

Ponencia

PK/PD y desarrollo de nuevas formulaciones en el campo de los antimicrobianos

E. García Quetglas

Servicio de Farmacología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona

INTRODUCCIÓN

Desde principios de la década de 1950, debido a que la velocidad de eliminación de la penicilina acuosa exigía la administración de dosis repetidas, se diseñaron las penicilinas de depósito, como la penicilina procaína y la penicilina benzatina, con el fin de ofrecer una posible solución a este problema. La penicilina procaína resulta de la unión de la bencilpenicilina y el anestésico procaína formando un compuesto que presenta cristales que se disuelven de manera más lenta y son menos solubles en agua. La bencilpenicilina benzatina se obtiene de combinar dos moléculas de bencilpenicilina y una de dibenciletilenodiamina, compuesto que es casi insoluble. Dado que obtienen unas bajas concentraciones plasmáticas, ambas formulaciones quedaron relegadas a indicaciones muy concretas, en las que no se precisaban concentraciones plasmáticas elevadas de penicilina, aunque sí mantenidas, durante periodos de tiempo prolongados: sífilis, profilaxis de fiebre reumática y faringitis estreptocócica. Hoy aún se debate si es necesario acortar el intervalo de administración de la bencilpenicilina benzatina a tres semanas o incrementar la dosis hasta $2,4 \times 10^6$ UI para garantizar el efecto protector de las concentraciones plasmáticas de penicilina en la profilaxis de la fiebre reumática recurrente (1).

Actualmente los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antimicrobianos han adquirido un enorme protagonismo, como fuente de información para optimizar la eficacia clínica y microbiológica, minimizar la presión selectiva para el desarrollo de resistencias y determinar un régimen posológico adecuado. La elección juiciosa de un antimicrobiano debe basarse de forma imperativa, en esta época de incremento del desarrollo de las resistencias, en la sensibilidad en nuestro medio del microorganismo y en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Es por ello, que cada vez con mayor insistencia, se buscan nuevas formulaciones que permitan alcanzar y mantener concentraciones plasmáticas más elevadas, un menor número de administraciones diarias y una menor incidencia de efectos adversos.

DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES DE ANTIFÚNGICOS

La carrera por el desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas que permitiesen una mayor eficacia comenzó hace aproximadamente una década, con la elaboración de las formulaciones lipídicas de amfotericina B que ofrecían un mejor índice terapéutico limitando la toxicidad. Inicialmente fueron los liposomas, seguidos del complejo lipídico (estructura en cintas) y, finalmente, la dispersión coloidal (estructura discoide). Todas estas formulaciones contienen amfotericina B, aun-

que difieren en su cubierta, tamaño, aclaramiento reticuloendotelial, $C_{m\acute{a}x}$, ABC y difusión tisular. El impacto de estas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en la eficacia clínica es todavía incierto. Todas las formulaciones son menos nefrotóxicas que la amfotericina B desoxicolato (2-4) y han demostrado su eficacia en pacientes neutropénicos con fiebre de origen desconocido (3, 5-7), aspergilosis invasora (8-10), candidiasis sistémica (11), meningitis criptocócica y gran variedad de micosis difíciles de tratar, como infecciones por *Fusarium* y zigomicetos. Todas ellas son tan eficaces como la amfotericina B desoxicolato. En pacientes con micosis graves en los que fracasó el tratamiento o no toleraron la amfotericina B, las formas lipídicas fueron eficaces. Sin embargo, son necesarios más estudios con pacientes seleccionados, de alto riesgo y comparables entre sí para clarificar la utilidad y las indicaciones de cada una de las distintas formulaciones.

Actualmente se está desarrollando una formulación de nistatina liposomal que se encuentra en las últimas etapas de investigación, concretamente en ensayos clínicos de fase III. Se dispone ya de datos acerca de su disposición, parámetros farmacocinéticos en orina y efectos sobre la función renal comparativamente con amfotericina B en animales de experimentación (12). En lo que respecta a su utilización en humanos, se conoce que la dosis terapéutica se encuentra entre 0,25 y 4 mg/kg y que su eficacia terapéutica en candidiasis es del 80%. Sin embargo, la información acerca de su posible nefrotoxicidad no ha trascendido (13).

PEGILACIÓN

El tratamiento de la hepatitis C con interferón alfa en cualquiera de sus dos versiones, 2a o 2b, no cumplió las expectativas iniciales probablemente porque la pauta elegida para la administración de estos dos fármacos, una dosis parenteral subcutánea o intramuscular cada 48 horas, conseguía concentraciones elevadas pero que se mantenían poco tiempo. Esta circunstancia suponía mantener concentraciones subinhibitorias durante gran parte del intervalo posológico, lo que implicaba la posibilidad de que el virus se replicase, con el consiguiente riesgo de ineficacia. La pauta descrita obviaba que el interferón alfa, en cualquiera de sus dos versiones originales, se absorbe de forma muy rápida, se distribuye ampliamente y se elimina con gran velocidad, características poco adecuadas para la administración de una pauta parenteral ambulatoria.

La unión de un polietilenglicol (PEG) a otra molécula recibe el nombre de "pegilación", y al derivado formado se le denomina "pegilado". La pegilación es un instrumento farmacológico poco conocido dentro de la terapéutica. Un polietilenglicol, tal y como indica su nombre, está formado por varias unidades de óxido de etileno (etilenglicol), es decir, su fórmula química se corresponde con $H(OCH_2CH_2)_nOH$. La pegilación de los interferones alfa ha generado diversos derivados con diferencias importantes en el tamaño y en las propiedades farmacológicas. Tras diversas iniciativas investigadoras se obtuvo un derivado pegilado de interferón alfa 2a de 40 kDa formado con dos polietilenglicoles en estructura ramificada, con 20 kDa cada uno de ellos. Por otra parte, el interferón alfa 2b fue pegilado con un polietilenglicol lineal de 12 kDa. Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos de un derivado pegilado con referencia al fármaco no pegilado dependen del tamaño y del peso molecular del polietilenglicol utilizado. Aparentemente el más importante es la reducción del aclaramiento, situación que se produce por la combinación de diversos mecanismos: reducción del filtrado glomerular, mayor resistencia a la proteólisis e incluso a la fagocitosis. Además, en ocasiones la pegilación reduce la distribución y la velocidad de absorción del pegilado. Estos hechos suponen, en su conjunto, un aumento notable de la biodisponibilidad. También se ha descrito que la pegilación puede modificar la vía de excreción de un fármaco, de forma que, dependiendo del tamaño del pegilado, se reduce la eliminación renal y aumenta la metabólica (14, 15).

Ambos pegilados han demostrado ser eficaces asociados a ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C (16-19). Sin embargo, a tenor de los resultados obtenidos en un estudio de farmacocinética y farmacodinamia, el intervalo de administración del derivado alfa 2b se ha visto cuestionado. En este estudio se administró una dosis de PEG-IFN α -2b de 1 μ g/kg, cada siete días o dos veces por semana, a dos grupos formados cada uno de ellos por 10 pacientes diagnosticados de hepatitis C. Los resultados fueron concluyentes, asociándose la administración de la dosis cada siete días con un descenso inicial importante de la carga viral en los dos primeros días de la administración, con valores próximos a cero; sin embargo, la carga viral del día 3 y de los días sucesivos (4 y 7 posdosis) experimentaba un incremento paulatino que la situaba en valores mucho más próximos a los iniciales. Esta circunstancia se asociaba con la caída paulatina de la concentración plasmática del fármaco, indicando una clara relación entre la concentración y el efecto sobre la carga viral. En el grupo de pacientes que recibieron la misma dosis en intervalos más cortos (dosis los días 0 y 3 de cada semana) los hallazgos fueron radicalmente diferentes, ya que dependiendo precisamente del mantenimiento de concentraciones elevadas conseguido

por este intervalo posológico, la carga viral, que se redujo inicialmente de igual modo que en el grupo anterior, permaneció en cifras próximas a cero durante todo el intervalo posológico (20).

CICLODEXTRINAS

Los excipientes denominados ciclodextrinas son almidones modificados enzimáticamente, constituidos por unidades de glucopiranosas. Las configuraciones moleculares tridimensionales más estables de estos oligosacáridos cíclicos no reductores toman la forma de un toroide con una apertura superior (grande) e inferior (pequeña) que representa grupos hidroxilo primarios y secundarios respecto al entorno del solvente, es decir, en la parte exterior de la molécula. El interior del toroide es hidrofóbico como resultado de un ambiente rico en electrones, lo que se explica, en gran parte, por los átomos de oxígeno glicosídicos. La disociación del fármaco es un proceso rápido, a menudo causado por el vertiginoso incremento en el número de moléculas de agua en el exterior de la cavidad. Aunque puede haber una barrera de energía inicial a la disociación, el gradiente de concentración creado se torna arrollador y el fármaco es desplazado, quedando las moléculas del principio activo libres en el tracto gastrointestinal, lo que se traduce en una fácil absorción.

Dadas las características de estas interesantes moléculas, su uso con fármacos es deseable por las siguientes razones: mejoran la solubilidad de los fármacos poco hidrosolubles, los protege en su microambiente, forman y mantienen distribuciones homogéneamente estables, proporcionan formas físicas más convenientes (suspensión a solución, aceite a sólido) y modifican sus propiedades físicas.

El itraconazol en suspensión con ciclodextrina alcanza concentraciones superiores a las obtenidas tras su administración en cápsulas, y debe administrarse en ayunas, al contrario que éstas. Diversos estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica en pacientes inmunodeprimidos, incluso en formas refractarias al fluconazol y en la profilaxis antifúngica en el trasplante de médula ósea. Sin embargo, no se ha conseguido establecer una clara asociación entre las concentraciones plasmáticas de itraconazol y la evolución clínica de los pacientes. Sí existen algunos datos que permiten sugerir que concentraciones indetectables de itraconazol se relacionan a menudo con fracasos terapéuticos (21).

Con el fin de adecuar las formulaciones parenterales de itraconazol y voriconazol para su administración intravenosa se han utilizado estos mismo compuestos: hidroxipropil- β -ciclodextrina para itraconazol y sulfobutiléter-ciclodextrina para voriconazol. Ambos antifúngicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de candidiasis graves y aspergilosis invasoras. Sin embargo, las α - y β -ciclodextrinas administradas por vía parenteral se asocian con una serie de alteraciones en las organelas vacuolares de las células del túbulo contorneado proximal en animales de experimentación (22). En el ser humano se observan incrementos significativos de la semivida de eliminación de estos polímeros cuando el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 30 ml/min, por lo que en esta situación se encuentran contraindicados (23).

En la actualidad se están realizando estudios con formulaciones de albendazol que utilizan hidroxipropil- β -ciclodextrina como excipiente y que obtienen una biodisponibilidad relativa 9,66 veces mayor que la de los comprimidos actualmente disponibles (24).

En modelos murinos se están realizando estudios con complejos de antimonio de meglumina- β -ciclodextrina administrados por vía oral para el tratamiento de la leishmaniasis. La eficacia del complejo administrado por vía oral resulta igual que la del antimonio administrado por vía intraperitoneal a dosis dos veces superiores (25).

BETALACTÁMICOS MEJORADOS DESDE EL PUNTO DE VISTA FARMACOCINÉTICO

La erradicación del patógeno con los betalactámicos comienza cuando la concentración en el lugar de la infección excede aproximadamente cuatro veces la CMI del microorganismo. El tiempo que las concentraciones del antibiótico en sangre exceden la CMI de la bacteria puede considerarse como el determinante fundamental para la erradicación bacteriana y la curación clínica. Es por ello que los betalactámicos deben administrarse de forma frecuente durante el día con el fin de mantener la concentración sérica por encima de la CMI durante periodos de tiempo prolongados. En el caso de las cefalosporinas se estima que este periodo debe ser al menos un 40% a 50% del intervalo de administración; para las penicilinas este periodo puede ser algo menor. Estudios en animales confirman que la mortalidad por infecciones neumocócicas alcanza el 100% cuando este periodo de tiempo no sobrepasa un 20% del intervalo y, sin embargo, desciende notablemente, hasta

menos del 10%, cuando se alcanza el 40% a 50% del intervalo. Los estudios clínicos ofrecen resultados similares, logrando la erradicación bacteriana en más de un 80% de los casos cuando las concentraciones séricas sobrepasan la CMI durante el 40% a 50% del intervalo, y en el 100% cuando el periodo de tiempo se encuentra por encima del 60% a 70% y se aproxima al 100%.

La asociación amoxicilina-ácido clavulánico en liberación sostenida proporciona una liberación inmediata de amoxicilina y ácido clavulánico, y sostenida de amoxicilina. Con una dosis única de 2000/125 mg la concentración alcanzada permanece por encima de 4 mg/l durante un 49,4% de un intervalo de administración de 12 horas, valor inalcanzable con la formulación de liberación inmediata (26).

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, amoxicilina-ácido clavulánico 2000/125 mg cada 12 horas fue tan eficaz clínicamente como la dosis de 875/125 mg cada 12 horas en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, sin que se objetivase un incremento de la incidencia de acontecimientos adversos (27).

El cefaclor en liberación sostenida difiere farmacocinéticamente de la formulación en suspensión y ambas no son intercambiables entre sí. Al igual que la claritromicina, alcanza una $C_{máx}$ en el estado de equilibrio inferior y más tardía que con la formulación de liberación inmediata, y además el ABC es menor. Proporciona un mejor cumplimiento del tratamiento al poder administrarse en una única dosis diaria (o dos a lo sumo). Por tanto, está indicado únicamente en el tratamiento de pacientes con infecciones leves a moderadas ocasionadas por microorganismos sensibles a este antibiótico, incluyendo *Streptococcus pneumoniae* (28).

MACRÓLIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA: CLARITROMICINA

La nueva formulación de claritromicina de liberación sostenida proporciona una $C_{máx}$ en el estado de equilibrio menor y más tardía, a pesar de la similitud de dosis y ABC con la forma de liberación inmediata (29). En comparación con las concentraciones plasmáticas, alcanza concentraciones muy superiores en el fluido de recubrimiento epitelial y en los macrófagos alveolares, de igual manera a como lo hace la forma de liberación inmediata, aunque éstas no llegan a ser tan elevadas. Por tanto, no parece aportar un incremento de la actividad frente a los neumococos resistentes (30, 31).

Recientemente se han publicado los primeros resultados de ensayos clínicos realizados con la administración de azitromicina en microesferas en dosis única de 2 g. Tanto en el desarrollado frente a levofloxacino (500 mg cada 24 horas) durante 10 días en sinusitis aguda como en el llevado a cabo frente a claritromicina de liberación sostenida durante 7 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, la eficacia de azitromicina fue similar a la de los antibióticos comparadores (32, 33).

En conclusión, no todas las nuevas formulaciones desarrolladas presentan en realidad la posición ventajosa que se les atribuye, como es el caso de las formas de liberación sostenida de antimicrobianos bien conocidos. Sin embargo, aquellas que suponen una modificación en las características fisicoquímicas de la molécula original, caso de los pegilados, formulaciones lipídicas y micropartículas, irrumpen en la farmacoepia como alternativas mejoradas y válidas para el tratamiento habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Currie, B.J., Burt, T., Kaplan, E.L. *Penicillin concentrations after increased doses of benzathine penicillin G for prevention of secondary rheumatic fever*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 1203-1204.
2. Cagnoni, P.J. *Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients*. J Antimicrob Chemother 2002; 49 (Suppl. 1): 81-86.
3. Subira, M., Martino, R., Gómez, L., Martí, J.M., Estany, C., Sierra, J. *Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies – A randomized, controlled trial*. Eur J Haematol 2004; 72: 342-347.
4. White, M.H., Bowden, R.A., Sandler, E.S. y cols. *Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia*. Clin Infect Dis 1998; 27: 296-302.
5. Prentice, H.G., Hann, I.M., Herbrecht, R. y cols. *A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients*. Br J Haematol 1997; 98: 711-718.

6. Wingard, J.R., White, M.H., Anaissie, E., Raffalli, J., Goodman, J., Arrieta, A.L., Amph/ABLC Collaborative Study Group. *A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia.* Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis 2000; 31: 1155-1163.
7. Walsh, T.J., Finberg, R.W., Arndt, C. y cols. *Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia.* National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 764-771.
8. Leenders, A.C., Daenen, S., Jansen, R.L. y cols. *Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections.* Br J Haematol 1998; 103: 205-212.
9. Ellis, M., Spence, D., de Pauw, B. y cols. *An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis 1998; 27: 1406-1412.
10. Bowden, R., Chandrasekar, P., White, M.H. y cols. *A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients.* Clin Infect Dis 2002; 35: 359-366.
11. Anaissie, E., White, M., Uzun, C. y cols. *Amphotericin B lipid complex versus amphotericin B for treatment of hematogenous and invasive candidiasis.* 35th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA 1996; Abstr. LM21.
12. Groll, A.H., Mickiene, D., Petraitis, V. y cols. *Comparative drug disposition, urinary pharmacokinetics, and renal effects of multilamellar liposomal nystatin and amphotericin B deoxycholate in rabbits.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3917-3925.
13. Williams, A.H., Moore, J.E. *Multicenter study to evaluate the safety and efficacy of various doses of liposome-encapsulated nystatin in nonneutropenic patients with candidemia.* 39th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA 1999; Abstr. 1420.
14. Glue, P., Fang, J.W.S., Rouzier-Panis, R. y cols. *Pegylated interferon- α 2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics safety, and preliminary efficacy data.* Clin Pharmacol Therap 2000; 68: 556-567.
15. Algranati, N.E., Sy, S., Modi, M. *A branched methoxy 40 kDa polyethylene glycol (PEG) moiety optimizes the pharmacokinetics (PK) of peginterferon α -2A (PEG-IFN) and may explain its enhanced efficacy in chronic hepatitis C (CHC).* Hepatology 1999; 30 (4 Pt. 2): 190A.
16. Reddy, K.R., Wright, T.L., Pockros, P.J. y cols. *Efficacy and safety of pegylated (40-kD) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C.* Hepatology 2001; 33: 433-438.
17. Glue, P., Rouzier-Panis, R., Raffanel, C. y cols. *A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C.* The Hepatitis C Intervention Therapy Group. Hepatology 2000; 32: 647.
18. Hadziyannis, S.J., Papatheodoridis, G.V. *Peginterferon-alpha 2a (40 kDa) for chronic hepatitis C.* Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 541-551.
19. Comberg, M., Huppe, D., Wiegand, J., Felten, G., Wedemeyer, H., Manns, M.P. *Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3.* Z Gastroenterol 2003; 41: 517-522.
20. Formann, E., Jessner, W., Hartmann, M., Ferenci, P. *Twice weekly administration of PegintronTM improves viral kinetics in patients with chronic hepatitis C genotype I.* Hepatology 2002; 36 (4 Pt. 2).
21. Barone, J.A., Moskovitz, B.L., Guarnieri, J. y cols. *Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1862-1865.
22. Frank, D.W., Gray, J.E., Weaver, R.N. *Cyclodextrin nephrosis in the rat.* Am J Pathol 1976; 83: 367-382.
23. Tomaszewski, K., Purkins, L. *The pharmacokinetics and safety of sulphobutylether- β -cyclodextrin.* 41th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL 2001; Abstr. A23.
24. Rieger, I.M., Schipper, H.G., Koopmans, R.P. y cols. *Relative bioavailability of three newly developed albendazole formulations: A randomized crossover study with healthy volunteers.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1051-1054.
25. Demicheli, C., Ochoa, R., da Silva, J.B. y cols. *Oral delivery of meglumine antimoniate-beta-cyclodextrin complex for treatment of leishmaniasis.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 100-103.
26. Kaye, C.M., Allen, A., Perry, S. y cols. *The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate.* Clin Ther 2001; 23: 578-584.
27. File, T.M., Jr., Lode, H., Kurz, H., Kozak, R., Xie, H., Berkowitz, E., 600 Study Group. *Double-blind, randomized study of the efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate (2,000/125 milligrams) versus those of amoxicillin-clavulanate (875/125 milligrams), both given twice daily for 7 days, in treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3323-3331.
28. Craig, W.A. *Overview of newer antimicrobial formulations for overcoming pneumococcal resistance.* Am J Med 2004; 117 (Suppl. 3A): 16S-22S.
29. Guay, D.R., Gustavson, L.E., Devcich, K.J., Zhang, J., Cao, G., Olson, C.A. *Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin.* Clin Ther 2001; 23: 566-577.
30. Gotfried, M.H., Danziger, L.H., Rodvold, K.A. *Steady-state plasma and bronchopulmonary characteristics of clarithromycin extended-release tablets in normal healthy adult subjects.* J Antimicrob Chemother 2003; 52: 450-456.
31. Patel, K.B., Xuan, D., Tessier, P.R., Russomanno, J.H., Quintiliani, R., Nightingale, C.H. *Comparison of bronchopulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and azithromycin.* Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2375-2379.
32. Murray, J.J., Emparanza, P., Lesinskas, E., Tawadrous, M., Breen, J.D. *Single-dose azithromycin microspheres versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults undergoing diagnostic maxillary sinus aspiration.* 44th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC 2004; Abstr. L-658.
33. Drehobl, M.A., De Salvo, M.C., Lewis, D.E., Breen, J.D. *Single-dose azithromycin microspheres versus clarithromycin XL for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults.* 44th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC 2004; Abstr. L-660.