

Infezioni delle basse vie respiratorie nell'adulto

Revisione della letteratura ed esperienza monocentrica con prulifloxacin

Le infezioni delle basse vie respiratorie (Lower Respiratory Tract Infections - LRTIs) acquisite in comunità sono fra le più frequenti cause di malattia nell'adulto e, pur non essendo gravate da elevata mortalità o complicanze, si associano ad ingenti costi sanitari. Il quadro clinico varia dalla tracheobronchite semplice alle forme più severe di polmonite. Negli ultimi anni un interesse crescente è stato rivolto alle riacutizzazioni infettive della broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO). Obiettivo del presente lavoro è sintetizzare, sulla base dei dati più recenti della letteratura, il ruolo dell'antibioticoterapia precoce nelle tracheobronchiti acute e nelle riacutizzazioni della BPCO, riportando la nostra esperienza con prulifloxacin, un fluorochinolone di recente introduzione nella pratica clinica.

Lower respiratory tract infections in adult patients

Literature review and monocentric experience with prulifloxacin

Summary

Community acquired lower respiratory tract infections (LRTIs) are among the most frequent diseases in adult patients and, though they don't show high mortality and complication rates, are associated to heavy sanitary costs. Clinical feature varies from simple tracheobronchitis to severe pneumonia. During last years an increasing interest was turned to infective acute exacerbations of chronic-obstructive pulmonary disease (COPD). This work is aimed to synthesize, on the basis of the most recent literature data, the role of early antibiotic therapy in both acute tracheobronchitis and acute exacerbation of COPD, reporting our own experience with prulifloxacin, a recently introduced fluoroquinolone in clinical practice.

Cogo R, Ramponi A. Lower respiratory tract infections in adult patients. Literature review and monocentric experience with prulifloxacin. *Trends Med* 2005; 5(3):227-233.

© 2005 Pharma Project Group srl

Roberto Cogo, Alessandro Ramponi
Unità Operativa di Riabilitazione Respiratoria
Ospedale "A. Zappatoni"
Cassano D'Adda (MI)

Key words:
bronchitis
acute exacerbation
bacterial infection

 **Roberto Cogo**
Unità Operativa di Riabilitazione Respiratoria
Ospedale "A. Zappatoni"
Via Q. Di Vona, 41
20062 Cassano D'Adda (MI)

La tracheobronchite acuta e le riacutizzazioni della bronchite cronica costituiscono una delle maggiori preoccupazioni in medicina generale, sia per l'elevata morbilità presente nella popolazione generale in alcuni periodi dell'anno, sia per le ingenti risorse economiche consumate quando le riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) diventano troppo frequenti e non sono trattate tempestivamente^{1,2}. Le due forme, la bronchite acuta e le riacutizzazioni della BPCO, pur condividendo quadri clinici in parte sovrapponibili, sono condizioni molto diverse per decorso, profili infettivi e rischio di complicanze. Mentre la bronchite acuta è un'infezione a decorso benigno ed autolimitante, sostenuta frequentemente da virus respiratori ed a carico delle fasce di età intermedie, le riacutizzazioni infettive della BPCO interessano una popolazione con età più avanzata, o francamente geriatrica (>65 anni): ciò determina maggior ri-

schio di complicanze in alcuni casi con necessità di ospedalizzazione³.

Nel 2001 un documento congiunto prodotto dall'American Academy of Family Physicians (AAFP), dall'American College of Physicians (ACP), dall'American Society of Internal Medicine (ASIM) e dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha stabilito le Linee Guida per il trattamento del paziente con bronchite acuta non complicata⁴. In questo documento si sottolinea l'importanza della fase diagnostica volta ad escludere, soprattutto nel soggetto anziano, la presenza di una polmonite. In questo contesto devono essere valutati i parametri vitali più importanti e la polmonite può essere esclusa se non sono presenti almeno due dei seguenti segni: 1) frequenza cardiaca >100 battiti/minuto; 2) frequenza respiratoria >24 atti/minuto; 3) segni di consolidamento polmonare (rantoli, fremito, ecc) in aggiunta a febbre >38°C. In presenza di tosse persistente per più di tre settimane deve essere eseguita una radiografia del torace⁵.

Il trattamento antibiotico non deve essere considerata una misura di routine, indipendentemente dalla durata della tosse, ma in presenza di febbre persistente da almeno tre giorni e nel paziente a rischio di complicanze (età, fumo, ecc) deve essere instaurato un trattamento antibiotico empirico per 5-7 giorni, con specifica attività verso i tre principali patogeni batterici responsabili di bronchite acuta: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella pertussis*⁶. I nuovi fluorochinoloni ed i macrolidi costituiscono in questo contesto i farmaci di prima scelta.

Gestione delle riacutizzazioni della BPCO

Assai più complessa è la gestione del paziente con bronchite cronica ostruttiva. Questi pazienti possono infatti presentare numerose riacutizzazioni nell'arco dell'anno, tutte caratterizzate dalla presenza di una "triade sintomatologia" individuata per la prima volta da Anthonisen:

- 1) aumento della dispnea;
- 2) aumento del volume dell'escreato;
- 3) viraggio dell'escreato in senso purulento.

Questi sintomi, definiti "maggiori" possono essere associati ad altri segni/sintomi indicati come "minori", quali tosse, faringodinia, febbre, ecc⁷. La maggior parte delle riacutizzazioni si verifica in ambito comunitario ma, quando il paziente non è trattato con tempestività e sono presenti speci-

fici fattori di rischio, vi è un elevato tasso di ricoveri ospedalieri, con incremento sensibile dei costi di gestione. Nello studio di Niedermann è stato valutato l'impatto economico del trattamento in regime ospedaliero della riacutizzazione di BPCO non prontamente riconosciuta rispetto al trattamento domiciliare: gli Autori hanno stimato circa 280.000 ricoveri per riacutizzazione di BPCO su un totale di circa 10 milioni di visite eseguite su pazienti esterni⁸. Il 74% dei ricoveri si è reso necessario nei pazienti con età >65 anni ma solo nel 26% dei pazienti nella fascia di età compresa fra 50 e 65 anni, sicché l'età può essere considerata il più importante fattore di rischio per riacutizzazioni complicate. L'analisi dei costi di questo e di altri studi ha evidenziato che i maggiori oneri economici sono connessi proprio alla necessità di ospedalizzazione: il costo di una riacutizzazione erogato in regime domiciliare è risultato pari a circa 115 US\$, contro un costo medio di 5.500 US\$ se il trattamento veniva erogato in regime ospedaliero. Infine, sia nei pazienti ambulatoriali che in quelli ospedalizzati, il costo dell'antibiototerapia assorbiva solo il 10-15% dei costi complessivi. Ne consegue che, se un antibiotico è utile per prevenire l'ospedalizzazione o allungare l'intervallo tra le riacutizzazioni, esso costituisce una scelta terapeutica "cost/effective"⁹. Trattandosi di pazienti con riacutizzazioni anche molto frequenti nel corso dell'anno, oltre al problema dei costi si pongono anche quesiti di natura clinica (quali pazienti trattare) e microbiologica (come contenere l'insorgenza di resistenze)¹⁰. Per questi motivi la terapia antibiotica è rimasta per anni un'opzione controversa, anche in relazione all'osservazione che solo la metà delle riacutizzazioni ha un'etiologia batterica comprovata microbiologicamente¹¹. Questo atteggiamento, sostanzialmente prudente, ha caratterizzato l'approccio terapeutico sino alla meta degli anni '90 quando fu pubblicata una prima meta-analisi¹². Questa valutazione dimostrò per la prima volta che gli antibiotici erano una misura cost/effective nei pazienti che presentano almeno 2 dei 3 sintomi cardinali di riacutizzazione prima menzionati. Sulla scorta di questa metanalisi e di altri studi clinici, sono state emanate numerose Linee Guida: quelle di maggior interesse sono state elaborate dalla American Thoracic Society (ATS) e dalla Canadian Medical Association (CMA)¹³⁻¹⁵. Particolare interesse hanno suscitato le Linee Guida canadesi che, per la prima volta hanno eseguito una stratificazione dei pazienti sulla base di specifici fattori di rischio^{14,15}. Questa stratificazio-

Tabella 1. Stratificazione dei pazienti con riacutizzazioni batteriche della BPCO per gruppi di rischio.

Gruppo di rischio	Caratteristiche del paziente	Trattamento
I Basso	Età ≤65 anni ≤4 riacutizzazioni/anno FEV ₁ >50% del valore teorico	Solo se presenti almeno due segni cardinali
II Intermedio	Età >65 anni FEV ₁ =50-35% del valore teorico >4 riacutizzazioni/anno Presenza di comorbidità: -Scompenso cardiocircolatorio -Diabete -Insufficienza renale cronica -Insufficienza epatica cronica -Altre malattie croniche	Sempre (trattamento domiciliare) Fluorochinoloni Amoxiclavulanato Cefalosporine III generazione e.v.
III Elevato	Presenza di bronchiectasie FEV ₁ <35% del valore teorico Terapia cronica con corticosteroidi Terapia con antibiotici >4 volte/anno	Sempre (prevedere ricovero in ospedale) Fluorochinoloni (attività anti- <i>Pseudomonas</i>) Cefalosporine III generazione e.v.

ne consente di creare sottogruppi di pazienti ed applicare a ciascun sottogruppo la strategia terapeutica più appropriata (tabella 1). Il punto di forza delle Linee Guida canadesi risiede nel concetto che se gli antibiotici sono utilizzati in modo opportuno, i rischi di una terapia antibiotica inutile sono sicuramente meno gravi di quelli legati all'assenza di una terapia o al fallimento terapeutico. Questo approccio è oggi fatto proprio dalla maggior parte delle Istituzioni scientifiche internazionali.

I fluorochinoloni si rivelano in questo contesto farmaci di grande interesse, sia perché altamente attivi nei confronti dei tre principali patogeni responsabili di riacutizzazione batterica, sia per le caratteristiche farmacocinetiche (elevata penetrazione nei fluidi bronchiali e nei tessuti respiratori)¹⁶.

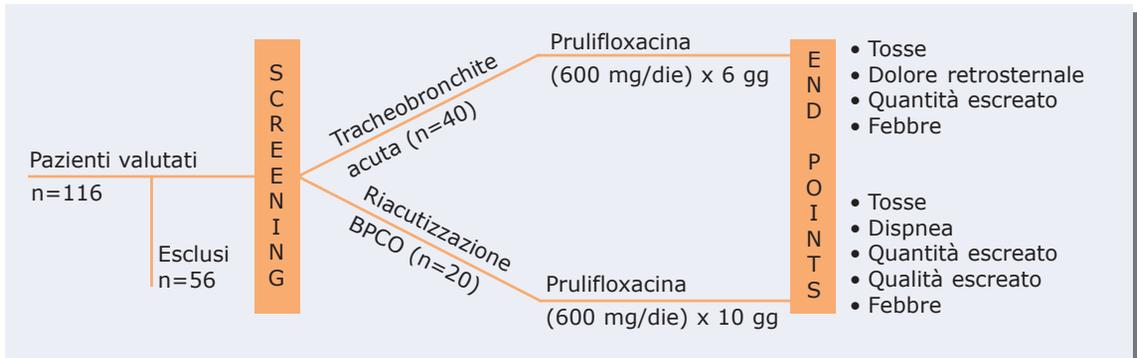
Queste caratteristiche appartengono all'intera classe e, per queste ragioni, sono globalmente considerati farmaci di elezione. Il trattamento con fluorochinoloni determina tassi di eradicazione microbiologica intorno all'80% e risposte cliniche compresi fra il 90 ed il 95%^{17,18}. Sulla scorta di questi presupposti abbiamo condotto uno studio in aperto con prulifloxacin, fluorochinolone di nuova generazione recentemente introdotto in Italia.

Prulifloxacin nelle infezioni comunitarie delle basse vie respiratorie

Popolazione e disegno dello studio

Fra il 15 Settembre 2004 ed il 15 Gennaio 2005 è stato eseguito uno screening su 116 pazienti adulti

Figura 1. Disegno dello studio ed assegnazione dei pazienti al trattamento. A destra sono riportati gli end-point clinici oggetto di valutazione per entrambi i gruppi.



(18-79 anni) con presunta infezione delle basse vie respiratorie. Sono stati esclusi i pazienti con sindrome influenzale in atto e quelli con presunta polmonite. Sono inoltre stati esclusi i pazienti con neoplasie del tratto respiratorio, quelli con età inferiore a 18 anni o maggiore di 85 anni e quelli con diagnosi di turbe della conduzione cardiaca, con insufficienza renale nota o con pregressa ipersensibilità ai fluorochinoloni. Sono state inoltre escluse le donne con gravidanza nota o presunta. Dopo questo primo screening sono stati ritenuti eleggibili a trattamento 60 pazienti: in 40 è stata posta diagnosi di tracheite o bronchite acuta semplice (BAS), in 20 soggetti è stata posta diagnosi di riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (figura 1). In tabella 2 sono riportate le caratteristiche della popolazione allocata a trattamento.

Tutti i pazienti con bronchite acuta semplice erano febbrili al momento della diagnosi ed il trattamento antibiotico è stato iniziato se la febbre >38 °C era persistente da almeno due giorni e con quadro clinico generale idoneo a trattamento antibiotico. Nei pazienti con diagnosi di riacutizzazione della BPCO, la febbre non costituisce elemento decisivo per il trattamento antibiotico, tuttavia tutti i pazienti di questo studio erano febbrili all'inclusione ($T > 38^{\circ}\text{C}$).

Definizione degli end-points clinici

Pazienti con tracheite o bronchite acuta semplice (BAS)

Tutti i pazienti sono stati valutati per una serie di sintomi e segni clinici. Nei pazienti con diagnosi di BAS è stata valutata la tosse, il dolore retrosternale e la quantità d'escreato utilizzando un'apposita scala analogica, costituita da una linea di 10 cm, dove 0 corrisponde al sintomo assente e 10 al massimo di gravità. Il paziente appone una croce sulla linea tanto più vicina al 10 quanto più grave considera il sintomo. La feb-

bre è espressa in gradi centigradi (°C). I valori medi dei parametri esaminati (febbre, tosse, dolore retrosternale, quantità di escreato) sono stati analizzati con test di Student-Newman-Keuls con significatività $p < 0.05$. Gli end-point sono stati misurati al basale (T0) e dopo 6 giorni di trattamento (T6).

Pazienti con riacutizzazione della BPCO

La valutazione dei pazienti con riacutizzazione è stata più complessa ed ha necessitato nell'esame obiettivo non solo l'analisi della quantità di escreato, ma anche della qualità dello stesso, un reperto dirimente nella valutazione del trattamento antibiotico. La tosse e la dispnea sono stati valutati secondo una scala numerica che indica con 0 l'assenza del sintomo, 1 la presenza di sintomo lieve, 2 sintomo di medio e 3 sintomo di grado grave. Con uguale scala è stata valutata la quantità d'escreato, mentre la qualità dello stesso è stata suddivisa in sierosa, mucosa, mucopurulenta e purulenta. La febbre è stata espressa in gradi centigradi. I valori medi dei parametri esaminati (febbre, tosse, dispnea, quantità di escreato) sono stati analizzati con test di Student-Newman-Keuls con significatività $p < 0.05$. I parametri sono stati valutati all'arruolamento (T0) e dopo 10 giorni di trattamento (T10).

Trattamento

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati trattati in aperto con prulifloxacin alla dose di 600 mg in unica somministrazione giornaliera per via orale. Diversi studi di farmacocinetica e di microbiologia hanno dimostrato che a questo dosaggio il farmaco è attivo verso i principali patogeni delle basse vie respiratorie sia acquisite in comunità che nosocomiali^{19,20}. Ai pazienti è stato chiesto di assumere il farmaco al mattino. I pazienti con tracheite o bronchite acuta semplice sono stati trattati per 6 giorni consecutivi, mentre i pazienti con riacutizzazione della BPCO sono stati sottoposti

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione inclusa dopo stratificazione per diagnosi clinica.

Diagnosi	Caratteristiche epidemiologiche			
	Maschi	Femmine	Età media (+/-ds)	Riacutizzazioni/anno
Bronchite acuta semplice (BAS)	16	24	44.3 (16.8)	—
Riacutizzazione di BPCO	16	4	71.0 (7.8)	2.8

Tabella 3. Effetto del trattamento con prulifloxacin (600 mg u.i.d.) per 6 giorni nei pazienti con bronchite acuta semplice.

Tempo	End-points (\pm DS)			
	Tosse	Dolore retrosternale	Quantità escreato	Febbre °C
T0	5.1 (2.1)	4.8 (2.1)	5.3 (1.9)	37.9 (0.7)
T6	0.9 (1.1)	0.9 (1.1)	1.1 (1.0)	36.4 (0.3)

T=tempo dall'inizio del trattamento; DS=deviazione standard

ad un ciclo terapeutico di 10 giorni. A ciascun paziente è stato chiesto di segnalare eventuali effetti collaterali in corso di trattamento.

Risultati

Tutti i pazienti hanno terminato il trattamento pianificato. Nessuna interruzione è stata registrata per peggioramento del quadro clinico o comparsa di effetti indesiderati di gravità tale da richiedere la sospensione del trattamento.

Pazienti con tracheite o bronchite acuta semplice (BAS)

Nei pazienti con diagnosi di bronchite acuta semplice o di tracheite la valutazione effettuata al termine del trattamento ha fornito i risultati sintetizzati in tabella 3. Tutti i pazienti sono risultati afebrili al termine dei sei giorni di terapia.

Poiché la valutazione di sintomi non direttamente misurabili con sistemi metrici, per esempio dolore e tosse, è condizionata dall'interpretazione soggettiva, è utile confrontare la valutazione soggettiva data dal paziente con quella espressa

dal medico. In questo studio i parametri di efficacia e tollerabilità sono quindi stati riportati sia dal paziente sia dal terapeuta (figura 2). I giudizi sono sostanzialmente sovrapponibili sia per quanto riguarda l'efficacia sia per quanto riguarda la tollerabilità del trattamento. I risultati relativi all'efficacia sono stati giudicati dal medico ottimi-buoni nell'87.5% dei trattati; allo stesso modo, il 72.5% dei pazienti ha giudicato buoni o ottimi i risultati conseguiti.

La tollerabilità, un elemento nel quale il giudizio del paziente ha notevole rilevanza, è stata giudicata buona dal 52.5% dei trattati ed ottima da quasi un terzo. Gli effetti indesiderati più frequenti sono risultati la nausea e la gastralgia, tipici di questa classe, sempre di intensità lieve. In nessun caso il farmaco è stato sospeso o il paziente ha ritenuto di informare il medico nel corso del trattamento.

Pazienti con riacutizzazione della BPCO

Nei pazienti con riacutizzazione batterica, gli obiettivi primari del trattamento antibiotico sono

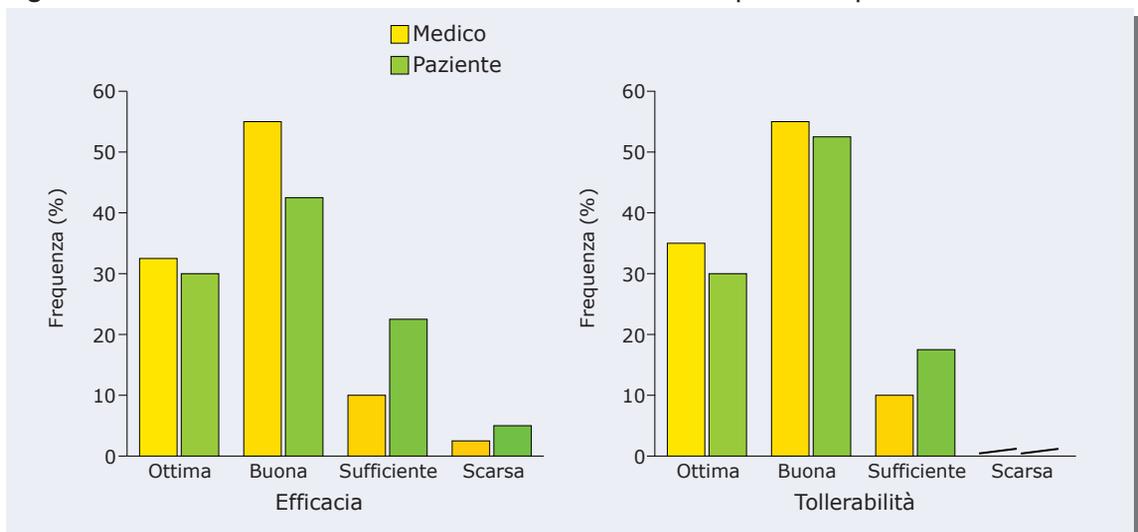
Figura 2. Valutazione di efficacia e tollerabilità del trattamento espressa dal paziente e dal medico.

Tabella 4. Variazioni degli end-points clinici e dell'aspetto dell'escreato dopo trattamento con prulifloxacin (600 mg u.i.d.) in pazienti con riacutizzazione batterica della BPCO.

T	End-points clinici (\pm DS)				Aspetto dell'escreato (n° campioni)				
	Tosse	Dispnea	Escreato	Febbre ($^{\circ}$ C)	Pur	Mucopur	Mucoso	Sieroso	Assente
T0	2.3 (0.5)	1.3 (1.0)	2.5 (0.5)	38.0 (0.6)	3	13	4	0	0
T10	0.4 (0.5)	0.2 (0.4)	0.5 (0.6)	36.2 (0.2)	0	1	6	7	6

T=tempo dall'inizio del trattamento; Pur=purulento; Mucopur=mucopurulento

la guarigione clinica e l'eradicazione dell'infezione²¹. L'eradicazione microbiologica può essere valutata attraverso la coltura dell'escreato o, in modo surrogato, attraverso il viraggio dalla purulenza verso un aspetto progressivamente più limpido. In questo trial è stata seguita questa seconda via e la qualità dell'escreato è stata opportunamente suddivisa in quattro fasce (tabella 4).

Per quanto riguarda la sintomatologia clinica, si è registrato un miglioramento statisticamente significativo di tutti gli end-points prefissati. In modo particolare, la tosse e la quantità dell'espessorato si sono ridotti sensibilmente a partire dal giorno 6 e fino al termine del trattamento. Tutti i pazienti sono risultati apiretici al controllo (T10). L'efficacia del trattamento, secondo il giudizio del medico, è risultata buona in 12/20 pazienti (60%) ed ottima in 4 pazienti su 5 (20%). Il 65% dei pazienti ha giudicato il farmaco ben tollerato e 4 pazienti hanno valutato la sua tollerabilità come ottima (20%).

Conclusioni

Nella popolazione adulta ed in buone condizioni generali, le infezioni delle basse vie respiratorie presentano un'elevata prevalenza nella stagione invernale, con morbilità ragguardevole e perdita stimata di diversi milioni di giornate lavorative. Le

riacutizzazioni batteriche della BPCO costituiscono un esempio di come il corretto uso della terapia antibiotica, intesa come terapia somministrata precocemente all'esordio della riacutizzazione, possa sensibilmente migliorare la prognosi dei pazienti appartenenti alle fasce di rischio più elevate. E' infatti noto che il numero e la frequenza delle riacutizzazioni nell'arco dell'anno è un fattore prognostico negativo e condiziona sia una progressione accelerata della storia clinica sia un maggior rischio di colonizzazione da germi difficili (*P. aeruginosa*) e/o resistenti.

L'esperienza con prulifloxacin, benché eseguita su una esigua popolazione, ha dimostrato elevati tassi di risposta nelle riacutizzazioni batteriche di pazienti a rischio moderato-elevato. Il trattamento precoce è il cardine dell'approccio a questo tipo di paziente e sarebbe opportuno che i pazienti a rischio fossero adeguatamente informati dal medico di famiglia su come individuare precocemente la riacutizzazione, magari disponendo di norme semplici e facilmente consultabili. Un approccio di questo tipo si dimostra a nostro giudizio estremamente cost/effective, in quanto evita il ricorso eccessivo alla diagnosi di laboratorio, poco efficace nel differenziare una colonizzazione cronica da una riacutizzazione, e consente di migliorare la qualità di vita del paziente e, forse, la storia naturale della malattia. **TiM**

Bibliografia

1. **Aagaard E, Gonzales R.** Management of acute bronchitis in healthy adults. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:919-937.
2. **Brunton S, Carmichael BP, Colgan R, et al.** Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care* 2004; 10:689-696.
3. **Adams SG, Anzueto A.** Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000; 15:234-247.
4. **Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al.** American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control; Infectious Diseases Society of America. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001; 134:521-529.
5. **Knutson D, Braun C.** Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2002; 65:2039-2044.
6. **Flaherty KR, Saint S, Fendrick AM, Martinez FJ.** The spectrum of acute bronchitis. Using baseline factors to guide empirical therapy. *Postgrad Med* 2001; 109:39-47.
7. **Anthonsen NR, Manfreda J, Warren CP, et al.** Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1987; 106:196-204.

8. **Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al.** Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999; 21:576-591.
9. **Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, et al.** Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (suppl A):107-113.
10. **Destache CJ.** Optimizing economic outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pharmacotherapy* 2002; 22(1 Pt 2):12S-17S.
11. **Wilson R.** Evidence of bacterial infection in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000; 15:208-215.
12. **Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al.** Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:957-960.
13. **ATS.** Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 152:s77-s120.
14. **Balter MS, et al.** Recommendations on the management of chronic bronchitis: a practical guide for Canadian physicians. *Can Med Assoc J* 1994; 151:5-23.
15. **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 Respir J* 2003; 10 Suppl B:3B-32B.
16. **Obaji A, Sethi S.** Acute exacerbations of chronic bronchitis: what role for the new fluoroquinolones? *Drugs Aging* 2001; 18:1-11.
17. **Grassi C, Salvatori E, Rosignoli MT, et al.** Prulifloxacin Study Group. Randomized, double-blind study of prulifloxacin *versus* ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respiration* 2002; 69:217-222.
18. **Allegra L, Blasi F, de Bernardi B, et al.** Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:149-155.
19. **Piccolo R, Brion N, Gualano V, et al.** Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration. *Arzneimittelforschung* 2003; 53:201-205.
20. **Montanari MP, Mingoia M, Valardo PE.** In vitro antibacterial activities of AF 3013, the active metabolite of prulifloxacin, against nosocomial and community Italian isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3616-3622.
21. **Pechere JC, Lacey L.** Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:19-24.

