

Prulifloxacin versus claritromicina nel trattamento delle riacutizzazioni di bronchite cronica

Prulifloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis

Summary

Acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) is a factor strictly related to the clinical course of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and one of the most frequent reasons of consultations of specialists in pneumology and internal medicine, as well as a serious concern for general practitioners.

The antibiotic treatment of a single episode of acute exacerbation of COPD, especially if precociously started, improves the clinical resolution of the disease, avoiding the worsening of the respiratory function. The clinical experience reported in this article confirms that the treatment with prulifloxacin, a new generation fluoroquinolone recently introduced into the Italian market, was able to obtain an high clinical success rate in patients with mild to moderate AECB.

Cogo R. Prulifloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Trends Med* 2006; 6(1):61-67.

© 2006 Pharma Project Group srl

Key words:

prulifloxacin
clarithromycin
acute exacerbation
chronic bronchitis

Introduzione

La riacutizzazione infettiva della bronchite cronica (AECB) rappresenta un importante fattore legato alla cronicizzazione e all'evoluzione della sottostante broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), e uno dei motivi più frequenti di visita presso gli ambulatori non solo pneumologici, ma anche internistici; inoltre la AECB costituisce uno dei maggiori problemi clinici in medicina generale.

In Italia, la BPCO interessa la fascia della popolazione più anziana (>65 anni), ed è più frequente nel sesso maschile¹. Dati recenti hanno stimato che 2,6 milioni di individui soffrono di questa patologia cronica, che provoca 18.000 decessi all'anno².

La definizione generalmente accettata descrive la AECB come un sostanziale peggioramento delle condizioni cliniche del paziente affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rispetto alle normali variazioni giornaliere, di esordio acuto e che impone la rapida modifica delle terapie in corso³.

Gli agenti infettivi, compresi batteri, virus e patogeni atipici, sono coinvolti nella genesi della riacutizzazione nell'80% dei casi⁴. Recenti studi, che



Roberto Cogo

U.O. Riabilitazione Cardio-Respiratoria
Ospedale A. Zappatoni
via Q. Di Vona,
20062 Cassano d'Adda -MI-

hanno migliorato le tecniche di indagine microbiologica, hanno stabilito che i batteri causano fino al 50% degli episodi di AECB⁵.

I batteri coinvolti nell'episodio di riacutizzazione, che, interagendo sul circolo vizioso del processo infiammatorio, potrebbero indurre una progressione della malattia⁶, sono rappresentati da *H. influenzae* (circa il 50% dei casi), da *S. pneumoniae* e da *M. catarrhalis*. L'aumento dei tassi di resistenza nella realtà italiana di questi patogeni agli antibiotici di più comune impiego è da tenere in elevata considerazione sia sotto il profilo clinico che sotto quello economico⁷. L'eziologia si modifica in relazione all'età del paziente, ma ancor di più alla gravità del quadro patologico e allo stadio di malattia. Nei pazienti più gravi e compromessi, il ruolo eziologico degli Enterobatteri e in particolare di *P. aeruginosa* si fa preminente⁸.

Le AECB, benchè ancora percepite come un problema clinico senza serie conseguenze, contribuiscono in realtà alla progressione della malattia di base, alla scarsa qualità di vita, alla mortalità ed all'incremento della spesa sanitaria⁹⁻¹¹.

E' ormai assodato il fatto che il trattamento dell'episodio di riacutizzazione di BPCO con l'antibiototerapia evita il progressivo declino della funzionalità respiratoria, purchè l'antibiotico scelto abbia uno spettro adeguato, azione battericida e buona penetrazione a livello dei tessuti respiratori. Numerose pubblicazioni hanno dimostrato una chiara evidenza a favore della terapia antibiotica rispetto al placebo nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO^{9,12-14}.

Inoltre, il beneficio della terapia antibiotica è più marcato se somministrata precocemente nel corso della riacutizzazione, confermando il fatto che l'antibiotico accelera la risoluzione dell'episodio infettivo^{13,14}. Altri studi hanno dimostrato che le caratteristiche del paziente (età, gravità della patologia di base, comorbidità, storia di recenti riacutizzazioni, uso di farmaci e di recenti cicli di antibiotici) influiscono sulla risoluzione della AECB^{15,16}. A livello internazionale, sono state pubblicate varie Linee Guida sulla gestione dei pazienti con AECB^{17,18}. In Italia, una classificazione recentemente proposta dal gruppo FADOI¹⁹ considera tre stadi di malattia. Nelle riacutizzazioni non complicate (senza comorbidità, FEV₁ >50%), la terapia raccomandata è rappresentata da macrolidi (claritromicina e azitromicina), cefalosporine orali e telitromicina. Nei casi complicati (età >65 anni, FEV₁ compresa tra 35 e 50%, presenza di Enterobatteri), i farmaci di prima scelta sono i fluorochinoloni respiratori (le-

vofloxacin, moxifloxacin), amoxicillina/acido clavulanico, cefotaxime e ceftriaxone. Nella terza classe (rischio di infezione da *P. aeruginosa*, bronchiectasie, terapie cortisoniche croniche, FEV₁ <35%) la terapia consigliata si basa su fluorochinoloni attivi anche su *P. aeruginosa* (levofloxacin, ciprofloxacin), ceftazidime e cefepime.

Recentemente, sono state pubblicati i nuovi orientamenti nella diagnosi e terapia delle infezioni respiratorie dell'adulto acquisite in comunità²⁰, in cui la classificazione si basa, oltre che sull'eziologia batterica, anche sulla tipologia del paziente affetto da riacutizzazione e sulla presenza di pretrattamento antibiotico. Macrolidi e ketolidi sono preferibili nei pazienti non pretrattati con antibiotici e con meno di 4 episodi/anno; i fluorochinoloni attivi su *S. pneumoniae* ed amoxicillina/acido clavulanico sono invece suggeriti nei pazienti pretrattati con antibiotici o con più di 4 riacutizzazioni/anno ed in quelli esposti a precedenti fallimenti terapeutici. Una recentissima pubblicazione ha rivisitato le più recenti acquisizioni in tema di gestione delle AECB, ed ha proposto uno schema di trattamento basato sulla gravità del paziente e della malattia²¹ (figura 1).

I fluorochinoloni, grazie alle caratteristiche farmacocinetiche e di spettro d'azione, sono farmaci fondamentali nel panorama terapeutico delle AECB e considerati presidi indispensabili da tutte le principali Linee Guida^{22,23}.

Prulifloxacin, fluorochinolone di ultima generazione recentemente commercializzato in Italia, è dotato di ampio spettro d'azione (comprendente i principali patogeni respiratori), efficacia clinica comprovata e buona tollerabilità²⁴⁻²⁸. Nella nostra esperienza, abbiamo voluto valutare l'efficacia e la tollerabilità di prulifloxacin nel trattamento di pazienti con riacutizzazione di bronchite cronica di grado lieve-moderato in pazienti ambulatoriali.

Pazienti e metodi

Nello studio comparativo randomizzato in aperto, condotto tra Gennaio e Maggio 2005, sono stati arruolati 80 pazienti ambulatoriali, affetti da riacutizzazione di bronchite cronica di grado lieve o moderato.

Potevano essere inclusi pazienti di entrambi i sessi con età ≥18 anni, affetti da riacutizzazione di bronchite cronica (definita come incremento di tosse e di espettorazione e presenza di escreato purulento o mucopurulento rispetto al basale) di grado lieve o moderato: tutti i pazienti hanno rilasciato il consenso informato alla partecipazio-

ne allo studio. Criteri di esclusione erano rappresentati da: età inferiore a 18 anni, infezioni virali o polmonari in atto, neoplasie polmonari, comorbidità rilevanti, quali alterazioni del ritmo cardiaco o insufficienza renale di grado severo, ipersensibilità pregressa ai farmaci in studio, gravidanza o mancato utilizzo di contraccezione sicura.

Disegno dello studio e randomizzazione

I pazienti (n=80) sono stati randomizzati in due gruppi: al primo gruppo è stata somministrata prulifloxacin alla posologia di 600 mg in unica somministrazione giornaliera per via orale per 7 giorni, mentre al secondo gruppo è stata somministrata claritromicina 500 mg due volte al giorno per via orale per 7 giorni.

Al momento dell'inclusione, è stata eseguita un'accurata anamnesi, un esame delle condizioni fisiche e dei segni e sintomi di infezione: tosse, dispnea, quantità di escreato, tipo di escreato, dolore toracico, brividi, rumori respiratori anormali, temperatura corporea. Tosse, dispnea, rumori respiratori anormali (in particolare ronchi) e quantità di escreato sono stati valutati con una scala numerica di valutazione VAS (Visual Analogic Scale), che consentiva la seguente valutazione: il valore 0 significava assenza del sintomo, mentre il valore 100 presenza del sintomo con il massimo della gravità. La qualità dell'escreato è stata sud-

divisa in sierosa, mucosa, mucopurulenta e purulenta. La febbre è stata espressa in gradi centigradi (°C) dopo misurazione ascellare.

Queste procedure sono state eseguite alla visita basale (T0), e quindi ripetute dopo tre giorni di terapia (T1), alla fine del trattamento (T finale); inoltre, è stata eseguita una visita di controllo a distanza di una settimana dopo la fine del trattamento per la valutazione della comparsa di recidive di infezione.

La variabile primaria è stata considerata l'efficacia clinica:

- successo (sintomi e segni di infezione scomparsi o tornati allo stato pre-infettivo o migliorati senza ulteriore terapia antibiotica);
- fallimento (sintomi e segni di infezione non migliorati o peggiorati, nuovi sintomi infettivi comparsi, oppure una nuova terapia antibiotica efficace per l'infezione in atto).

La tollerabilità del trattamento (eventi avversi rilevati dal medico o riferiti dal paziente e/o alterazioni di eventuali parametri di laboratorio) è stata valutata durante l'intero periodo dello studio. I valori medi dei parametri esaminati (tosse, dispnea, ronchi e quantità di escreato) sono stati analizzati con test di Student-Newman-Keuls, così come la febbre (significatività $P < 0.05$). La qualità dell'escreato (sieroso, mucoso, mucopurulento

Figura 1. Schema di trattamento della riacutizzazione di bronchite cronica. (Modificata da Martinez 2005²¹).

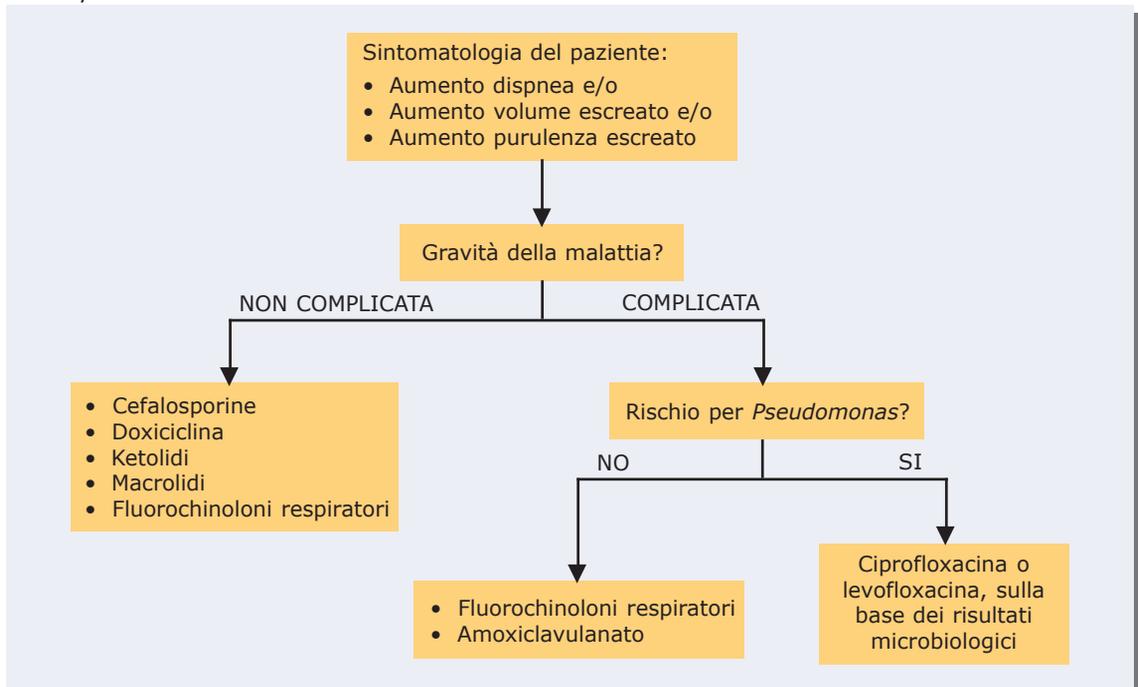


Tabella 1. Caratteristiche generali dei pazienti arruolati nei due gruppi di trattamento.

	Prulifloxacin	Claritromicina
N° maschi (età media)	30 (71,3)	29 (70,6)
N° femmine (età media)	10 (68,4)	11 (70,2)
Patologie concomitanti		
Ipertensione arteriosa	18	15
Diabete mellito	9	7
Terapie concomitanti		
Beta ₂ inalatori	40	40
Steroidi inalatori	12	14

e purulento) e la tollerabilità sono stata descritte e valutate in termini percentuali.

Risultati

Ottanta pazienti, 59 maschi e 21 femmine, affetti da BPCO riacutizzata di grado lieve-moderato (stadio II-III di Anthonisen) sono stati arruolati nello studio. 40 pazienti (30 maschi di età media di 71,3 anni e 10 femmine di età media di 68,4 anni) sono stati trattati con prulifloxacin 600 mg/die per via orale per 7 giorni; 40 pazienti (29 maschi di età media di 70,6 anni e 11 femmine di età media di 70,2 anni) sono stati trattati con claritromicina 500 mg due volte al giorno per via orale per 7 giorni. All'arruolamento, i due gruppi non presentavano differenze significative per quanto riguarda le caratteristiche epidemiologiche e cliniche, le patologie e le terapie concomitanti (tabella 1).

Nei pazienti con riacutizzazione batterica di bronchite cronica, l'obiettivo primario è la risoluzione della sintomatologia, per evitare peggioramento della condizione della malattia ostruttiva di base.

Alla visita finale, la febbre è risultata assente in entrambi i gruppi.

Per quanto riguarda i sintomi end point dello studio valutati con la Scala analogica, tutti si sono ridotti sensibilmente già alla visita del terzo giorno, mostrando poi un ulteriore significativo miglioramento fino al termine del trattamento (tabella 2), sia nel gruppo prulifloxacin che nel gruppo claritromicina. Confrontando inoltre i due gruppi, la riduzione rispetto al basale dei valori relativi ai parametri considerati è risultata sovrapponibile (tabella 2).

Anche la qualità dell'escreato ha mostrato un miglioramento rispetto al basale: i pazienti hanno avuto un netto viraggio da un escreato francamente purulento o mucopurulento alla visita di inizio studio verso l'assenza o l'aspetto sieroso dello stesso alla fine del trattamento (tabella 3). Globalmente, una risposta clinica soddisfacente valutata dal medico sperimentatore, intesa come risoluzione o riduzione della sintomatologia rispetto allo stato di base, è stata ottenuta nell'89% dei pazienti trattati con prulifloxacin contro l'81% dei pazienti trattati con clari-

Tabella 2. Effetto del trattamento con prulifloxacin e claritromicina sui parametri principali dello studio.

Parametro	Prulifloxacin		Claritromicina	
	Basale (T0)	Fine terapia* (T finale)	Basale (T0)	Fine terapia* (T finale)
Tosse ¹	73,1	40,6	72,8	40,9
Dispnea ¹	84,3	51,6	82,9	53,1
Ronchi ¹	80,9	34,2	81,4	35,1
Quantità escreato ¹	89,8	43,2	88,6	44,1
Febbre >38°C	92,0	0,0	90,4	0,0

*p<0.05 per confronto valori basali/fine terapia

¹Valutato con scala VAS: 0=sintomo assente, 100=sintomo al massimo grado

Tabella 3. Variazione dell'aspetto dell'escreato dopo trattamento con prulifloxacin e claritromicina in pazienti con AECB.

Tempo	Prulifloxacin					Claritromicina				
	P	MP	M	S	A	P	MP	M	S	A
T0	14	21	5	0	0	12	19	9	0	0
T finale	0	2	31	3	4	0	4	26	5	5

P=purulento; MP=mucopurulento; M=mucoso; S=sieroso; A=assente.

tromicina (differenza non statisticamente significativa) (figura 2).

Risposta microbiologica

Al termine del trattamento è stato possibile eseguire l'esame microbiologico dell'escreato in 69/80 pazienti (86%): 36 trattati con prulifloxacin e 33 trattati con claritromicina. La raccolta del campione è stata eseguita entro 5 giorni dalla sospensione dell'antibiotico. Ciascun campione è stato sottoposto sia a valutazione microscopica con colorazioni standard per l'individuazione dei patogeni tipici (Gram e Wright-Giemsa) sia a colorazioni specie-specifiche con anticorpi fluorescenti per l'individuazione di *L. pneumophila* e Clamidia. I campioni sono inoltre stati incubati in terreni standard per la ricerca quantitativa dei principali patogeni respiratori. In figura 3 sono riportati i risultati microbiologici ottenuti dai due trattamenti.

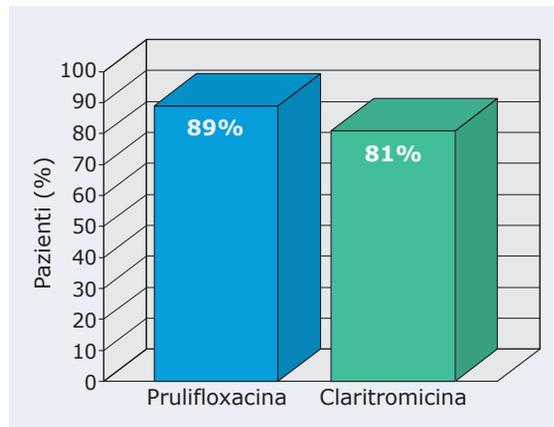
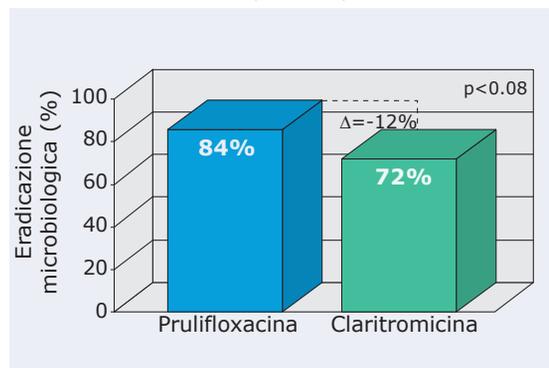
L'84% dei pazienti trattati con prulifloxacin (30/36 campioni) sono risultati liberi da patogeni respiratori contro il 72% dei pazienti trattati con claritromicina (24/33 campioni). Nei 6 campioni

positivi provenienti dai trattati con prulifloxacin, il patogeno più frequentemente isolato è risultato *S. pneumoniae* (39%). Non si è isolato alcun germe atipico. Nei 9 campioni provenienti dai pazienti trattati con claritromicina, il patogeno più frequentemente isolato è risultato sempre *S. pneumoniae* (37%), seguito da *H. influenzae* (22%); è stato infine isolato un ceppo di *C. pneumoniae* (6%).

Nei pazienti valutati alla visita di follow-up (una settimana dopo la fine del trattamento), non sono state riportate recidive di infezione.

Tollerabilità

Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati. Nel gruppo trattato con prulifloxacin solo due pazienti (5%) hanno riferito la comparsa di eventi avversi (un caso di rash cutaneo ed uno di cefalea), mentre nel gruppo claritromicina si sono verificati tre casi (7,5% dei pazienti) di scarsa tollerabilità (2 casi di gastralgia ed uno di diarrea); tutti gli eventi erano di grado lieve. Non sono stati rilevati eventi avversi di rilievo che abbiano imposto la sospensione dei trattamenti in corso.

Figura 2. Risoluzione/riduzione della sintomatologia rispetto al basale nei due gruppi di trattamento.**Figura 3.** Tassi di eradicazione microbiologica: il trattamento con prulifloxacin è risultato più efficace di claritromicina ($p < 0.08$).

Discussione

La corretta gestione degli episodi di AECEB richiede una accurata valutazione delle cause di malattia e delle condizioni basali del paziente²¹. Gli antibiotici sono indicati nei pazienti con sospetta riacutizzazione batterica, cioè quelli con escreato mucopurulento o purulento e sintomatologia multipla.

La disponibilità di varie classi di antibiotici per le forme non complicate e complicate di AECEB consente una flessibilità nella scelta del farmaco più appropriato per il paziente²¹.

I farmaci antibiotici più frequentemente utilizzati nel trattamento delle AECEB sono le cefalosporine orali, le penicilline protette, i macrolidi di ultima generazione, i ketolidi ed i fluorochinoloni, e la via di somministrazione preferita dal medico è quella orale per praticità e costo, a parità di efficacia. Prulifloxacin, nuovo fluorochinolone apparso recentemente sulla scena farmaceutica italiana, è attiva *in vitro* nei confronti di molti patogeni Gram negativi (compresi Enterobatteri e *P. aeruginosa*) e Gram positivi (con una discreta attività su *S. pneumoniae*). Il suo spettro d'azione comprende i più comuni patogeni respiratori^{24,25}. Dal punto di vista farmacocinetico, prulifloxacin si concentra in maniera adeguata nei tessuti dell'apparato respiratorio ed urinario, dove svolge la sua funzione terapeutica²⁶⁻²⁸.

Uno studio multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di prulifloxacin 600 mg/die per via orale e di ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per via orale per 10 giorni in 235 pazienti affetti da riacutizzazione di bronchite cronica (AECEB)²⁷. L'analisi dei risultati ha mostrato che l'efficacia clinica era paragonabile tra i due trattamenti. Infatti, il successo clinico è stato ottenuto nell'84,7% dei pazienti trattati con prulifloxacin e nell'85% dei pazienti trattati con ciprofloxacina. Le percentuali di eradicazione batterica sono

risultate simili (47 su 53, 88.7% per prulifloxacin e 46 su 50, 92% per ciprofloxacina)²⁷.

Recentemente è stata pubblicata un'esperienza clinica in aperto con prulifloxacin nel trattamento di infezioni delle basse vie respiratorie nell'adulto²⁹. Nel gruppo di pazienti affetti da AECEB di grado lieve-moderato, prulifloxacin, somministrata alla dose di 600mg/die per os per 6 giorni, ha consentito di ottenere una netta riduzione della sintomatologia, permettendo un ritorno del paziente alle condizioni cliniche basali. Non sono state registrate inoltre interruzioni del trattamento per peggioramento del quadro clinico o per effetti indesiderati²⁹.

Gli studi con prulifloxacin hanno evidenziato che gli effetti collaterali più comuni, generalmente associati a trattamenti prolungati, sono soprattutto a carico dell'apparato gastrointestinale (gastralgia e nausea), mentre cefalea, diarrea, indigestione, nausea, anoressia, gastrite, vomito, prurito, eruzioni cutanee sono meno comuni²⁸.

Il nostro studio ha confermato che il trattamento con prulifloxacin è stato in grado di ottenere un'elevata efficacia clinica in pazienti affetti da AECEB di grado lieve - moderato, simile a quella di claritromicina. Inoltre, entrambi i farmaci sono stati ben tollerati. Prulifloxacin, al pari di altri fluorochinoloni, può essere considerata una valida opzione terapeutica per il Medico di Medicina Generale nelle forme lievi-moderate di riacutizzazione di bronchite cronica; tuttavia, la sua elevata efficacia nei confronti di *P. aeruginosa* la rende idonea anche al trattamento dei pazienti con BPCO in fase avanzata, nei quali il rischio di infezione da "germi difficili" è molto elevato³⁰.

L'attenta e appropriata scelta di una terapia antibiotica offre non solo una maggior possibilità di risolvere il singolo episodio di riacutizzazione, ma anche di migliorare la qualità di vita del paziente, di prolungare il tempo libero da malattia e di evitare peggioramenti della patologia di base. **TiM**

Bibliografia

1. **ISTAT**. Indagine multiscopo "Aspetti della vita quotidiana" 1999. Statistiche in breve, 2001.
2. **Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I**. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97 (Suppl C):S43-S50.
3. **Rodriguez-Roisin R**. Towards a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000; 117: 398S-401S.
4. **Sethi S**. Infectious etiology of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117: 380S-385S.
5. **Sethi S, Murphy TF**. Bacterial infections in chronic obstructive pulmonary diseases in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:336-363.
6. **Murphy T M, Sethi S**. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1067-1083.
7. **Marchese A, Ardito F, Fadda G, et al**. Studio di monitoraggio microbiologico per il rilevamento delle resistenze ai farmaci antimicrobici nei patogeni batterici delle vie respiratorie. PROTEKT ITALIA: risultati degli anni 2002-2003. *Giornale Italiano di Microbiologia*

- Medica, Odontoiatrica e Clinica, 2004; Vol. VII, n. 4:193-256.
8. **Eller J, Ade A, Schaberg T, et al.** Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-1548.
 9. **Sethi S, Murphy TF.** Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology-impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:861-882.
 10. **Mannino DM.** COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002 May;121(5 Suppl):121S-126S
 11. **Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al.** The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002; 96:700-708.
 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. **Nouira S, Marghii S, Beghith M, et al.** Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020-2025.
 14. **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.
 15. **Miravittles M, Murio C, Guerrero T.** Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17:928-933.
 16. **Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF.** Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124:459-467.
 17. **ATS.** Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (5 Pt 2):S77-S121.
 18. **Balter MS, La Forge J, Low DE, et al.** Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J* 2003; 10 (Suppl B):3B-32B.
 19. **Blasi F, Bulfoni A, Concia E, et al.** Gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie in medicina interna. GIMI 2002; suppl 1/2.
 20. **Scaglione F, Blasi F, Bosio V, et al.** Orientamenti nella diagnosi e terapia delle infezioni respiratorie dell'adulto acquisite in comunità. *Giornale Italiano di Chemioterapia* 2004; Suppl:1-107
 21. **Martinez FJ.** Acute exacerbation of chronic bronchitis: treatment challenges and the disease-free interval. *Infect Med* 2005; 22:217-228.
 22. **Obaji A, Sethi S.** Acute exacerbations of chronic bronchitis: what role for the new fluoroquinolones? *Drugs Aging* 2001; 18:1-11.
 23. **Niederman MS.** Clinical contribution of the newer fluoroquinolones in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis *Medicina (B Aires)*. 1999; 59 (Suppl 1):23-30.
 24. **Montanari MP, Mingoia M, Valardo PE.** In vitro antibacterial activities of AF3013, the active metabolite of prulifloxacin, against nosocomial and community Italian isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3616-3622.
 25. **Prats G, Roig C, Mirò E, et al.** In vitro activity of AF3013, the active metabolite of prulifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2002; 31:328-334.
 26. **Piccolo R, Brion N, Gualano V, et al.** Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration. *Arzneimittelforschung* 2003; 53:201-205.
 27. **Grassi C, Salvatori E, Rosignoli MT, et al.** Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respiration* 2002; 69:217-222.
 28. **Keam SJ, Perry CM.** Prulifloxacin. *Drugs* 2004; 64:2221-2234; discussion 2235-2236.
 29. **Cogo R, Ramponi A.** Infezioni delle basse vie respiratorie nell'adulto. Revisione della letteratura ed esperienza monocentrica con prulifloxacin. *Trends Med* 2005; 5:211-217.
 30. **Roveta S, Schito AM, Marchese A, et al.** Microbiological rationale for the utilisation of prulifloxacin, a new fluoroquinolone, in the eradication of serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:366-372.

Produzione di energia verde

CHINA PLUS

Plus green

plus green

ENERGIA VERDE

100
80
60
40
20
0



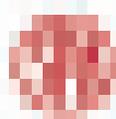
Fonte: www.nasdaq.com
Fonte: www.eia.doe.gov

Investimenti in energia verde
risorse di rinnovabili
di tecnologia

Investimenti in energia verde
risorse di rinnovabili
di tecnologia

Investimenti in energia verde
risorse di rinnovabili
di tecnologia

Investimenti in energia verde
risorse di rinnovabili
di tecnologia



Investimenti in energia verde
risorse di rinnovabili
di tecnologia