

Ostéomyélite

U. Flückiger^a, W. Zimmerli^b

Arrière-plan

L'ostéomyélite est une infection de l'os où, pour des raisons de thérapeutique, il convient de distinguer entre ostéomyélite avec ou sans corps étranger (p.ex. matériel d'ostéosynthèse). Cet aperçu ne considère que les ostéomyélites **sans corps étranger**. Cet article n'examine pas non plus le problème de l'ostéomyélite chronique du pied diabétique.

Classification: Pour la démarche diagnostique et thérapeutique en pratique clinique courante, il est important de distinguer entre **ostéomyélite aiguë et chronique**. On réservera la définition d'ostéomyélite aiguë à une infection de l'os qui dure ≤ 4 semaines. Pour l'ostéomyélite chronique, on distingue deux tableaux différents: (a) une infection symptomatique d'une durée de plus de 5–7 semaines, dont l'évolution ultérieure est occasionnellement marquée par des fistules et des signes inflammatoires locaux pouvant persister durant des années et (b) l'ostéomyélite qui se manifeste à nouveau après un long intervalle sans symptôme. Un tel intervalle libre de symptôme peut durer des années, voire des décennies jusqu'à la récurrence. Il se forme des nécroses osseuses (séquestres) où des bactéries peuvent persister durant des années. Le mécanisme en est une pression intra-osseuse élevée du fait d'amas de bactéries et leucocytes conduisant à une ischémie osseuse localisée. Les facteurs favorisant une infection de l'os sont une inoculation massive de bactéries (p. ex. lors de fractures ouvertes du troisième degré), une insuffisance vasculaire ou des implants.

Selon la classification de Waldvogel et al. [1], on distingue l'**ostéomyélite hématogène** et l'**ostéomyélite par continuité**, entretenue par un foyer. On subdivise cette dernière en ostéomyélite **avec ou sans insuffisance vasculaire**. La taxinomie de Cierny-Mader propose une autre classification basée sur la localisation anatomique de l'infection, l'état des défenses immunitaires du patient et le degré d'invalidité [2]. Pour l'appréciation clinique, à côté du facteur de la durée et des distinctions d'ordre pathogénique, il faut aussi tenir compte du rôle de l'âge et des maladies de base sous-jacentes. Chez l'enfant, une ostéomyélite hématogène se voit essentiellement au niveau de la métaphyse des os longs, tandis que chez l'adulte, l'atteinte se manifeste plutôt au niveau des corps vertébraux. Une ostéomyélite entretenue de ma-

nière continue est due à un traumatisme, une opération, un foyer infectieux ou un corps étranger infecté. Finalement, dans le «pied diabétique» des diabétiques atteints d'insuffisance vasculaire, on trouve une ostéomyélite entretenue de manière continue.

Pathogenèse bactérienne. Les bactéries atteignent l'os soit de manière hématogène par le courant sanguin, soit par inoculation directe, p. ex. lors d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale. Pour provoquer une infection, les bactéries doivent d'abord être capables d'adhérer aux structures osseuses. Dans les $\frac{2}{3}$ des cas d'ostéomyélite, on isole *Staphylococcus aureus*. Ce germe possède plusieurs adhésines bien étudiées comme p. ex. les protéines fibronectine-liantes, qui permettent l'adhésion à l'os et par conséquent sa colonisation et infection. Après *Staphylococcus aureus*, les principaux germes responsables de l'ostéomyélite sont les entérobactéries, *Pseudomonas spp*, des streptocoques et des anaérobies.

Aspects cliniques et diagnostiques

Ostéomyélite hématogène chez l'enfant

Chez l'enfant, l'ostéomyélite hématogène touche surtout les os longs. Etant donné qu'avant l'âge de un an l'épiphyse est aussi irriguée, l'infection peut à travers elle gagner l'articulation adjacente et entraîner ainsi une arthrite septique d'accompagnement. Les symptômes et signes cliniques sont très dépendants de l'âge. L'ostéomyélite néo-natale est typiquement pauci-symptomatique. Fréquemment, les seuls signes en sont une tuméfaction locale, une mise au repos spontanée du membre concerné et, dans le 60% des cas, un épanchement inflammatoire de l'articulation adjacente. Chez l'enfant de plus de un an, les principaux symptômes sont la douleur dans le 91% des cas, une mobilité entravée du membre concerné dans le 84% des cas et la fièvre dans le 75% des cas [3]. Les localisations les plus fréquentes sont le fémur proximal ou distal, le tibia distal, suivi de l'humérus distal et du tibia proximal [3, 4]. Chez l'enfant afebrile, les seuls symptômes ne consistent souvent qu'en douleurs et mobilité légèrement entravée, et l'infection est souvent localisée à des endroits moins classiques, comme p.ex. dans les os du bassin, la clavicule ou les disques intervertébraux.

Paramètres de laboratoire. La vitesse de sédimentation est accélérée et la protéine C-réactive est élevée. L'hyper-leucocytose avec déviation gauche est la règle. Les hémocultures sont positives dans environ la moitié des cas. Le résultat des prélèvements bactériologiques par aspiration ou biopsie chirurgicale à ciel ouvert

^a Division d'infectiologie, Département de médecine interne, Clinique universitaire, Hôpital cantonal, Bâle

^b Clinique médicale universitaire, Hôpital cantonal, Liestal

Correspondance:
PD Dr Ursula Flückiger
Abt. für Infektiologie
Kantonsspital Basel
CH-4031 Basel

E-mail: uflueckiger@uhbs.ch

dépend largement de la quantité de matériel biopsié et de l'expérience de l'opérateur. En effet, cette procédure ne permet la mise en évidence du germe par culture que dans environ 50% des cas. *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment isolé, suivi de *Haemophilus spp.*, de streptocoques du groupe B, d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa*. Suite à la généralisation de la vaccination contre *Haemophilus influenza b*, ce germe se rencontre de moins en moins de nos jours.

Diagnostic différentiel. Chez l'enfant, le diagnostic différentiel le plus important est la tumeur osseuse primaire qui, en cas de doute, doit être exclue par une biopsie osseuse.

Ostéomyélite hématogène chez l'adulte

Cas N° 1: Une patiente de 70 ans est hospitalisée en raison de douleurs dans le dos progressant depuis 6 semaines. A l'entrée, la patiente est fébrile (T: 38,5 °C), présente une légère leucocytose avec déviation gauche et une protéine C-réactive à 115 mg/l. La radiographie montre un listhésis L4/L5 avec des plateaux adjacents irréguliers. A 24 heures, l'hémoculture s'avère positive pour *Streptococcus gordonii*. Le diagnostic de spondylodiscite est établi sur la base de l'IRM (Fig. 1). L'échocardiographie met en évidence une végétation sur le feuillet mitral antérieur, compatible avec une endocardite. Un retour sur l'anamnèse fait état d'une extraction dentaire 8 semaines auparavant.

Appréciation: endocardite de la valve mitrale et spondylodiscite à *Streptococcus gordonii* après extraction dentaire.

Traitement: pénicilline (durant 6 semaines) et aminoglycoside (2 semaines).

Evolution: bonne.

A l'âge adulte, l'ostéomyélite hématogène se manifeste principalement par une spondylodiscite. A l'occasion d'une bactériémie, les bactéries se fixent au niveau du plateau supérieur

ou inférieur d'une vertèbre en suivant la distribution de la circulation artérielle. Il s'ensuit un nouveau foyer infectieux qui s'étend à travers le disque non vascularisé jusqu'au corps vertébral adjacent. Ainsi, la spondylodiscite hématogène atteint classiquement un disque et les deux corps vertébraux adjacents. Peu d'études seulement se sont intéressées à l'épidémiologie [5, 6] et selon celles-ci, l'incidence de la spondylodiscite aiguë hématogène non tuberculeuse est de 4 à 5 cas par million d'habitants par année. La localisation la plus fréquente (env. 60%) en est la colonne lombaire, suivie par la colonne thoracique (env. 30%). La colonne cervicale n'est que rarement touchée. La maladie touche surtout des personnes âgées de plus de 60 ans. Les femmes et les hommes sont également concernés. Les diabétiques insulino-dépendants ont un risque de spondylodiscite accru. Un traitement aux corticostéroïdes et la consommation de drogue par voie intraveineuse constituent d'autres facteurs de risque. Dans plus de 50% des cas, la porte d'entrée du germe responsable d'une spondylodiscite reste indéterminée. Dans environ 20% des cas, on trouve une infection urinaire comme foyer primaire probable d'une spondylodiscite lombaire, étant donné le passage possible des germes par le plexus veineux postérieur. Cliniquement, il faut rechercher une endocardite, une infection pulmonaire ou une cholécystite. Il faut également toujours s'enquérir d'antécédents de furoncles, autres infections cutanées ou traitements dentaires. Si le patient a été hospitalisé dans les semaines ou mois précédents, il faut rechercher une éventuelle sepsis sur cathéter ou une infection urinaire intercurrente.

Symptômes. La plupart des patients se plaignent de douleurs vertébrales localisées. Environ 15% des patients décrivent des douleurs irradiant dans le thorax, l'abdomen ou les extré-

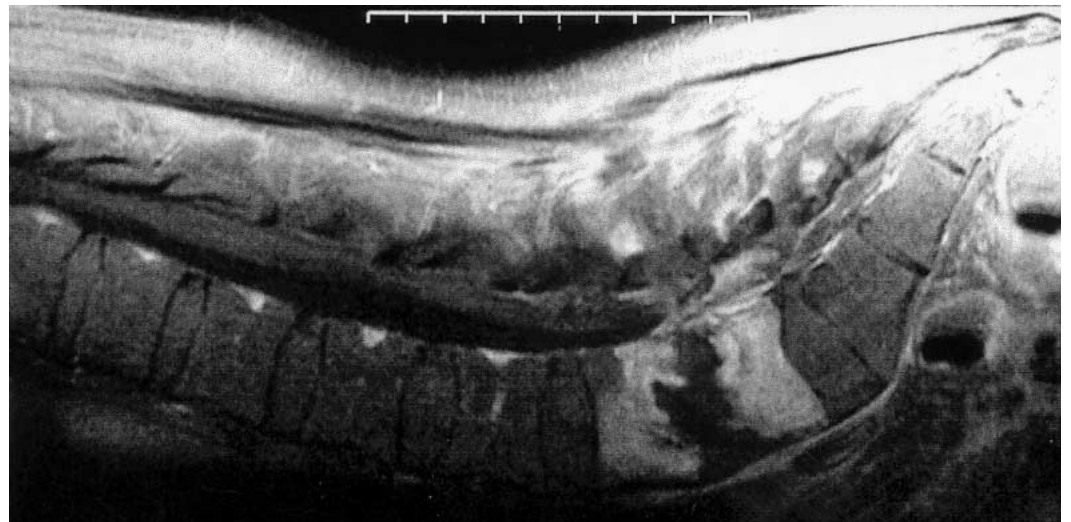


Figure 1.
IRM après administration de produit de contraste au Gadolinium en pondération T1. Spondylodiscite L4/L5.

mités, correspondant à une irritation neuro-radiculaire. Lors de la percussion soigneuse de la colonne vertébrale, le patient décrit une douleur reproductible au niveau du corps vertébral concerné. On trouve fréquemment une contracture musculaire et une mobilité entravée. Dans plus de 50% des cas, l'infection progresse insidieusement et se manifeste par des douleurs augmentant progressivement sur une durée de 2 à 3 mois. La présence de douleurs également au repos est typique. Des températures subfébriles et une numération leucocytaire normale ne sont pas rares. Une fièvre élevée d'apparition brutale, une leucocytose avec déviation gauche et une protéine C-réactive très élevée indiquent une ostéomyélite avec bactériémie.

Diagnostic différentiel. En cas de fièvre accompagnant des douleurs vertébrales, il faut toujours rechercher activement des déficits neurologiques signalant un abcès épidual. Les réflexions diagnostiques concernant le germe en cause s'appuient essentiellement sur l'anamnèse et les signes cliniques [7, 8]. En effet, chez presque 60% des patients atteints de spondylodiscite pyogène, l'anamnèse fait découvrir un foyer infectieux antérieur, comme p. ex. une infection de la peau ou des tissus mous, ou bien une infection urinaire. *Staphylococcus*

aureus est le germe le plus souvent isolé. La spondylodiscite à *St. aureus* cause dans environ 75% des cas une fièvre élevée et des frissons. La leucocytose et une CRP élevée sont la règle. Il faut savoir que ce germe cause aussi fréquemment des abcès épuraux avec déficits neurologiques. La colonne lombaire est le plus fréquemment atteinte, tandis que la spondylodiscite tuberculeuse se localise préférentiellement au niveau de la colonne thoracique et s'accompagne d'une fièvre moins élevée et sans frissons. Lors de spondylodiscite tuberculeuse, les leucocytes ne sont en général pas augmentés et la CRP ne l'est que légèrement. S'il s'agit d'une tuberculose, on trouve une autre localisation chez 33% des patients. Une spondylodiscite à *Brucella* peut également, à part les douleurs vertébrales, évoluer de manière presque asymptomatique. Cependant, l'anamnèse permettra de découvrir chez ces patients un séjour antérieur dans une zone d'endémie (p. ex. Europe méridionale), un état hautement fébrile quelques mois avant l'apparition des douleurs vertébrales et un contact direct avec des animaux infectés (surtout chèvres ou vaches) ou la consommation d'aliments contenant des *Brucelles* (p. ex. fromage). La spondylodiscite à *Brucella* atteint aussi le plus fréquemment la colonne lombaire. La spondylodiscite à *Tropheryma whippelii*, le germe de la Maladie de Whipple, est rare [9]. Etant donné que ce germe est difficile à cultiver, il ne peut actuellement être mis en évidence que par la PCR (Polymerase-Chain-Reaction).

C'est surtout chez les patients souffrant de douleurs vertébrales mais afebriles que l'on néglige le diagnostic de spondylodiscite infectieuse au profit de celui de spondylarthrite rhumatoïdale ou de discopathie dégénérative. Chez les patients pauci-symptomatiques, le diagnostic différentiel se pose surtout avec les tumeurs osseuses primaires, les métastases, les lymphomes, un hémangiome ou une Maladie de Paget. Le diagnostic étiologique et l'institution d'un traitement adéquat nécessitent une biopsie osseuse et/ou une ponction avec analyse histologique et bactériologique du matériel récolté.

Ostéomyélite chronique

Cas N° 2: Accident de voiture en 1984 avec fracture du fémur et de la jambe gauche traitée par ostéosynthèse. 1986: ablation du matériel d'ostéosynthèse; depuis lors, fistule avec sécrétion purulente. 1997: Radiographie et CT du tibia gauche, montrant des images d'ostéomyélite chronique (Fig. 2).

En février 1997, on procède à un débridement chirurgical: curetage de la fistule, excision du séquestre, lavage-drainage et ostéoplastie de recouvrement consécutive. L'analyse bactériologique permet d'isoler *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* et des anaérobies. L'antibiothé-



Figure 2. CT jambe gauche. Au niveau du tibia, vaste cavité infectieuse contenant un séquestre avec image aérique. Trajet fistuleux qu'on peut suivre vers l'extérieur.

rapie consiste en Imipenem (4 × 500 mg i.v.) pendant 2 semaines, puis ciprofloxacine (2 × 750 mg p.o.) plus clindamycine (3 × 600 mg p.o.) pour les 2,5 mois suivants.

Evolution: absence de récurrence à 2,5 ans.

Une ostéomyélite d'origine locale survient après fracture ouverte ou chirurgie osseuse avec matériel d'ostéosynthèse. Les signes cliniques locaux classiques d'infection sont présents, à savoir chaleur augmentée, tuméfaction, rougeur et douleur. Tout comme l'ostéomyélite hémotogène, l'ostéomyélite d'origine locale peut s'accompagner de fistules avec sécrétion purulente. Un séquestre dû à une ischémie localisée de l'os favorise la persistance des bactéries durant des années. L'anamnèse révèle parfois l'existence depuis des années d'une fistule qui par intermittence se referme ou se rouvre spontanément. On a décrit la réactivation après plusieurs décennies de l'ostéomyélite asymptomatique [10]. L'ostéomyélite du pubis est une complication rare après opérations supra-pubiennes ou urologiques. Les symptômes en sont des douleurs locales, abdominales, ainsi que des irradiations douloureuses dans les extrémités inférieures.

Diagnostic différentiel. En cas de chaleur augmentée, rougeur et tuméfaction d'une extrémité, il faut toujours s'enquérir d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme antérieur et penser à la possibilité d'une ostéomyélite. Le diagnostic différentiel se pose avec une cellulite, un érysipèle, une fasciite/myosite ou une insuffisance veineuse chronique en particulier s'il s'agit du membre inférieur. Il faut démarquer l'ostéite pubienne de maladies inflammatoires telles qu'elles peuvent exister chez les athlètes.

Diagnostic (Tab. 1)

Investigations radiologiques. Les altérations visibles sur les clichés conventionnels sont très discrètes au début et sont visibles après 2 à 3 semaines d'évolution au plus tôt. On peut constater une image d'œdème des tissus mous et, au niveau des os longs, une zone de raréfaction osseuse irrégulièrement délimitée et une réaction périostée. Les images de spondylodiscite consistent en un rétrécissement de l'espace intervertébral et une destruction débutante du corps vertébral adjacent. La tomographie computerisée (CT) et la résonance magnétique (IRM) jouent un rôle de plus en plus important dans le diagnostic de l'ostéomyélite. Le CT-scan est utile pour l'identification de la nécrose osseuse et est indispensable pour la planification d'un débridement chirurgical. L'IRM permet de mieux distinguer l'infection osseuse du tissu environnant. Il est important de garder en mémoire qu'un abcès épidual peut rester muet au CT ou à l'IRM dans les premiers jours et jusqu'à deux semaines d'évolution [11]. C'est pourquoi en présence de signes neurologiques, il faut rechercher l'abcès par d'autres examens complémentaires ou répéter les procédés d'imagerie. Les examens de médecine nucléaire tels que la scintigraphie squelettique (Tc-99m) sont souvent mis en œuvre pour la recherche d'une ostéomyélite. Cette méthode est cependant peu spécifique et s'avère positive lors de toute activité osseuse augmentée, de nature infectieuse ou non. La spécificité peut être augmentée par l'utilisation additionnelle d'anticorps anti-granulocytes marqués.

Biopsie. Le diagnostic ne peut être assuré que par la mise en évidence de micro-organismes. Il faut prélever du matériel en suffisance pour ensemencher aussi bien des milieux de culture spéciaux anaérobies qu'aérobies. Si le matériel prélevé par aspiration ne permet pas de poser un diagnostic microbiologique, il faut procéder à une biopsie chirurgicale à ciel ouvert avant l'institution d'une antibiothérapie empirique. La recherche microbiologique doit inclure la bactériologie courante, les mycobactéries et les mycoses. Dans les cas peu clairs et pour la mise en évidence de germes difficilement cultivables (p. ex. *M. whipplei*), il est pertinent de mettre en œuvre les nouvelles méthodes de biologie moléculaire comme la PCR eubactérienne. Une partie du matériel biopsié doit toujours être réservée pour l'analyse histologique.

Frottis. En cas d'ostéomyélite chronique, plusieurs études ont montré une discordance entre les résultats microbiologiques de frottis superficiels (de trajets fistuleux, ulcères diabétiques et plaies ouvertes) et ceux d'une biopsie osseuse à ciel ouvert, sauf lorsque *Staphylococcus aureus* est le germe responsable [12, 13]. Fréquemment, les cultures provenant de frottis su-

Tableau 1. Conduite diagnostique en cas de suspicion d'ostéomyélite.

Radiographies conventionnelles, CT, IRM

Biopsie: cultures aérobies et anaérobies pour les bactéries, cultures spéciales pour mycobactéries et mycoses; éventuellement PCR (Polymerase-Chain-Reaction)

Histologie

Tableau 2. Antibiothérapie de l'ostéomyélite aiguë.

Germe	1 ^{er} choix	2 ^{ème} choix
<i>S. aureus</i>	flucloxacilline (4 × 2 g. i.v.)	céfazoline (3 × 2 g i.v.)
<i>Streptococcus viridans</i>	pénicilline 4 × 5 millions UI i.v.	ceftriaxone (1 × 2 g i.v.)
Entérobactéries	ciprofloxacine (2 × 400 mg i.v. ou 2 × 750 mg p.o.)	ceftriaxone (1 × 2 g i.v.)

perficels montrent une population mixte et sont plus déroutantes qu'utiles pour l'institution d'une antibiothérapie.

Traitement. La durée du traitement antibiotique est de plusieurs semaines pour une ostéomyélite sans corps étranger. La posologie étant élevée, les doses sont en règle générale administrées par voie intraveineuse. Cependant, lorsque l'observance thérapeutique est bonne, les antibiotiques à spectre d'action adéquat et doués d'une bonne biodisponibilité (quinolones, clindamycine et co-trimoxazole) peuvent aussi être administrés par voie orale. Le choix de l'antibiotique dépend du germe identifié (Tab. 2). Si l'on a isolé *Pseudomonas spp.*, une flore mixte

ou des germes rares, il est recommandé de demander l'avis d'un infectiologue. En cas d'ostéomyélite hématogène, le recours à une intervention chirurgicale n'est la plupart du temps pas nécessaire. En présence de déficit neurologique, l'abcès épidual représente une situation d'urgence et doit être évacué dans les heures qui suivent. Une ponction de décharge de la spondylodiscite devrait être discutée avec le chirurgien en cas de fortes douleurs ou de non-réponse à l'antibiothérapie. En cas d'ostéomyélite chronique, le traitement est interdisciplinaire, comme décrit dans l'exemple du cas N° 2: le débridement soigneux, la couverture par un lambeau musculaire, l'identification du germe en cause par des biopsies osseuses répétées et l'antibiothérapie devraient être bien coordonnés par les spécialistes concernés.

Quintessence

- *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment isolé dans l'ostéomyélite aiguë.
- Dans l'ostéomyélite chronique, on trouve *Staphylococcus aureus*, des entérobactéries et des anaérobies.
- L'ostéomyélite nécessite un diagnostic microbiologique par aspiration ou biopsie.
- Le choix de l'antibiotique est dicté par le germe en cause et la durée de l'antibiothérapie s'étend de plusieurs semaines à trois mois.
- La présence de séquestre(s) constitue la cause la plus fréquente de l'échec d'un traitement antibiotique conservateur.
- La réactivation d'une ostéomyélite chronique est possible même après plusieurs décennies.
- Les altérations radiologiques sont tardives dans l'ostéomyélite aiguë.

En un coup d'œil

L'ostéomyélite exige un traitement par voie intraveineuse durant des semaines, ce qui implique une hospitalisation de longue durée. *Staphylococcus aureus* est le germe le plus souvent isolé. Actuellement, il n'existe aucun antibiotique que l'on puisse recommander en administration intraveineuse ambulatoire une fois par jour. Une étude multicentrique suisse de Schrenzel et al. utilisant un traitement de quinolone/rifampicine per os pour la spondylodiscite à *Staphylococcus aureus* n'est actuellement disponible que sous forme d'abstract et n'a pas encore été publiée [14]. Cette étude et d'autres portant sur l'utilisation des nouveaux médicaments antistaphylococciques per os pourraient dans un proche avenir modifier les recommandations de traitement.

Références

- 1 Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. Three parts: N Engl J Med 1970;282:198-206, N Engl J Med 1970;282:260-6, N Engl J Med 1970;282:316-22.
- 2 Cierny G, Mader JT, Pennick HA. A clinical staging system of adult osteomyelitis. Contemp Orthop 1985;10:17-37.
- 3 Dahl LB, Hoyland AL, Dramsdahl H, Kaarsen PI. Acute osteomyelitis in children: a population-based retrospective study 1965 to 1994. Scand J Infect Dis 1998;30:573-7.
- 4 Faden H, Grossi M. Acute osteomyelitis in children. Reassessment of etiologic agents and their clinical characteristics. Am J Dis Child 1991;145:65-9.
- 5 Digby JM, Kersley JB. Pyogenic nontuberculous spinal infection: an analysis of thirty cases. J Bone Joint Surg [Br] 1979;61:47-55.
- 6 Krogsgaard MR, Wagn P, Bengtsson J. Epidemiology of acute vertebral osteomyelitis in Denmark: 137 cases in Denmark 1978-1982, compared to cases reported to the National Patient Register 1991-1993. Acta Orthop Scand 1998;69:513-7.
- 7 Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanchez-Lora FJ, Reguera JM, Palomino-Nicas J, Martos F, et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. Ann Rheum Dis 1997;56:709-15.
- 8 Perronne C, Saba J, Behloul Z, Salmon-Ceron D, Lepout C, Vilde JL, et al. Pyogenic and tuberculous spondylodiscitis (vertebral osteomyelitis) in 80 adult patients. Clin Infect Dis 1994;19:746-50.
- 9 Altwegg M, Fleisch-Marx A, Goldenberger D, Hailemariam S, Schaffner A, Kissling R. Spondylodiscitis caused by *Tropheryma whippelii*. Schweiz Med Wochenschr 1996;126:495-9.
- 10 Widmer A, Barraud GE, Zimmerli W. Reaktivierung einer *Staphylococcus aureus*-Osteomyelitis nach 49 Jahren. Schweiz Med Wochenschr 1988; 118:23-6.
- 11 Bregenzer T, Radü W, Zimmerli W. The role of imaging technique in spinal epidural abscesses. ICCAC 1997, Toronto.
- 12 Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. JAMA 1978;239:2772-5.
- 13 Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. J Bone Joint Surg [Am] 1991;73:745-9.
- 14 Schrenzel J, Schockmel G, Bregenzer T, Petignat C, Genne D, Rutschmann O, et al. Severe Staphylococcal Infections: a Randomized Trial Comparing Quinolone + Rifampin (i.v. then po) with Conventional i.v.-Therapy. Clin Infect Dis 1998;27:938