upućuju na moguću djelotvornost i jednokratne primjene azitromicina (Sumamed®, PLIVA) u liječenju proljeva izazvanog istim uzročnikom u odraslih (25).

Bolesnici i metode

Prospektivna, otvorena, randomizirana, usporedna klinička studija djelotvornosti i sigurnosti azitromicina i eritromicina u liječenju gastroenterokolitisa izazvanog s *C. jejuni* i *C. coli* kod djece.

Bolesnici

U ispitivanje je uključeno 60 hospitaliziranih bolesnika obaju spolova do 7 godina s akutnom proljevom (tri ili više neformiranih stolica u zadnja 24 sata prije početka primjene antibiotika) udruženim s jednim ili više navedenih simptoma: bol/grčevi u trbuhu, mučnina, povraćanje, vrućica, svježa krv u stolici kod kojih je bakteriološki dokazan *C. jejuni* ili *C. coli* i čiji su roditelji/skrbnici potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u ispitivanju.

U ispitivanje se ne uključuju bolesnici preosjetljivi na makrolide te oni kod kojih je primijenjen bilo koji antibiotik u posljednjih 15 dana. Također se ne uključuju bolesnici koji neovisno o sadašnjoj bolesti uzimaju lijekove koji bi mogli promijeniti farmakokinetika i/ili farmakodinamska svojstva makrolida.

Ispitivanje je provedeno u skladu s planom ispitivanja, principima dobre kliničke prakse te zahtjevima zakonodavnog tijela.

Antimikrobno liječenje

Bolesnici su slučajnim odabirom razvrstani u dvije skupine. Skupina A liječena je azitromicinom jednokratno u dozi od 30 mg/kg, a skupina E eritromicinom 3 puta na dan u ukupnoj dnevnoj dozi od 30 mg/kg, tijekom 5 dana.

Ocjena djelotvornosti antimikrobne terapije

Klinička djelotvornost

Prisutnost kliničkih simptoma ocjenjivala se prije početka liječenja te 24, 48 i 72 sata nakon početka liječenja. Podnošljivost lijekova ispitana je na svakoj kontroli te osmi dan od početka liječenja.

Klinička djelotvornost ocjenjivala se 72 sata nakon početka liječenja na sljedeći način:

IZLJEČENJE - prestanak proljeva i nestanak drugih kliničkih simptoma prisutnih na početku liječenja

POBOLJŠANJE - prestanak proljeva ili nestanak drugih kliničkih simptoma prisutnih na početku liječenja

NEUSPJEH - prisutnost proljeva i drugih kliničkih simptoma

Bakteriološka djelotvornost

Uzorci stolice za bakteriološko dokazivanje *C. jejuni* i *C. coli* uzimaju se prije početka liječenja, 72 sata i 8. dan od početka liječenja.

Bakteriološka djelotvornost ocjenjivala se 8. dana od početka liječenja na sljedeći način:

ERADIKACIJA - negativan nalaz *C. jejuni* / *C. coli* u uzorku stolice

PERZISTENCIJA - pozitivan nalaz *C. jejuni* / *C. coli* u uzorku stolice

Dijagnoza *Campylobacter spp.* potvrđena je standardnim metodama izolacije na hranjivim podlogama na Odjelu za mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.

Standardna hematološka i biokemijska laboratorijska obrada provedena je u laboratorijima Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ prije početka liječenja i osmi dan od početka liječenja.

Statistička značajnost uočenih razlika između grupa uspoređivana je Fisherovim Exact testom.

Rezultati

U studiju je uključeno 60 bolesnika dječje dobi s akutnim proljevom i jednim ili više kliničkih simptoma (bol/grčevi u trbuhu, mučnina, povraćanje, vrućica, svježa krv u stolici) čiji su roditelji/skrbnici potpisali informirani pristanak. Svi su bolesnici završili studiju. Bolesnici se nisu razlikovali po spolu, dobi, visini i težini (tablica 1).

Težina bolesti ocijenjena je prisutnošću kliničkih simptoma prije početka liječenja te 24, 48 i 72 sata nakon početka liječenja. Ukupan zbroj simptoma zabilježen prije liječenja uspoređen je sa zbrojem na svakoj kontroli (24, 48 i 72 sata nakon početka liječenja). Na početku liječenja ukupan broj simptoma bio je 91 u azitromicinskoj skupini, a 101 u eritromicinskoj skupini ($p > 0,05$).

Tijekom liječenja tegobe se postepeno smanjuju.

24 sata nakon početka terapije ukupan broj simptoma bio je 36 u azitromicinskoj, a 62 u eritromicinskoj skupini ($p < 0,05$).

Nakon 48 sati u azitromicinskoj skupini ukupan broj simptoma bio je 2, a u eritromicinskoj 32 ($p < 0,05$).

Tablica 1. Osnovni parametri ispitanika

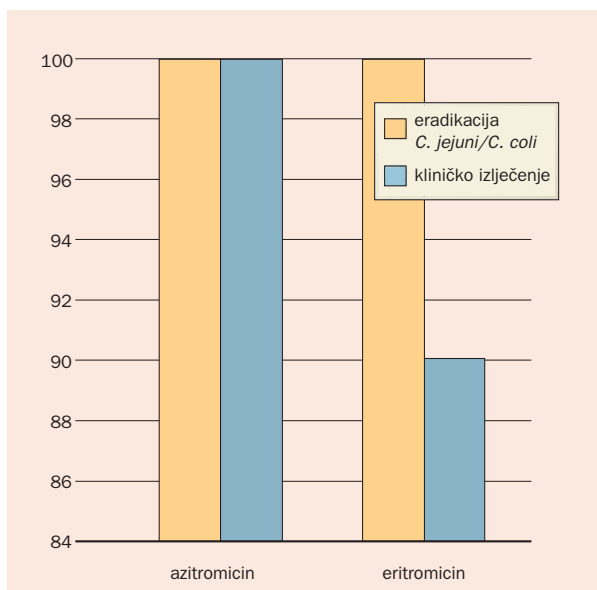
Osobine	Azitromicin 30 mg/kg jednokratno	Eritromicin 30 mg/kg/3 doze/5 dana
	Broj bolesnika	30
Spol (M/Ž)	16/14	18/12
Dob (mjeseci) srednja vrijednost	30,6	27
raspon S.D.	1 mj. - 2 god. 33,18	2 mj. - 7 god. 23,75
Visina (cm) srednja vrijednost	85,5	82,6
raspon S.D.	50-150 23,14	50-125 19,41
Težina (kg) srednja vrijednost	12,9	12,0
raspon S.D.	4-36 7,13	4,8-18 5,60
<i>Campylobacter jejuni</i>	28	22
<i>Campylobacter coli</i>	2	8

Nakon 72 sata klinički simptomi nisu zabilježeni u azitromicinskoj, a ukupan broj simptoma u eritromicinskoj skupini iznosio je 11 ($p > 0,05$). Rezultati su prikazani na tablici 2.

Tablica 2. Klinički simptomi u skupini liječenoj azitromicinom (A) i skupini liječenoj eritromicinom (E) zabilježeni na početku liječenja, 24 sata, 48 i 72 sata nakon početka liječenja

Simptomi	Prije liječenja		Poslije liječenja					
			24 sata		48 sati		72 sata	
	A	E	A	E	A	E	A	E
Proljev	29	30	18	27	1	13	0	2
Abdominalne boli /grčevi	29	29	16	24	1	14	0	4
Mučnina	2	7	0	2	0	2	0	1
Povraćanje	9	9	3	6	0	4	0	2
Vrućica	7	13	0	1	0	1	0	2
Svježa krv u stolici	15	13	0	2	0	0	0	2
Ukupno	91	101	36*	62	2*	32	0	11

* $p < 0,05$ u usporedbi s eritromicinom



Slika 1. Klinička i bakteriološka djelotvornost azitromicina i eritromicina

Gubitak svih simptoma postignut je kod svih 30 bolesnika (100%) liječenih azitromicinom tijekom prva 72 sata od početka liječenja te kod 25/30 (90%) bolesnika liječenih eritromicinom.

Eradikacija je postignuta kod svih bolesnika već 72 sata nakon početka liječenja (slika 1).

Nuspojave su zabilježene kod dva bolesnika liječena azitromicinom (prolazna neutropenija), a kod tri bolesnika liječena eritromicinom (povraćanje, povećanje vrijednosti alkalne fosfataze, AST i gama-GT). Odstupanja vrijednosti laboratorijskih parametara nestaju 14 dana od prekida liječenja.

Rasprava

Unatoč visokoj incidenciji, o gastroenterokolitisu izazvanom bakterijama roda *Campylobacter* piše se relativno malo. Razlozi za to su što se bolest uglavnom javlja sporadično, a epidemije su rijetke. Također je poznato da u većine bolesnika spontano dolazi do poboljšanja simptoma i samoizlječenja u periodu čekanja nalaza bakteriološkog dokazivanja uzročnika (*C. jejuni* i *C. coli*) u stolici.

Klinička slika gastroenterokolitisa donekle se razlikuje između djece i odraslih. Kod djece, a pogotovo novorođenčadi i dojenčadi do 6 mjeseci života rjeđa je povišena temperatura, a znatno su češće krvave stolice pa čak i evakuacije čiste krvi bez proljeva. Ovaj oblik

gastroenterokolitisa može biti i razlogom nepotrebne laparotomije zbog sumnje na akutnu kiruršku bolest ili sumnje na nekrotizirajući enterokolitis kod novorođenčadi.

Važan problem u stjecanju znanja o liječenju infekcija *Campylobacterom* jest taj što su rezultati koprokultura spori. Naime, za dokaz *Campylobactera* u stolici rutinskim metodama potrebna su 2 - 4 dana. Tijekom perioda čekanja većina lakših bolesnika ne dobiva antibiotik. Za razliku od njih teži bolesnici (visoko febrilni, intoksicirani te oni s obilnim krvavim stolicama), dobit će antibiotik. Na temelju kliničke slike, liječnik, na žalost, pomišlja ponajprije na infekcije *Salmonellom* ili *Shigellom*. Stoga se počinje antimikrobno liječenje, kod djece najčešće cefalosporinima treće generacije, koje, u pravilu, nije djelotvorno u liječenju infekcija uzrokovanih *Campylobacterom*. Nakon izolacije *Campylobactera*, ovo se liječenje prekida ili mijenja. Ako je specifično antimikrobno liječenje doista bilo potrebno, ovim se pristupom kasni u liječenju, i to najčešće za period potreban za izolaciju *Campylobactera*. Danas se ubrzano razvijaju nove metode (ELISA, PCR) (26, 27), kojima će se *Campylobacter* moći dokazati unutar nekoliko sati. Brži dokaz ovog uzročnika omogućit će i bržu primjenu specifičnog antimikrobnog liječenja.

Premda je gastroenterokolitis uzrokovan *Campylobacterom* u principu samoizlječiva bolest, kod nekih kategorija bolesnika antimikrobno liječenje može biti od znatne koristi.

To su:

1. Bolesnici s teškom slikom bolesti
2. Bolesnici kod kojih se razvijaju komplikacije bolesti
3. Bolesnici sa znakovima generalizirane bolesti
4. Bolesnici koji su imunosuprimirani
5. Bolesnici koji borave u zatvorenim kolektivima ili institucijama

Zaključak

Azitromicin primijenjen jednokratno u dozi od 30 mg/kg u studiji pokazao se učinkovit i siguran u liječenju bolesnika dječje dobi s akutnim gastroenterokolitsom uzrokovanim bakterijama roda *Campylobacter* premda su za definitivne zaključke potrebne studije na većem broju bolesnika.

Glavne potencijalne prednosti azitromicina u odnosu na eritromicin su jednostavnija primjena, što je posebno važno kad su bolesnici djeca, i manja mogućnost interakcija s drugim lijekovima.

Literatura

1. SMIBERT RM. Genus *Campylobacter*. In: Krieg NR, Holt HG, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore: Williams & Wilkins 1984: 111-8.
2. PENNER JL. The genus *Campylobacter*: A decade of progress. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 157-72.
3. WALKER RI, CALDWELL MB, LEE EC. Pathophysiology of *Campylobacter* enteritis. *Microbiol Rev* 1985; 50: 81-94.
4. SKIRROW MB. *Campylobacter*. *Lancet* 1990; 336: 921-3.
5. BLASER MJ, RELLER LB. *Campylobacter* enteritis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1444-51.
6. MISHU B, BLASER MJ. The role of *Campylobacter jejuni* infection in the initiation of Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 104-8.
7. KALDOR J, SPEED BR. Guillain-Barré syndrome and *Campylobacter jejuni*: A serological study. *Br Med J* 1984; 18: 1867-70.
8. MISHU B, ILYAS AA, KOSKI CL. Serologic evidence of *Campylobacter jejuni* infection preceding Guillain-Barré syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 118: 947-53.
9. KOSUNEN TU, KAURANEN O, MARTIO J, PITKANEN T, PONKA A, HORTLING L, AITTONIEMI S, MUTRU O, ENTILA O, KOSKIMIES S. Reactive arthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis in patients with HLA-B27. *Lancet* 1980; 1: 1312-3.
10. KARMALI MA. *Campylobacter* enteritis in children. *J Pediatr* 1979; 94: 527-30.
11. MCKINLEY MJ, TAYLOR M, SANGREE MH. Toxic megacolon with *Campylobacter* colitis. *Conn Med* 1980; 44: 496-9.
12. BLASER MJ, PEREZ GP, SMITH PF. Extraintestinal *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. *J Infect Dis* 1986; 153: 552-525.
13. ANDERS BJ, LAUER BA, PAISLEY JW. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis. *Lancet* 1982; 1: 131-3.
14. MURPHY GS, ECHEVERRIA P. Treatment of gastrointestinal infections. *Current Opin Gastroenterol* 1998; 14: 77-82.
15. SALAZAR-LINDO E, SACK RB, CHEA-WOO E, KAY BA, PISCOYA ZA, LEON-BARUA R, YI A. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni* - associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986; 22: 355-7.
16. CHU DT. Recent progress in novel macrolides, quinolones, and 2-pyridones to overcome bacterial resistance. *Med Res Rev* 1999; 19: 497-520.
17. KLEIN JO. History of macrolide use in pediatrics. *Ped Inf Dis J*. 1997; 16: 427-31
18. HOGE CW, GAMBEL JM, SRIJAN A, PITARANGSI C, ECHEVERRIA P. Antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clin Inf Dis* 1998; 26 :341-5.
19. SJÖGREN E, KAIJSER B, WERNER M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated in Sweden: A 10-year follow-up report. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2847-9.
20. LODE H, BORNER K, KOEPPE P, SCHABERG T. Azithromycin - review of key chemical pharmacokinetic and microbiological features. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl C): 1-8.
21. TARLOW MJ, BLOCK SL, HARRIS J, KOLOKATHIS A. Future indications for macrolides. *Ped Inf Dis J* 1997; 16: 457-62.
22. CHAMBERS HF. Antimicrobial agents: Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Goodman and Gillman's, eds, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10th ed.). Hardman JG and Limbird LE. New York, USA, McGraw-Hill 1239-71.
23. CHERN KC, SHRESTHA SK, CEVALLOS V. Alterations in the conjunctival bacterial flora following a single dose of azithromycin in a trachoma endemic area. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1332-5.
24. KUSCHNER RA, TROFA AF, THOMAS RJ, HOGE CW, PITARANGSI C, AMATO S, OLAFSON RP ECHEVERRIA P, SADOFF JC, TAYLOR DN. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 536-41.
25. BEUS A, DESNICA B, MAKEK N. Azithromycin versus ciprofloxacin in the treatment of diarrhea caused by *Campylobacter* spp. 5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolidides and Oxazolidinones Seville, Spain, January 26-28, 2000; Abs 5, 15.
26. A. DEDISTE, O VANDERBERG, L VLAES Evaluation of ProSpect T *Campylobacter* Microplate assay under routine conditions. 11th International Workshop of *Campylobacter, Helicobacter* and related organisms, Freiburg, Germany Sept 1-5, 2001; *Int J Med Microbiol* 2001; 291 (Suppl 31): L 17.
27. LOGAN JMJ, EDWARDS KJ. Rapid identification of *Campylobacter* spp. by melting peak analysis of bioprobes in real-time PCR. 11th International Workshop of *Campylobacter, Helicobacter* and related organisms, Freiburg, Germany Sept 1-5, 2001; *Int J Med Microbiol* 2001; 291 (Suppl 31): L 11.