

## Un nuovo antibiotico per la gestione dei pazienti con riacutizzazione di bronchite cronica

**Alessandro Rossi**

Area Infettivologica, SIMG

La bronchite cronica è una condizione caratterizzata da tosse e ipersecrezione di muco nell'albero tracheobronchiale. Possiamo diagnosticarla quando un paziente riferisce produzione di catarro per la maggior parte dei giorni per un periodo di almeno tre mesi consecutivi per più di due anni di seguito.

La maggior parte dei pazienti affetti da bronchite cronica presenta quadri differenti di una sottostante ostruzione al flusso d'aria. Tali pazienti, quindi, presentano una malattia polmonare ostruttiva cronica (broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO]), diagnosticabile tramite un esame spirometrico, che non cambia significativamente in periodi di osservazione di alcuni mesi<sup>1</sup>.

Tosse e catarro cronici precedono spesso lo sviluppo di BPCO di molti anni, sebbene alcuni pazienti presentino una significativa ostruzione di flusso in assenza di sintomi respiratori cronici. Il sintomo più spesso lamentato dal paziente è tuttavia la dispnea, persistente e lentamente progressiva, sino a interferire con le normali attività della vita quotidiana durante le fasi avanzate di malattia<sup>2</sup>.

I dati epidemiologici riguardanti la diffusione di bronchite cronica sono a tutt'oggi insufficienti, sia per il fatto che la diagnosi è essenzialmente clinica, e quindi scarsamente oggettivabile, sia per la scarsa attenzione che generalmente viene rivolta a questi sintomi, da parte dei pazienti ma anche dei medici, specialmente nelle fasi iniziali della malattia. Un soggetto fumatore può infatti considerare normali tosse ed espettorazione.

Alcuni dati, comunque, evidenziano un'elevata penetrazione della malattia nella fascia giovane/adulta (20-44 anni), con una prevalenza che si assesta anche in Italia intorno al 10% della popolazione totale<sup>3</sup>.

### La riacutizzazione di bronchite cronica

Possiamo parlare di un episodio di bronchite cronica riacutizzata quando ci troviamo di fronte a un prolungato peggioramento dello stato del paziente rispetto alle proprie condizioni di base, al di là delle normali variazioni giornaliere, a esordio acuto e che richiede un trattamento aggiuntivo. Più specificatamente, una riacutizza-

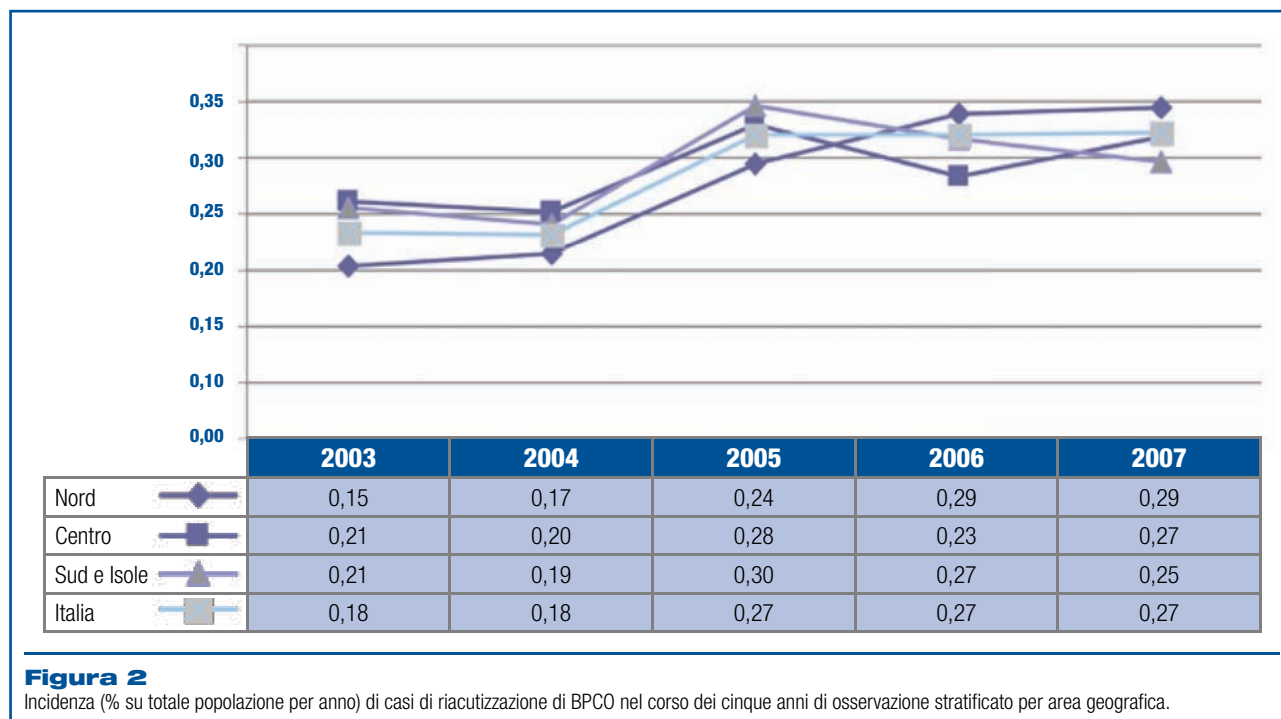
zione è definita dalla presenza per almeno due giorni consecutivi di un incremento di almeno due dei tre sintomi maggiori, ovvero un aumento di un sintomo maggiore e uno minore<sup>4</sup>. La Figura 1 riporta l'insieme dei sintomi. Anche in questo caso, la diagnosi è esclusivamente clinica.

L'incidenza di queste riacutizzazioni oscilla in numerosi studi da 0,5 a 3,5 episodi per paziente per anno<sup>5</sup>. Pur nella loro eterogeneità, questi dati non differiscono molto da quelli provenienti dal database di Health Search<sup>6</sup>, istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), riportati in Figura 2. Se si calcola che la prevalenza di BPCO in questo database è del 3%, si nota come circa il 10% di questa popolazione presenta uno o più episodi di riacutizzazione diagnosticata nel corso di un anno.

Nella Tabella I vengono elencati i fattori associati a un aumento di frequenza delle riacutizzazioni<sup>7</sup>.

<b>Una riacutizzazione è definita: dalla presenza per almeno due giorni consecutivi di un incremento di 2 dei 3 sintomi maggiori</b>	
<b>o</b>	
<b>aumento di 1 dei sintomi maggiori e di 1 dei sintomi minori</b>	
<b>Sintomi maggiori</b>	<b>Sintomi minori</b>
Dispnea	Sintomi da raffreddamento
Aumento espettorato	Mal di gola
Purulenza	Tosse
	Respiro affannoso

**Figura 1**  
Diagnosi di riacutizzazione basata su criteri sintomatici e trattata con antibiotico-terapia.



Le linee guida canadesi hanno inoltre evidenziato come, a seconda della presenza da 3 a 1 dei sintomi maggiori, sarà proporzionalmente più probabile l'eziologia batterica della riacutizzazione e di conseguenza maggiormente predittiva la positività della risposta all'antibiototerapia<sup>8</sup>.

Da un punto di vista pratico, quello che maggiormente interessa al medico di medicina generale (MMG) è:

- identificare i pazienti a maggior rischio che necessitano di cure più intensive;
- prescrivere appropriatamente gli antibiotici, contribuendo a ridurre il fenomeno delle resistenze;
- interpretare e utilizzare le raccomandazioni contenute nelle linee guida, rendendole applicabili alla pratica della Medicina Generale.

**TABELLA I**  
**Fattori associati a un aumento della frequenza delle riacutizzazioni.**

Età avanzata
Gravità dell'alterazione del VEMS (volume espiratorio massimo nel primo secondo)
Ipersecrezione mucosa bronchiale cronica
Riacutizzazioni precedenti
Tosse giornaliera e affanno
Sintomi persistenti di bronchite
Comorbidità

## Identificare i pazienti a rischio

Identificare questi pazienti equivale a individuare i casi di potenziale fallimento terapeutico. Tale selezione può essere effettuata rispondendo ad alcune semplici domande:

- Il paziente ha un'alterazione significativa dei parametri vitali (maggiore frequenza cardiaca e respiratoria, diminuzione della pressione arteriosa, diminuzione di saturazione O<sub>2</sub>)? Queste condizioni costituiscono un'indicazione certa al ricovero.
- Quali sono le comorbidità del paziente (cardiovascolari, neurologiche, diabete, neoplasie, immunodeficienze)?
- Il paziente è fumatore? Quante sigarette fuma?
- Il paziente ha più di 65 anni?
- Il paziente ha fatto recente (ultimi tre mesi) uso di antibiotici?
- Il paziente è stato recentemente (ultimi sei mesi) ricoverato in ospedale?
- Il paziente ha avuto almeno altri due episodi di riacutizzazione nel corso della stagione?

In aggiunta a queste semplici valutazioni clinico-anamnestiche, altre meno scontate valutazioni di ordine sociale andrebbero poste in essere. Ad esempio, se il paziente vive solo, se ha un insufficiente supporto familiare o se comunque presenta indizi per un'insufficiente *compliance* alla terapia.

Determinare il profilo di rischio del paziente non significa soltanto prevedere un eventuale fallimento terapeutico, ma può servire anche a risparmiare risorse del Servizio Sanitario Nazionale, quali ulteriori visite mediche, richiesta di ulteriori esami diagnostici e cambiamento o ripetizione di terapie antibiotiche<sup>8,9</sup>.

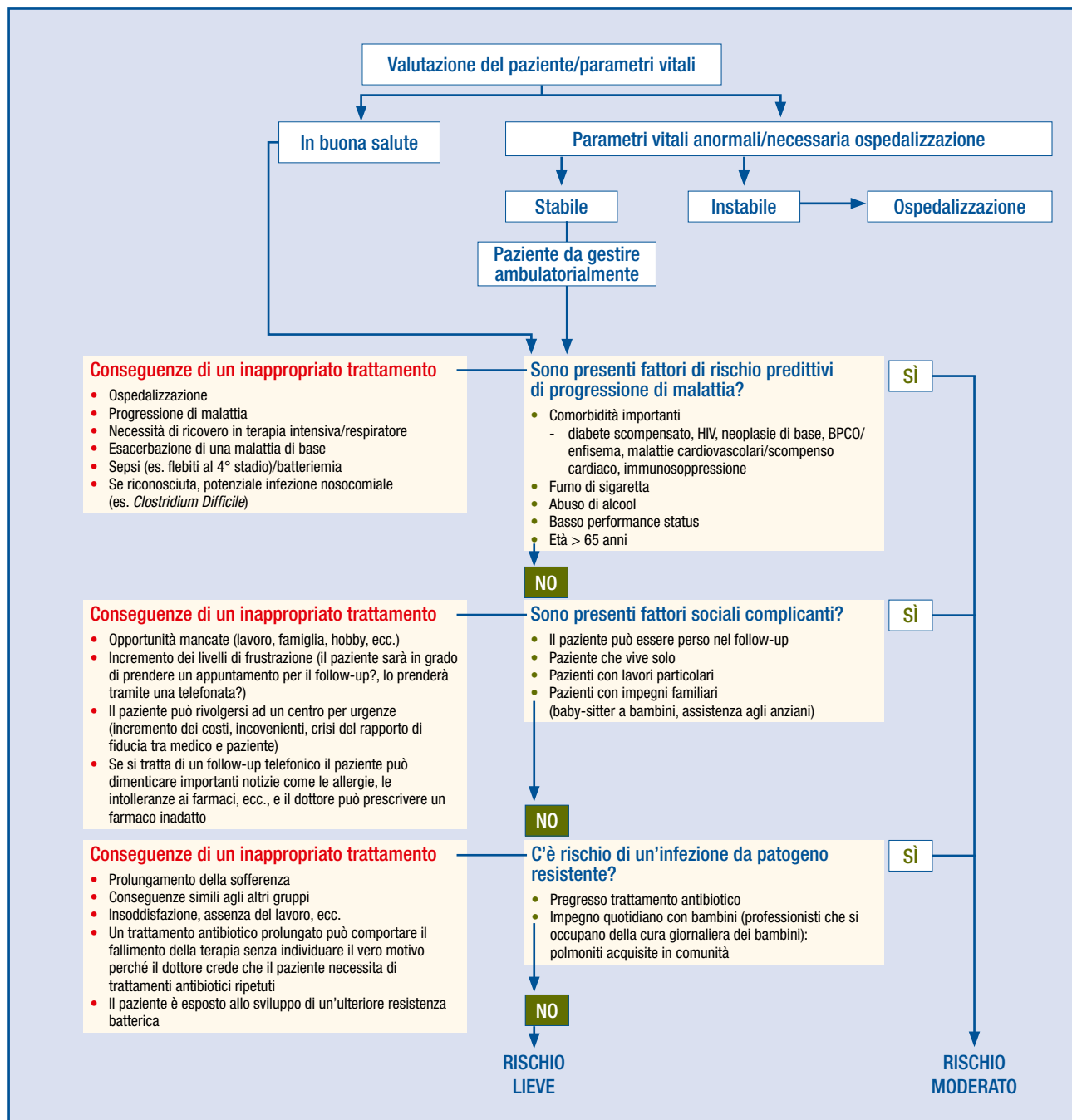
La Figura 3 rappresenta in maniera molto efficace una *flow-chart*

che mostra le variabili associate al fallimento terapeutico e le potenziali conseguenze di un trattamento inappropriato<sup>10</sup>.

## Prescrivere appropriatamente un antibiotico

È ormai dimostrato come, senza un efficace trattamento antibiotico, le riacutizzazioni di bronchite cronica possano evolvere

e determinare un peggioramento complessivo della malattia di base<sup>3,8</sup>. Ci siamo occupati in passato del rapporto tra eziologia batterica, utilizzo di antibiotici, guarigione della riacutizzazione e beneficio rispetto alla storia naturale della bronchite cronica<sup>11</sup>. È utile segnalare uno studio che risulta interessante, soprattutto perché ricalca il metodo degli studi retrospettivi sui database della Medicina Generale ed è stato condotto su una coorte di quasi 50.000 pazienti, all'interno di una popolazione di oltre due milioni



**Figura 3**

Flow chart di valutazione dei fattori che possono influire nel corso delle infezioni del tratto respiratorio e conseguenze di un inappropriato trattamento delle stesse<sup>10</sup>.

di pazienti olandesi<sup>12</sup>. Esso conferma ulteriormente che il trattamento con antibiotici, associati a corticosteroidi, allunga il tempo e diminuisce il rischio di successive riacutizzazioni.

Gli obiettivi del trattamento consistono nel ridurre o eradicare la carica batterica, restituire il paziente alle condizioni di partenza, limitare la progressione della malattia, le recidive e le superinfezioni (Fig. 4)<sup>13</sup>. Come sappiamo, i criteri di scelta dell'antibiotico in Medicina Generale seguono le regole della *terapia empirica ragionata*.

Gli studi condotti sui database della Medicina Generale italiana hanno mostrato un ampio uso di antibiotici, anche per patologie a probabile natura virale, ma soprattutto una notevole variabilità prescrittiva<sup>14</sup>.

Nell'attività quotidiana, per il MMG il più delle volte non è possibile porre una precisa diagnosi eziologica. Tuttavia è possibile adottare linee di corretto comportamento prescrittivo, che siano basate sui consueti quattro criteri:

- clinici (gravità dell'episodio e tipologia del paziente);
- epidemiologici (ad es. in corso di epidemia influenzale);
- farmacologici (farmacocinetica e farmacodinamica dell'antibiotico);
- economici (costo dell'antibiotico).

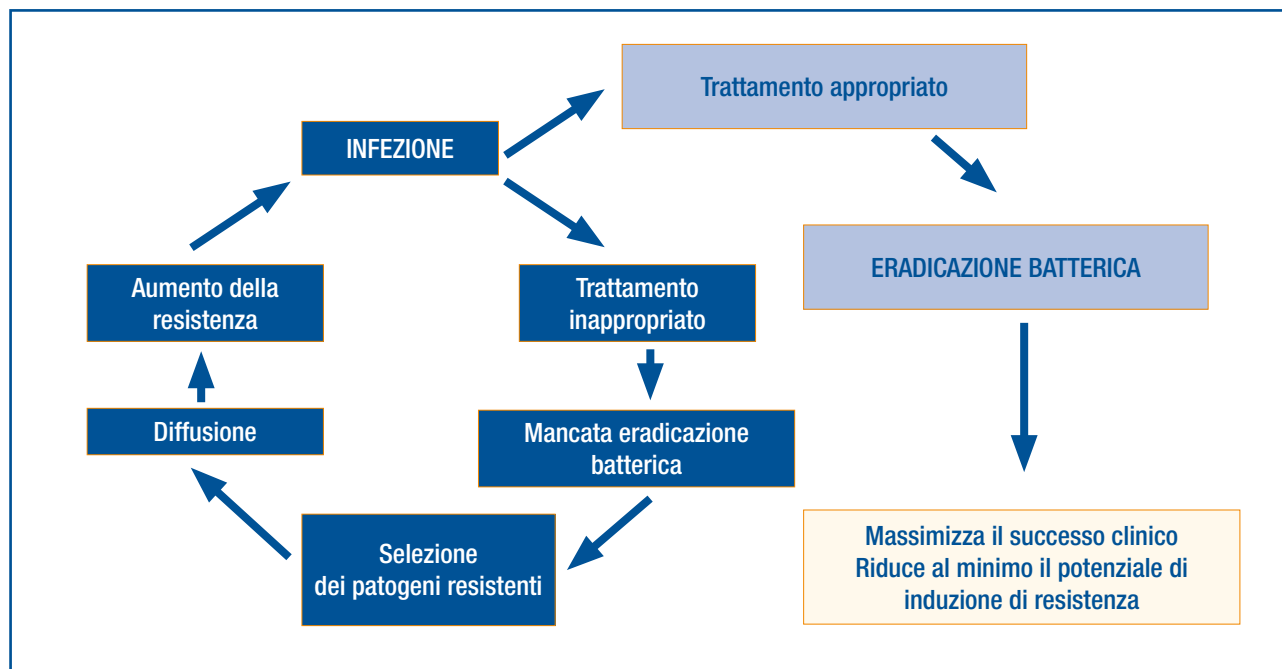
Il problema emergente di sanità pubblica è oggi quello delle resistenze batteriche. Nonostante questo sia sicuramente più evidente e drammatico in ambito ospedaliero, è comunque una percezione errata considerarlo minimale e teorico nell'ambito delle cure primarie. Una delle ragioni di questa sottovalutazione potrebbe derivare dal fatto che l'obiettivo tradizionale del medi-

co nel territorio è quello di far guarire il paziente dall'infezione in corso. Di conseguenza, l'impatto sociale o ambientale della diffusione delle resistenze antibiotiche potrebbe non essere considerato una priorità nelle scelte del MMG<sup>15</sup>. Al contrario, un recente lavoro<sup>16</sup>, in cui è stata effettuata una revisione sistematica di una metanalisi su 24 studi (clinici controllati e osservazionali), ha dimostrato come la prescrizione di un antibiotico per un'infezione respiratoria o urinaria nell'ambito delle cure primarie sia significativamente associato all'insorgenza di resistenze per quell'antibiotico in quel paziente, e che ciò può avere una persistenza fino ai 12 mesi successivi. Quindi il numero e la durata delle terapie antibiotiche effettuate nell'anno precedente dal paziente può essere predittivo di un'infezione batterica resistente ai precedenti antibiotici. In tal senso, quindi, andrebbe forse esteso dai tre mesi canonici presenti nelle linee guida internazionali ai dodici mesi il periodo in cui è maggiore il rischio di trovare una resistenza agli antibiotici precedentemente adoperati.

La Tabella II compendia un quadro riassuntivo dello spettro di resistenze antibiotiche dei germi delle infezioni respiratorie<sup>17</sup>.

### Interpretare le linee guida

Come abbiamo richiamato, la terapia antibiotica riduce il *carriage* batterico delle vie aeree, i sintomi della riacutizzazione e il rischio di progressione verso infezioni più gravi. La selezione del profilo di rischio del paziente rappresenta il criterio prioritario che deve muovere il MMG verso la scelta di un determinato antibiotico.



**Figura 4**

La terapia antibiotica non deve solo "puntare" alla guarigione clinica, ma dovrebbe anche ridurre in maniera drastica la carica batterica o eradicare i patogeni.

**TABELLA II**  
**Principali patogeni delle infezioni respiratorie acquisite in comunità: caratteristiche e situazione epidemiologica<sup>17</sup>.**

Patogeno	Caratteristiche	Resistenza	
		Mondo	Italia
<i>S. pneumoniae</i>	Generali: cocco Gram+, spesso capsulato. Colorazione di Gram: cocchi Gram+ disposti a coppie	Penicillina: dal 40-50% (Francia, Spagna, Ungheria, Hong Kong) al 26,4% (USA) al 2-4% (Germania, paesi nordici). Asia: 53,4%. Macrolidi: 30% (USA), 4-13% (Nord Europa), 30-50% (Sud Europa). Asia: 79,6%	Penicillina: 16% (9% bassa resistenza - 7% alta resistenza). Macrolidi: 33%. Tetracicline: 37%. Cotrimoxazolo: 25,9%. Clindamicina: 23,6%
<i>S. pyogenes</i>	Generali: cocco Gram+. Colorazione di Gram: cocchi Gram+	Macrolidi: USA: 5,4%. Sud Europa: 21-25%. Nord Europa: assente	Macrolidi: 30-40%
<i>H. influenzae</i>	Generali: bacillo Gram-. Colorazione di Gram: bacillo Gram-	20-30% dei ceppi sono $\beta$ -lattamasi produttori (USA ed Europa). Asia: 60%	19% dei ceppi sono $\beta$ -lattamasi produttori
<i>M. catarrhalis</i>	Generali: cocco Gram-. Colorazione di Gram: cocchi Gram-	Oltre il 90% dei ceppi sono $\beta$ -lattamasi produttori	97% dei ceppi sono $\beta$ -lattamasi produttori

Le ultime linee guida GOLD (*Global Initiative on Obstructive Lung Disease*) distinguono tre gruppi di pazienti in base alla gravità della malattia, alla presenza dei fattori di rischio e all'eventuale necessità di ospedalizzazione. In esse, i fattori di rischio sono rappresentati da: presenza di comorbidità, BPCO grave, riacutizzazioni frequenti (> 3/anno) e terapia antibiotica negli ultimi tre mesi. Nelle linee guida ATS/ERS (*American Thoracic Society/European Respiratory Society*) 2009, vengono indicati come antibiotici di scelta nelle riacutizzazioni non complicate i macrolidi di ultima generazione, le aminopenicilline, le cefalosporine orali, le tetracicline. Nella realtà italiana bisogna però fare alcune considerazioni distintive riguardo a tali farmaci, soprattutto in ordine alle resistenze che si sono instaurate negli ultimi anni.

Il cosiddetto "trio infernale" (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*) è responsabile dell'85-95% dei casi di riacutizzazione<sup>3</sup>. Tutti questi germi, a partire dallo pneumococco, presentano un incremento significativo delle resistenze, specialmente nei confronti dei macrolidi, ma anche delle penicilline non protette<sup>3,18</sup>. È ormai concetto accettato da tutti quello di non far uso di antibiotici che abbiano superato livelli di resistenza del 10-20%. In relazione a ciò, in Italia non possono essere considerati farmaci di scelta in terapia empirica le betalattamine non protette, le tetracicline, il cotrimoxazolo e i macrolidi<sup>3</sup>.

I macrolidi hanno perso in modo significativo la loro attività su *Streptococcus pneumoniae*; per tale ragione devono essere utilizzati essenzialmente in terapia mirata, allorché se ne dimostri l'efficacia tramite un antibiogramma, ma non in terapia empirica.

Con queste considerazioni, la scelta di un antibiotico utilizzabile per questo tipo di infezioni risulta alquanto ristretta, tanto da giustifi-

care l'interesse per le nuove molecole in commercio e auspicare lo sviluppo della ricerca di ulteriori nuove molecole in un settore come quello degli antibiotici, che ne risulta piuttosto orfano.

Le betalattamine orali hanno da sempre rappresentato in Italia la classe di prima scelta. L'amoxicillina protetta presenta un'ottima attività sui principali patogeni delle vie aeree. Essa, però, va utilizzata, nelle infezioni delle basse vie respiratorie, alla dose di 3 g/die, cioè con somministrazioni ogni 8 ore che rispettino il criterio farmacocinetico/farmacodinamico di tempo-dipendenza tipico di questa classe di antibiotici<sup>19</sup>.

Per quanto riguarda i fluorochinoloni, la scelta si restringe a levo e moxifloxacina, perché la ciprofloxacina non è da utilizzare a causa della sua scarsa attività sullo pneumococco. Tali molecole sono indicate nelle linee guida GOLD per quanto riguarda le riacutizzazioni medie/severe, con la presenza di uno o più fattori di rischio. Nelle riacutizzazioni lievi/moderate esse non andrebbero utilizzate. Da ricordare che l'EMA (*European Medicines Agency*) e l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) hanno lanciato un segnale di allarme riguardo alla moxifloxacina, a causa della sua epatotossicità acuta.

Le cefalosporine orali rappresentano sicuramente una scelta appropriata in questo tipo di infezioni. Quelle di seconda generazione, però, hanno scarsa attività sui patogeni respiratori delle basse vie aeree. Tra le cefalosporine orali di terza generazione, cefixime e ceftibuten presentano uno spettro orientato prevalentemente sui batteri Gram-negativi. Al contrario, il cefditoren pivoxil ha uno spettro d'azione ampio orientato sia sui Gram-positivi (*S. pneumoniae*), sia sui Gram-negativi (Tab. III), ed è particolarmente indicato nella terapia delle riacutizzazioni di bronchite cronica, così come indicato dai risultati di studi clinici controllati condotti in Europa e Stati Uniti, che lo hanno confrontato partico-

**TABELLA III**

Farmaci per il trattamento delle infezioni dell'apparato respiratorio: vantaggi e svantaggi <sup>17</sup>.

Farmaco	Vantaggi	Svantaggi
<b>Cefalosporine orali</b>		
1 <sup>a</sup> generazione: cefolexina, cefadroxil	Attive sui batteri Gram+ ( <i>S. pneumoniae</i> peni S)	Attività modesta o assente sui batteri Gram-
2 <sup>a</sup> generazione: cefaclor, cefprozil	Attive sui batteri Gram+ ( <i>S. pneumoniae</i> peni S)	Scarsa attività sui batteri Gram- ( <i>H. influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i> produttori di β-lattamasi)
3 <sup>a</sup> generazione: cefixime, ceftibuten	Attività prevalente sui batteri Gram-	Scarsa attività sugli pneumococchi soprattutto se resistenti alla penicillina
Cefditoren	Buona attività sui patogeni respiratori Gram- e Gram+	

**TABELLA IV**

Terapia orale delle riacutizzazioni batteriche di bronchite cronica (ABECB): raccomandazioni del gruppo multidisciplinare GIARIR.

	Gruppo 1	Gruppo 2
<b>Categoria</b>	Lieve senza fattori di rischio	Moderata con fattori di rischio
<b>Patogeni</b>	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> (< 10%)	Gruppo 1 più <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , ecc.)
<b>Terapia</b>	<b>Cefditoren pivoxil 200 mg x 2*</b> Amoxi-clavulanato 1 g x 3 <sup>†</sup>	<b>Cefditoren pivoxil 200 mg x 2*</b> Amoxi-clavulanato 1 g x 3 <sup>†</sup> Levofloxacina
<b>Terapia alternativa</b>	Azitromicina 500 mg Claritromicina 500 mg x 2 Doxiciclina 100 mg x 2 Trimetoprim/sulfametossazolo 1 cpr x 2 Cefuroxime axetil 500 mg x 2 Cefpodoxime 200 mg x 2	Moxifloxacina <sup>‡</sup>

\* 400 mg x 2 se *S. pneumoniae* R (MIC90: 1 mg/L); <sup>†</sup> a esclusione dei ceppi di *S. pneumoniae* R con MIC ≥ 4 mg/L; <sup>‡</sup> deve essere usata solamente quando gli agenti antibiotici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale siano ritenuti inappropriati o abbiano fallito.

larmente con il cefuroxime axetil e con la claritromicina <sup>20 21</sup>. La significatività di tali indicazioni è stata recepita dal gruppo multidisciplinare italiano per lo studio delle resistenze nelle infezioni respiratorie (GIARIR), che suggerisce cefditoren pivoxil come la cefalosporina di scelta nel contesto patologico costituito dalle riacutizzazioni di bronchite cronica (Tab. IV) <sup>3</sup>.

Il cefditoren pivoxil va assunto ai pasti e va utilizzato abitualmente alla posologia di 200 mg x 2/die per dieci giorni, aumentabile fino a 400 mg x 2 in caso di pneumococchi penicillino-resistenti.

In conclusione, riteniamo che il cefditoren pivoxil, grazie alla buona valutazione dinamico-cinetica (spiccata efficacia antimicrobica, elevata affinità per i recettori delle beta-lattamine della parete cellulare batterica e buona diffusione tissutale), nonché alla sua efficacia batteriologica e clinica, si proponga come valida scelta per il trattamento delle riacutizzazioni di bronchite cronica, volto a una riduzione dei fallimenti terapeutici e un conseguente risparmio di costi.

## Bibliografia

- Sethi S. *Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management*. J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl.A):97-105.
- Vanoli M. *Sintomi, diagnosi, terapia in Medicina Interna*. Pavia: Selecta Medica 2007.
- Blasi F, Concia E, Mazzei T, et al. *Ruolo delle betalattamine orali nel trattamento delle riacutizzazioni batteriche di bronchite cronica: esame critico e raccomandazioni terapeutiche*. J Chemother 2010;22(Suppl.1):3-30.
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. *Early therapy improves outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Am J Resp Crit Care Med 2004;169:1298-303.
- Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. *Exacerbation rate, health status and mortality in COPD - a review of potential interventions*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:203-23.
- Health Search. *VI Report, 2009-2010*.
- Blasi F, et al. Gruppo italiano per lo studio delle antibioticoresistenze nelle infezioni respiratorie. JAC 2010.

- <sup>8</sup> Balter MS, La Forge J, Low DE, et al.; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. *Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Can Resp J 2003;10(Suppl.B):3-32.
- <sup>9</sup> Grossman RF. *Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis*. Semin Resp Infect 2000;15:71-81.
- <sup>10</sup> Liu HH, Siegel RE. *Patient variables associated with treatment failure in respiratory tract infections*. J Fam Pract 2008;57(Suppl.2):S12-8.
- <sup>11</sup> Rossi A. *Quali pazienti trattare con terapia antibiotica nelle infezioni delle vie respiratorie*. SIMG 2009;5:40-8.
- <sup>12</sup> Roede BM, Bresser P, Bindels PJ, et al. *Antibiotic treatment is associated with reduced risk of a subsequent exacerbation in obstructive lung disease: an historical population based cohort study*. Thorax 2008;63:698-73.
- <sup>13</sup> File TM. *G Ital Mal Torace* 2006;60(Suppl.1):3-8.
- <sup>14</sup> Mazzaglia G, Caputi AP, Rossi A, et al. *Exploring patient and doctors related variables associated with antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care*. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:651-7.
- <sup>15</sup> Simpson SA, Wood F, Butler CC. *General practitioner's perceptions of antimicrobial resistance: a qualitative study*. J Antimicrob Chemother 2007;59:292-6.
- <sup>16</sup> Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2010 May 18;340:c2096.
- <sup>17</sup> Concia E. *Terapia delle infezioni delle vie respiratorie: ruolo del cefditoren*. Famaci 2010;9:3-8.
- <sup>18</sup> Schito GC, Mannelli S, Pesce A. *Trends in the activity of macrolide and beta-lactam antibiotics and resistance development*. Alexander Project Group. J Chemother 1997;9(Suppl.3):18-28.
- <sup>19</sup> Mazzei T, Novelli A, Mini E, et al. *Penicilline, cefalosporine ed altre betalattamine*. In: Rossi F, Riccardi C, Cuomo V, editors. *Trattato di farmacologia. Principi di base ed applicazioni terapeutiche*. Milano: Edizioni Minerva Medica 2005.
- <sup>20</sup> Henry DC, Poling TL, Bettis RB, et al. *A double blind randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB*. J Resp Dis 2001;22(Suppl.8):69-74.
- <sup>21</sup> Alvarez-Sala JL, Kardos P, Martínez-Beltrán J, et al. *Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil*. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1762-7.