

18 Abdominelle Peritonitis/Sepsis aus chirurgischer Sicht²

H. Wiesinger

Einleitung

Sepsis und ihre Folgen sind auch heute noch die häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen. (Prävalenz 12% aller Intensivpatienten, bei einer Krankenhausletalität von 54% versterben 47% der Patienten an Intensivstationen an einer Sepsis) und stellt die dritthäufigste Todesursache dar.

21-46% aller in der Intensiv und Notfallmedizin anfallenden Kosten werden für die Behandlung einer Sepsis aufgewendet. Die hohe Letalität und die immensen Kosten erfordern, dass alle Anstrengungen unternommen werden müssen um die Sepsis frühzeitig zu erkennen [biochemische Indikatoren (PCT-Prokalcitoninbestimmung)], zu überwachen [Bestimmung des intraabdominellen Druckes, HZV Bestimmung (Pulmonalkatheter), Monitoring der Mikrozirkulation (Laktatclearance)], und zu behandeln (Fokussanierung, breite antimikrobielle Therapie, Hydrocortison?) und Patienten präoperativ zu identifizieren, die ein erhöhtes Sepsisrisiko aufweisen (z.B. IL-12-Synthesekapazität der mononukleären Phagozyten).

Ergeben sich Hinweise für eine Sepsis muss die Diagnose erzwungen werden! Ungeklärt ist ob die Etappenlavage oder Lavage «on demand» das bessere Konzept darstellen, wobei auch eine Anwendung beider Verfahren (z.B. primär Etappenlavage, nach Besserung der Organfunktionen Übergang zur «on demand» Lavage, Rückkehr zur Etappenlavage bei Verschlechterung) zu überlegen sind.

Die Behandlung der Sepsis ist heute eine interdisziplinäre Aufgabe an der Chirurgen, Intensivmediziner, Radiologen und Mikrobiologen beteiligt sein sollen.

¹ Kapitel 8
Version 1.0
Stand 01/2006

² unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten an der Allgemeinchirurgischen Abteilung und der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am LKH Villach

Begriffsbestimmungen und Konventionen

Definitionen von in der sekundären Peritonitis/Sepsis verwendeten Begriffen (Tabelle 1)

Tabelle 1. Begriffsbestimmungen bei Sepsis

Sekundäre Peritonitis/Sepsis

| | |
|---|--|
| Infektion | entzündliche Reaktion verursacht durch potentiell pathogene Mikroorganismen in sterilen Gebieten |
| «Systemic inflammatory response syndrom» (SIRS) | |
| Hyper- oder Hypothermie | >38°C oder <36°C |
| Tachykardie | >90/min |
| Leukozytose oder -penie | >20/min oder pCO ₂ <32mmHg oder Respirator >12.000/μl oder >4000μl |

bei Nachweis von mindestens 2 Symptomen: SIRS

| | |
|--------------------------|---|
| Sepsis | SIRS mit nachgewiesener Infektion |
| schwere Sepsis | Sepsis mit neu aufgetretenen Zeichen gestörter Organfunktion oder Perfusion |
| Laktazidose | >2,5mmol/l |
| Oligurie | <30ml/h |
| akute mentale Alteration | |

bei Nachweis von einem Symptom: schwere Sepsis

| | |
|--------------------------------------|--|
| septischer Schock | schwere Sepsis und Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution (Katecholaminbedarf) |
| Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) | schwere Sepsis und Versagen von mindestens 2 Organsystemen |

Klassifikation der Peritonitis bzw. der aus ihr resultierenden Sepsis

nach Pathogenese

Primäre Peritonitis (hämatogene oder lymphogene Infektion)

- spontan bakterielle Peritonitis (SBP) bei Patienten mit Aszites auf Grund einer Leberzirrhose
- hämatogene Infektion bei Pneumokokkenpneumonie, Streptokokkeninfektion, TBC

Sekundäre Peritonitis

- **Typ A** «spontaneously acquired abdominal Peritonitis» oder «community acquired peritonitis» (lokale oder diffuse Peritonitis auf Grund eines Abszesses oder Perforation intraperitonealer Organe)
 - perityphlitischer Abszess bei Appendizitis
 - perforierte Sigmadivertikulitis
 - perforierte Cholezystitis
 - posttraumatisch (Stich-, Schussverletzung)
 - Durchwanderungsperitonitis bei Ileus
 - mesenteriale Ischämie
- **Typ B** «nosokomiale Peritonitis» (Peritonitis die erst 48h nach Aufnahme durch Laparotomie verifiziert wurde oder wo bereits außerhalb des Krankenhauses eine antibiotischen Therapie durchgeführt wurde)
 - «postoperatively acquired abdominal sepsis»
 - postoperative Anastomoseninsuffizienz

Tertiäre Peritonitis (Peritonitis oder peritonitisartiges Syndrom trotz erfolgreicher Fokussanierung bei generalisierter Immunparalyse)

- inadäquate Therapie der sekundären Peritonitis
- Folge einer auf Intensivstationen erworbenen Infektion eines anderen Kompartments
- Translokation

nach Phänomenologie (Qualität des vorherrschenden Sekretes in der Bauchhöhle)

- gallig
- fibrinös
- eitrig
- kotig

nach Ausdehnung

- lokal
- generalisiert/diffus

ANMERKUNG:

Die abdominelle Peritonitis/Sepsis umfasst einen heterogenen Komplex von klinischen Krankheitsbildern (**Tabelle 2**). Dies erschwert pauschale Behandlungsempfehlungen. Das postoperative Auftreten septischer Komplikationen muss getrennt zu anderen abdominellen Peritonitis/Sepsisformen klassifiziert werden.

Tabelle 2. Art und Häufigkeit postoperativer Infektionen

postoperative Infektionen (nach Bartels et al.)

| Infektionen | Häufigkeit |
|--|------------|
| Harnwegsinfekt | 30% |
| OP Gebiet/W undinfektionen (inkl. Anastomoseninsuffizienz) | 25% |
| andere Infektionen | 19% |
| Pneumonie | 16% |
| primäre Sepsis (Kathetersepsis) | 10% |

Scoring Systeme

– APACHE II [(Acute physiology and chronic health evaluation) (Abb. 1)]

| Apache II Score | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|---|---|----|----|----|
| Tick the boxes corresponding to the worst value during the previous 24 hours | | | | | | | | | | | | | |
| Variable/score | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Rectal Temperature (C°) | 36-38,4 | 38,5-38,9 or 34-35,9 | 32-32,9 | 39-40,9 or 30-31,9 | >40,9 or <30 | | | | | | | | |
| Mean arterial pressure (mm Hg) | 70-109 | | 110-129 or 50-89 | 130-159 | >159 or <50 | | | | | | | | |
| HG (beats /min) | 70-109 | | 110-139 or 55-69 | 140-179 or 40-54 | >149 or <40 | | | | | | | | |
| Rate of Respiration | 13-24 | 25-34 or 10-15 | 8-9 | 35-49 | >49 or <8 | | | | | | | | |
| Oxygenation: mm HG Fi O2>=0,5 (A-a)DO2 | <200 | | 200-349 | 350-499 | >499 | | | | | | | | |
| OR | | 61-70 | | | | | | | | | | | |
| Oxygenation: mm HG Fi O2 > 0,5(PaO2) | >70 | | | 55-60 | <58 | | | | | | | | |
| Arterial PH | 7,33-7,49 | 7,5-7,59 | 7,25-7,32 | 7,6-7,69 or 7,15-7,24 | > 7,69 or <7,15 | | | | | | | | |
| Blood Sodium (mmol/l) | 130-149 | 150-154 | 155-159 or 120-128 | 160-173 or 111-119 | >179 or <111 | | | | | | | | |
| Blood Potassium (mmol/l) | 2,5-5,4 | 5,5-5,9 or 3-3,4 | 2,5-2,9 | 6-6,9 | >6,9 or <2,5 | | | | | | | | |
| Creatinin without renal failure mg/dl or (micromol/l) | 0,6-1,4 (54-125) | | 0,6(54) and 1,5-1,9(130-169) | 2-3,4 (170-304) | 2-3,4 (170-304) | | | | | | | | |
| OR | | | | | | | | | | | | | |
| Creatinin with renal failure mg/dl or (micromol/l) | 0,6-1,4 (54-125) | | | | 0,6(54) and 1,5-1,9(130-169) | 2-3,4 (170-304) | 2-3,4 (170-304) | 2-3,4 (170-304) | | | | | |
| Haematocrit % | 33-45,9 | 46-49,9 | 50-59,9 or 20-29,9 | | >58,9 or <20 | | | | | | | | |
| Leucocytes (x1000/mm ³) | 3-14,9 | 15-19,9 | 20-39,9 or 1-2,9 | | >3,9 or <1 | | | | | | | | |
| Glasgow Score | 15 | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 |
| HCO3 venal concentration (mmol/l) (only use if there is no arterial concentration) | 22-31,9 | 32-40,9 | 18-21,9 | 41-51,9 or 15-17,9 | >51,9 or <15 | | | | | | | | |
| Age (years) | <45 | | 45-54 | 55-64 | | 65-74 | >74 | | | | | | |
| chronic organ dysfunction or immunodeficiency | | | programmed intervention | | without surgical intervention/urgent surgery | | | | | | | | |

Abb. 1. Apache II Score

- MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)
- SOFA (Sepsis related Organ Function Score)
- MPI (Mannheimer Peritonitis Index)
- PSS (Peritonitis Severity Score)
- PIRO (Predisposition, Insult infection, Response, Organ dysfunction)

Parameter der frühen Prädiktion des Sepsisverlaufs

Zusammenfassung der klinisch eventuell relevanten Zytokine bzw. zytokin-assoziierten Genpolymorphismen als Entscheidungshilfen bzw. Indikatoren im Erkennen und in der Behandlung der Sepsis.

Eine präoperative Sepsisrisikoabschätzung ist sinnvoll, wenn Alternativen zum chirurgischen Eingriff bestehen. Existiert eine solche Therapieform nicht, dann sollte der Eingriff im Sinne einer «Sicherheitschirurgie» (z.B. zweizeitige Operationen, großzügige Indikation zur Stomaanlage etc.) geplant werden.

Präoperative Sepsisindikatoren

Monozytäre IL-12-Produktion

Eine reduzierte IL-12-Synthesekapazität bereits präoperativ stellt ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer Sepsis postoperativ dar und ist ein unabhängiger prädiktiver Parameter für die Ausbildung einer letalen Sepsis. Die präoperative IL-12-Synthesekapazitätsbestimmung hat einen Stellenwert in der präoperativen Risikoabschätzung bei Patienten die eine neoadjuvante RCTx erhalten, da diese bei vorhandener eingeschränkter IL-12-Synthesekapazität die Immunlage bei einer eventuellen postoperativen Sepsis negativ beeinflusst (Novotny, Emmanuel, Holzmann; unpublizierte Daten), sie ist derzeit jedoch nur an spezialisierten Zentren etabliert.

L-Selectin, Interleukin 12 und 18

Prognoseindikatoren bei Sepsisbeginn (Abb. 2)

Prokalzitonin (PCT), Interleukin 6 (IL-6)

Beide Indikatoren ermöglichen zeitnahe Resultate und sind spezifisch für das Vorliegen eines bakteriellen Infektes.

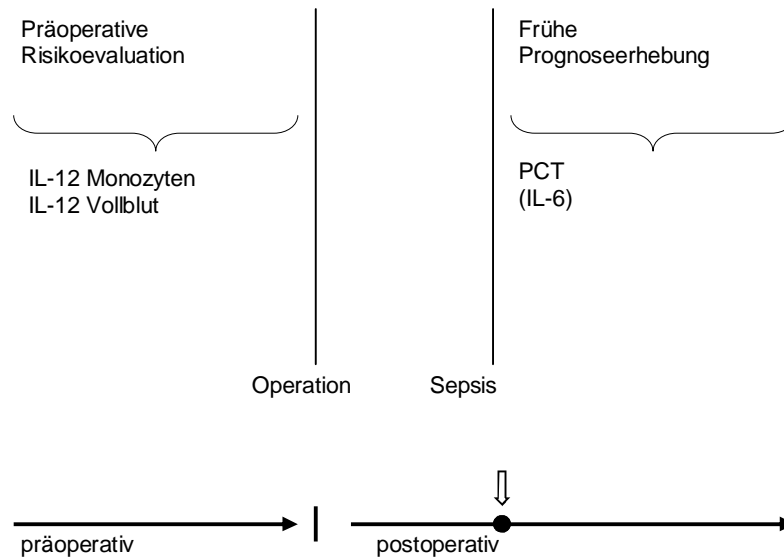


Abb. 2. Indikatoren für die prä und perioperative Erkennung von Risikopatienten (modifiziert nach Novotny A et al)

Behandlungsrichtlinien der sekundären Peritonitis/Sepsis

Die kausale Therapie (Abb.3)

Chirurgie

Fokussanierung

Prognostisch entscheidend für die Behandlung der sekundären Peritonitis/Sepsis sind die frühzeitige Diagnose und unmittelbare Einleitung der kausalen und symptomatischen Therapie (Fokussanierung durch Naht, Resektion und/oder Stomavorschtung). Die möglichen chirurgischen Maßnahmen sind exemplarisch in **Ta-**

belle 3 aufgeführt. In den meisten Fällen ist durch einen limitierten chirurgischen Eingriff eine Herdsanierung möglich. Zu bevorzugen ist jeweils die am wenigsten invasive Maßnahme, durch die das Ziel der definitiven Fokuskontrolle erreicht wird. Nach Möglichkeit sind CT gezielte perkutane Drainageeinlagen, interventionelle Endoskopie mit Stenteinlage zur Fokussanierung anzustreben. Schwierig ist die Therapie bei Entzündungsherden die durch ihre anatomische Lage einer und/oder ihrer Beziehung zu den Nachbarorganen einer chirurgischen Sanierung durch einen zumutbaren Eingriff nicht oder nur partiell zugänglich sind (z.B. Duodenalstumpfsuffizienz). Bei einer diffusen Peritonitis bedarf es üblicherweise wiederholter chirurgischer Revisionen (programmierte oder «on demand» Lavagen). Ein viel versprechender Ansatz besteht auch in der ergänzenden Anwendung von Vakuumverbänden.

Tabelle 3. Chirurgische Strategie und Sanierungsmöglichkeiten bei sekundärer (diffuser) Peritonitis ohne/mit/und/oder konsekutiver Sepsis (modifiziert nach Maier S et al)

Chirurgische Strategien in der Behandlung der sekundären Peritonitis/Sepsis

| | |
|--|---|
| Exzision/Übernähung | ▶ Duodenal-/Magenulkus |
| Drainageableitungen (auch interventionell) | ▶ hepatobiliäre Chirurgie, |
| Zieldrainagen, Kompartimentbildung | ▶ Duodenalstumpfsuffizienz |
| Resektion +/- Anastomose, Anus präter | ▶ unterer Gastrointestinaltrakt |
| Lavage | alle Krankheitsbilder, Nutzen hinsichtlich peritonealer Abwehrmechanismen jedoch?? |
| Etappenlavage (programmiert? «on demand»?) | ▶ Resektion von avitalem Gewebe ▶ Entfernung von Fibrin/Eiter ▶ mechanische Reinigung |
| Vakuumverbände | |

PR (programmierte Relaparotomie, Etappenlavage) versus ROD (Relaparotomie «on demand»)

Eine Evidenzlage hinsichtlich der Überlegenheit einer der beiden Strategien existiert derzeit nicht.

PR

Grundlage

- Zuvorkommen der Bildung eines Infektionsherdes
- Verhinderung eines systemischen Infekte
- Durchführung alle 24 (48) Stunden unabhängig von der klinischen Situation

Vorteile

- frühe Erkennung möglicher Komplikationen
- leichter Zugang aufgrund geringer Adhäsionen

Nachteile

- die letzte Laparotomie ist, wenn man sich streng an die Definition der PR hält (Relaparotomien bis zum Erreichen eines reizlosen Peritonealbefundes), unnötig, aber:

eine negative Relaparotomie ist besser als eine positive Autopsie

- mit jeder Laparotomie steigt das Risiko von Komplikationen
 - Fistelbildungen
 - Arrosionsblutungen
- aufwendige Logistik (Transport)

ROD

Ist keine «wait and see» Strategie, denn die klinische Verschlechterung bzw. fehlende Rehabilitation werden engmaschig, auch wiederholt, durch rechtzeitig mit Kontrastmittel durchgeführte CT Untersuchungen (Möglichkeit der radiologischen Intervention) überwacht.

Definition

Diejenige Entscheidung, nach initialer Laparotomie solange keine Relaparotomie durchzuführen, bis sich die klinische Situation des Patienten verschlechtert oder nicht verbessert.

Probleme

Definition einer «Verschlechterung» oder «fehlende Verbesserung», Kriterien für eine Relaparotomie sind unzureichend.

Vorteile

- Laparotomie nur bei Patienten die diese benötigen und wahrscheinlich profitieren

Relaparotomiekriterien

- Zwingende Indikationen
 - Platzbauch
 - fäkalentes Sekret über Bauchhöhle oder Drain
- «subjektive» Indikationen
 - «klinische Verschlechterung» oder «nicht Besserung» s.o.
 - intraabdomineller Druck
 - Gefühl des Chirurgen

Antibiotika

[in Anlehnung an Telsnig G (2005) Die antibiotische Behandlung der Peritonitis an der Intensivstation (IBSt), interne Leitlinie im LKH Villach]

Allgemeine Richtlinien

Entnahme entsprechender Kulturen vor Therapiebeginn.

Schnellstmöglicher Beginn einer iv Antibiose mit breitem Wirkspektrum, möglichst innerhalb der ersten Stunde nach Erkennen einer sekundären Peritonitis/Sepsis und nachdem eine entsprechende Flüssigkeitssubstitution zur opti-

malen Medikamentenverteilung bei wiederhergestellter viszeraler Perfusion durchgeführt wurde.

Eine inadäquate kalkulierte Antibiose ist mit höherer Mortalität assoziiert.

Wie? (Tabelle 4)

Tabelle 4. «Tarragona Strategie»

«Tarragona-Strategie» zur Antibiotikatherapie in der Sepsis

| | |
|-----------------------------|---|
| 1 «look at your patient» | individuelle Risikofaktoren |
| 2 «listen to your hospital» | interne Resistenzstatistiken |
| 3 «hit hard» | frühe Hochdosisbreitspektrumtherapie |
| 4« get to the point» | effektive Gewebsspiegel erreichen |
| 5 «focus, focus, focus» | Deeskalationstherapie, kurze Behandlungsdauer |

Substanzen

Bei allen Patienten, die akut aufgenommen und laparotomiert werden, und bei denen eine sekundäre Peritonitis vorliegt, kann von einer «*community acquired Peritonitis*» ausgegangen werden. In diesen Fällen kann als kalkulierte (empirische) Therapie

- **Amoxicillin + Clavulansäure (Augmentin®)** nur bei perforierter Appendizitis oder
- **Piperacillin (Pipril®)** oder
- Cefoxitin (Mefoxitin®)
- Ertapenem (Invanz®)

zur Anwendung kommen.

Auf Cephalosporine 1 bzw. Cephalosporine 2, die ebenfalls möglich wären, wird nicht eingegangen, da eine Cephalosporinlastigkeit der Therapie auf einer IBST vermieden werden sollte.

Bei Peritonitiden, die 48h nach Aufnahme durch Laparotomie verifiziert werden oder bei denen bereits außerhalb des Krankenhauses eine antibiotische Therapie durchgeführt wurde, sind die Verhältnisse verschärft, da eine *nosokomiale Peritonitis* vorliegt. Das gilt umso mehr bei «postoperativen» Peritonitiden, die eine besonders schlechte Prognose aufweisen! Die kalkulierte (empirische) Therapie muss das Keimspektrum berücksichtigen, das in Villach in den letzten Jahren (2003-2005) bei Abdominalabstrichen gefunden wurde. (Tabelle 5)

Tabelle 5. Keimspektrum bei Abdominalabstrichen im LKH Villach

| | |
|---------------|-------|
| Anaerobier | 23,7% |
| E. coli | 21,4% |
| Streptokokken | 13,4% |
| Enterobacter | 7% |
| Klebsiella | 6,4% |
| Pseudomonas | 6% |

Auf Grund des Resistenzverhaltens ist empirische Therapie bei sekundärer Peritonitis

- **Imipenem (Zienam®)+Tobramycin [(Tobrasix®) (Schwäche Streptokokken)]** bei Allergie gegen obige:
- **Ciprofloxacin (Ciproxin®)+Metronidazol (Anaerobex®)**
Möglich wären auch
- Cefepim (Maxipime®)+Metronidazol [(Anaerobex®) (Schwäche Klebsiella, Anaerobier)]
- Ciprofloxazin (Ciproxin®)+Cefuroxim [(Curocef®) (Schwäche Anaerobier)]

Enterokokken oder Candida werden nur bei nosokomialen Peritonitiden behandelt, wenn mikrobiologische Befunde vorliegen!

Im Fall von nosokomialen Peritonitiden (z.B. postoperative Peritonitiden nach Revisionseingriff) sollte bei *Enterokokken* im Abstrich nach Antibiotogramm vorgegangen werden. Die Resistenzlage an der IBSt erfordert Vancomycin®.

Die Notwendigkeit einer empirischen Therapie gegen *Candida* lässt sich vorerst aus der Literatur nicht ablesen. Wenn allerdings der intraoperative Abstrich aus dem Abdomen oder ein Abstrich aus den Drains bei nosokomialen Peritonitiden *Candida* ergeben, sollte eine Therapie durchgeführt werden.

Die aus diagnostischer Sicht entscheidende mikrobiologische Untersuchung ist die Abnahme eines Abstrichs oder die Entnahme von Gewebsflüssigkeit, Eiter, etc. bei der Erstoperation wegen sekundärer Peritonitis. Bei postoperativer Peritonitis ist es der Abstrich bei der ersten Relaparotomie.

Dauer der Therapie

Tendenz zu einer möglichst kurzen Therapie.

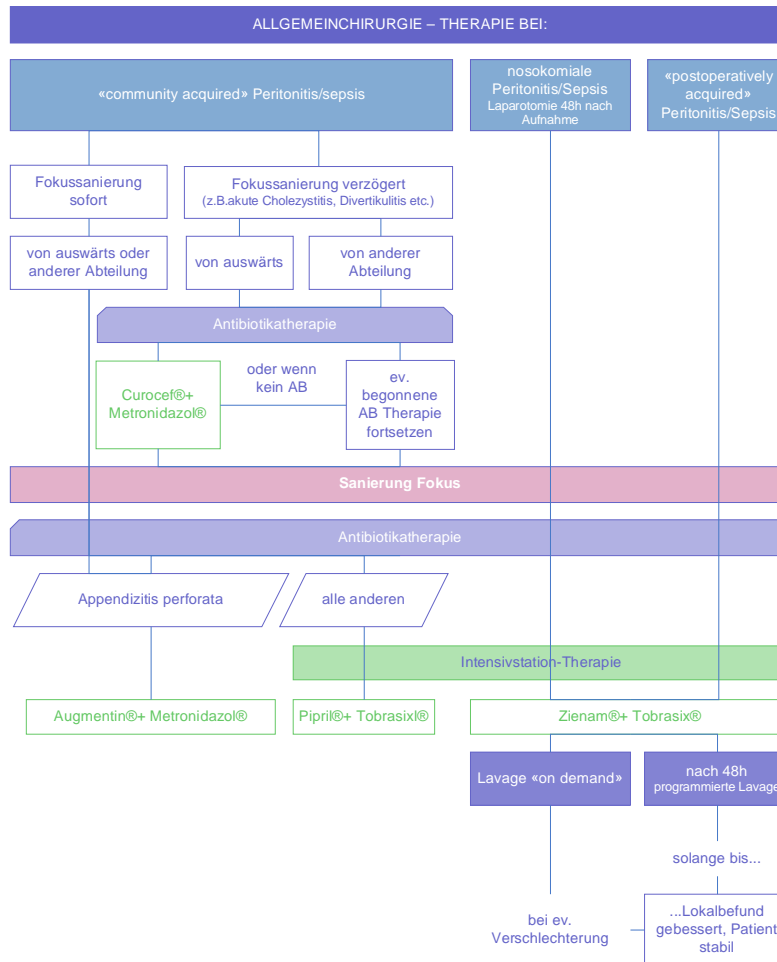


Abb.3. Management sekundärer Peritonitis (Leitlinie AC und IBSt)

Intensivmedizin

Monitoring

Intraabdomineller Druck

Der mittlere intraabdominelle Druck ist kein unabhängiger Letalitätsrisikofaktor, ist jedoch, assoziiert mit schwerer Organdysfunktion, ein unabhängiger Outcomeparameter.

Herzeitvolumen (HZV)

Schlagvolumenvarianz (SSV)

Laktatclearance

Prozentuale Reduktion der Laktatkonzentration zwischen Aufnahme und 6h nach der Aufnahme, eine frühzeitige Laktatclearance korreliert mit der Prognose des Patienten.

Prokalzitonin

Sepsisprophylaxe

Selektive Darmdekontamination (SDD)

Die supportive Therapie

Humanalbumin als Volumenersatzmittel

Humanalbumin ist nicht mit einer Erhöhung der Letalität assoziiert, allerdings ist auch kein Überlebensvorteil vorhanden.

Extrakorporale Endotoxinadsorption bei gramnegativer Sepsis.

Die Blockade von Endotoxinen ist nicht mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert. (Versuch bei hämofiltrationspflichtigen Patienten)

Selenium

Durch Seleniumgabe konnte eine signifikante Morbiditätsreduktion erreicht werden und scheint trotz fehlender Absicherung durch ausreichend große randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudien unter Kostengesichtspunkten bei guter Verträglichkeit vertretbar.

Hydrokortison

Niedrig dosiertes Hydrokortison führt zu einer raschen hämodynamischen Stabilisierung und sollte daher bei Patienten mit septischen Schock, die trotz ausreichender Volumentherapie Vasopressin erhalten um einen adäquaten Blutdruck aufrecht zu erhalten, verabreicht werden.

Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C

Definition

Protein C ist ein endogenes Proenzym, welches in Anwesenheit von Thrombin im Komplex mit Thrombomodulin zu aktiviertem Protein C (APC) umgewandelt wird

Funktion

- hemmt Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und reduziert Thrombinbildung
- wirkt fibrinolytisch
- reduziert Produktion von proinflammatorischen Zytokinen

Literatur

1. Bartels H (2001) [Postoperative complications-what is often? What is rare]? Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr 118:332-335
2. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL (1992) The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest 101: 1481-1483
3. Jähne J (2005) Neues zur abdominalen Sepsis Chirurg 26:827-828
4. Lamme B, Mahler CW, Till van JWO, Ruler van O, Gouma DJ, Boermeester MA (2005) Relaparotomie bei sekundärer Peritonitis Chirurg 76:856-867
5. Levy MM et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. Crit Care Med 31:1250-1256
6. Maier S, Träger T, Westerholt A, Heidecke CD (2005) Besonderheiten der abdominalen Sepsis Chirurg 76:829-836
7. Marx G, Schuerholz T, Reinhart K (2005) Intensivmedizinische Aspekte bei der Sepsis Chirurg 76:845-855
8. Nowotny A, Emmanuel K, Bartels H, Siewert JR, Holzmann B (2005) Parameter der frühen Sepsis Chirurg 76:837-844
9. Nystrom PO (1998) The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. J antimicrob Chemother 41 [Suppl A]:1-7