



opinioni/ipotesi

Significato clinico dell'intervallo libero da infezione nel trattamento delle riacutizzazioni batteriche di bronchite cronica*

Sanford Chodosh, MD, FCCP

L'utilizzo razionale ed appropriato degli antibiotici nei pazienti con riacutizzazioni di bronchite cronica (acute exacerbation of chronic bronchitis, AECB) è di grande interesse, dal momento che circa la metà di questi pazienti non hanno infezione batterica. Tipicamente, il risultato della terapia antimicrobica nei pazienti con riacutizzazione batterica di bronchite cronica (acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis, ABECB) non è l'eradicazione del patogeno ma la risoluzione della sintomatologia acuta. Tuttavia, l'intervallo di tempo prima della successiva riacutizzazione batterica può essere un'altra importante variabile, dato che la frequenza delle riacutizzazioni influirà sulla salute generale del paziente e la rapidità del deterioramento polmonare nel tempo. I trial clinici che confrontano le terapie antimicrobiche generalmente valutano come endpoint primario per i pazienti con AECB la risoluzione dei sintomi, indipendentemente dal fatto che la riacutizzazione sia confermata di natura batterica. Idealmente, l'approccio scientifico per valutare l'efficacia della terapia antibiotica nelle ABECB dovrebbe includere la misura dei tassi di eradicazione batterica acuta in pazienti con infezione batterica bronchiale documentata seguita dalla misura dell'intervallo libero da infezione (IFI), cioè, il tempo prima della successiva ABECB. L'impiego di queste variabili può rappresentare un modello per il confronto di diverse terapie antimicrobiche. Nel momento in cui avremo imparato di più su come gli antibiotici possano influire sull'IFI, le decisioni terapeutiche dovranno essere adattate in modo da assicurare il trattamento ottimale a lungo termine delle ABECB.

(*CHEST Edizione Italiana* 2005; 3:69-74)

Parole chiave: bronchite acuta; riacutizzazione di bronchite cronica; antibiotici; intervallo libero da malattia; intervallo libero da infezione

Abbreviazioni: ABECB = riacutizzazione batterica di bronchite cronica; AECB = riacutizzazione di bronchite cronica; CB = bronchite cronica; DFI = intervallo libero da malattia; IFI = intervallo libero da infezione; TMP/SMX = trimetoprim/sulfametossazolo

Si stima che la bronchite cronica (CB) interessi circa 13 milioni di persone negli Stati Uniti (circa il 5% della popolazione totale).¹⁻³ La riacutizzazione di CB (AECB) è un evento frequente e fastidioso ed è responsabile di una morbilità significativa ed una

perdita di tempo per il lavoro e le normali attività. Anche i sintomi stabili rappresentati da tosse cronica, produzione di espettorato ed un certo grado di dispnea influenzano il benessere e la qualità di vita dei pazienti con CB. Le AECB aumentano il disagio di base, e la frequenza delle riacutizzazioni può incidere nel lungo periodo sul declino dello stato di salute e sulla funzione polmonare.^{4,5} La pronta diagnosi dell'eziologia di una AECB seguita da una terapia specifica può ridurre la durata dello stato patologico.⁶ Un'opportuna e repentina terapia può anche migliorare lo stato generale del processo patologico che, se lasciato non trattato, può determinare un declino della funzione polmonare e disabilità.⁷

*Dalla Boston University School of Medicine, Boston, MA. Manoscritto ricevuto il 17 marzo 2004; revisione accettata il 9 novembre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Sanford Chodosh, MD, FCCP, 35 Oak Hill Rd, Wayland, MA 01778-2917; e-mail: schodosh15@comcast.net

(*CHEST* 2005; 127:2231-2236)

La pratica del trattamento empirico delle AECB con antimicrobici senza prima stabilire una eziologia batterica comporta problemi sia medici che economici.¹ Gli stessi si pongono anche per il trattamento antibiotico delle bronchiti acute in pazienti senza CB sottostante.^{8,9} La terapia antimicrobica è utile solo per le riacutizzazioni batteriche di CB (ABECB). Sebbene le abitudini prescrittive nel trattamento della AECB si basino sui risultati di trial clinici comparativi, questi studi considerano tipicamente un'alta percentuale di pazienti senza infezione batterica dimostrata e possono fornire un'informazione ingannevole riguardo l'efficacia dell'antibiototerapia.^{3,10} Inserire nei trial clinici ampie percentuali di AECB non batteriche indebolisce il valore dei risultati clinici, dato che molti di questi casi sono autolimitanti o trattati in associazione con una terapia di supporto. Le più evidenti implicazioni mediche ed economiche della pratica corrente sono rappresentate da un più alto costo complessivo per antibiotici non necessari ed un maggior rischio di sviluppare resistenze batteriche.^{8,11} Inoltre, favorire l'impiego di una terapia antimicrobica empirica potrebbe precludere la possibilità di fornire una terapia specifica appropriata per le altre possibili cause di AECB.

L'opportuna valutazione di una terapia antimicrobica della ABECB dipende dall'esame attento ed adeguato dell'espettorato dei pazienti. Le basi per la valutazione dell'espettorato sono state riportate in passato.^{6,12-15} Tuttavia, il nostro contesto clinico non si può permettere di affrontare un'attenta analisi di ciascun paziente, in particolare nelle cliniche di primo livello, principalmente per il tempo e i vincoli imposti dalle linee guida clinico-laboratoristiche. Per questa ragione, al fine di impostare un ciclo terapeutico razionale sono state pubblicate numerose strategie terapeutiche con una metodologia basata su evidenze esigue.¹⁶⁻¹⁸ Gli aspetti pratici di quest'ultime non saranno affrontati in questo lavoro. La discussione che segue esaminerà l'impiego dell'intervallo libero da infezione (IFI) nella determinazione dell'efficacia di un trattamento antibiotico per le ABECB, e come l'IFI possa influenzare le decisioni terapeutiche nella scelta di un antibiotico ottimale. In questa analisi sono stati considerati trial clinici comparativi condotti su ABECB e AECB che comprendevano un follow-up a lungo termine (≥ 6 mesi) per misurare l'intervallo di tempo prima della successiva riacutizzazione.

IFI

Malgrado nel corso degli anni siano stati condotti numerosi trial clinici di confronto fra diverse terapie antibiotiche per il trattamento delle AECB, gli studi

in cui tutti o un'ampia percentuale di pazienti abbiano una ABECB documentata possono fornire una più accurata valutazione dell'efficacia di una terapia antibiotica. Dal momento che questi trial di solito non dimostrano differenze significative tra i farmaci antibiotici riguardo la loro efficacia a breve termine (da 14 a 21 giorni dopo la fine del trattamento), le differenze tra le diverse opzioni terapeutiche possono essere osservate solo quando vengono condotti follow-up a lungo termine (≥ 6 mesi). L'IFI, definito come il tempo in giorni dalla fine della terapia all'insorgere della successiva ABECB, può fornire importanti informazioni riguardo l'efficacia a lungo termine della terapia antibiotica.^{6,19} L'IFI è di gran lunga differente dall'intervallo libero da malattia (DFI), che non necessariamente attribuisce le riacutizzazioni iniziali e/o successive a cause batteriche. Le problematiche sull'utilizzo del DFI per valutare l'efficacia antimicrobica saranno descritte in seguito.

I farmaci che prolungano l'IFI possono offrire importanti vantaggi clinici ed economici.^{4,19} Una riduzione della frequenza delle riacutizzazioni comporterà meno visite ambulatoriali e potenziali ospedalizzazioni, e un ridotto utilizzo di antibiotici, riducendo i costi medici complessivi. Un minor ricorso ad antibiotici può anche ridurre il rischio di sviluppare resistenze dal momento che il loro utilizzo è stato associato all'instaurarsi di resistenze.¹¹ Alcuni studi^{5,20} hanno anche suggerito che i pazienti con episodi più frequenti di AECB presentino un più rapido deterioramento della funzione polmonare ed un peggior stato di salute generale. Inoltre, i pazienti con una ricaduta precoce dopo la terapia antibiotica presentano effetti negativi prolungati sulla salute generale.²¹

Dati provenienti da diversi trial clinici^{10,22-25} suggeriscono che certi regimi antimicrobici piuttosto che altri possono prolungare l'IFI (Tabella 1). In base a questi studi, i fattori che sembrano avere importanza sono i seguenti: (1) l'uso di antimicrobici che, *in vitro* e *in vivo*, forniscono livelli ematici e tissutali al di sopra delle minime concentrazioni inibenti per tutti i comuni batteri patogeni nelle ABECB; (2) l'antimicrobico dovrebbe essere battericida; (3) il tasso acuto di eradicazione di patogeni nelle ABECB dovrebbe essere almeno del 90%; (4) la frequenza delle ricadute durante la terapia o entro 14-21 giorni dopo la cessazione della terapia dovrebbe essere $< 10\%$; (5) il dosaggio durante la terapia dovrebbe essere la quantità ottimale necessaria a soddisfare i quattro fattori precedenti; e (6) dovrebbe essere aggiunta un'adeguata terapia di supporto durante e dopo il trattamento antimicrobico; per esempio, broncodilatatori, terapie che facilitano la clearance dell'espettorato e adeguate modificazioni dello stile di vita.

Tabella 1—Confronto fra IFI in diversi trial clinici*

Trattamento	Successo clinico, %	Durata IFI, gg†	Valore di p
Chodosh e coll. ¹⁰			
TMP/SMX (160/800 mg bid/14 gg)	100	62	< 0,05
Ampicillina (500 mg/qid/14 gg)	100	96	
Chodosh e coll. ²²			
Ciprofloxacina (500 mg bid/14 gg)	90	142	0,15
Claritromicina (500 mg bid/14 gg)	82	51	
Chodosh e coll. ²³			
Ciprofloxacina (500 mg bid/14 gg)	93	146	0,37
Cefuroxime axetil (500 mg bid/14 gg)	90	178	
Chodosh e coll. ²⁴			
Ciprofloxacina (750 mg bid/14 gg)	100	213	NS
Ampicillina (500 mg qid/14 gg)	100	202	
Chodosh e coll. ²⁵			
Doxiciclina (100 mg bid/14 gg)	87	166	NR
Cefalexin (500 mg qid/14 gg)	80	38	

*NS = non statisticamente significativo; NR = non riportato.

†Comprende i fallimenti terapeutici.

La comprensione dei meccanismi fisiopatologici che controllano l'IFI rimane ampiamente ipotetica. Alcuni studi^{10,26,27} suggeriscono che i pazienti con CB abbiano una colonizzazione batterica persistente, particolarmente l'*Haemophilus influenzae*, anche dopo un regime antimicrobico. Studi qualitativi e quantitativi sulla citologia dell'espettorato raccolto durante la fase di stabilità, all'insorgere di una ABECB, e alla fine di un trattamento di successo con ampicillina hanno rivelato una consistente presenza di batteri nelle cellule esfoliate dell'epitelio bronchiale.¹⁰ Il numero delle cellule dell'epitelio bronchiale con batteri intracellulari ($\times 10^6/d$) ai giorni 0, 14 e 28 dopo l'inizio di un ciclo di 14 giorni con ampicillina era di $4,0 \pm 1,1$, $8,8 \pm 1,9$ e $3,1 \pm 0,8$, rispettivamente (\pm ES). Queste osservazioni suggeriscono che l'eliminazione dei patogeni dall'espettorato non assicura che i batteri siano stati completamente eradicati dal tessuto bronchiale e supportano il concetto dell'infestazione mucosa cronica. Un rapporto più recente²⁷ sostiene l'idea che la colonizzazione cronica da parte di *H influenzae* in pazienti con BPCO possa causare riacutizzazioni intermittenti. Di conseguenza, l'IFI può fornire un'indicazione su come un particolare regime antimicrobico influisca sulla popolazione patogena residente presente nei tessuti polmonari.

È ragionevole ipotizzare che meno patogeni vitali rimangano nel tessuto bronchiale dopo il trattamento antimicrobico, più tempo servirà alla popolazione batterica per crescere sufficientemente e indurre una nuova riacutizzazione. Tuttavia, questa ipotesi non esclude la possibilità che un nuovo patogeno determini un episodio di ABECB. Sethi e coll.²⁸ hanno seguito 81 pazienti con CB per 56 mesi e hanno

dimostrato che l'isolamento di un nuovo ceppo di *H influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Moraxella catarrhalis* si associava ad un rischio significativamente più elevato di riacutizzazione. In uno studio prospettico²⁶ su 48 pazienti con una riacutizzazione purulenta e coltura positiva dell'espettorato (*H influenzae* in 27 pazienti), 17 pazienti avevano colture dell'espettorato positive anche dopo 10 giorni di cefuroxime axetil. Questi pazienti presentavano marker infiammatori nell'espettorato significativamente più elevati rispetto ai pazienti che avevano ottenuto l'eradicazione batterica. Questo studio fornisce la prova del ruolo dei batteri nell'infiammazione bronchiale durante una riacutizzazione e dopo la risoluzione, e supporta l'evidenza che associa una carica batterica all'infiammazione delle vie aeree.²⁹

Quando vengono valutati i dati sugli IFI insieme ai tassi di risoluzione acuta e di ricaduta precoce, si possono notare differenze fra i diversi trattamenti antimicrobici che non sono evidenti quando vengono valutati solo gli outcome a breve termine. Trial in doppio cieco, con disegno crossover hanno il vantaggio di eliminare in gran parte la variabilità di risposta fra i pazienti che si osserva comunemente negli studi con disegno a gruppi paralleli.^{10,24,25} Ciò è particolarmente importante per i trial clinici sulle ABECB, dato che la gravità della malattia e la frequenza delle ABECB può variare considerevolmente nei pazienti con CB.

L'IFI può migliorare significativamente la capacità di confronto dell'efficacia degli antimicrobici, o di differenti regimi di dosaggio di un singolo antimicrobico (Tabella 1). Uno studio precedente¹⁰ che ha confrontato il trimetoprim/sulfametossazolo (TMP/SMX) con ampicillina ha dimostrato percentuali

simili di risoluzione acuta, ma IFI notevolmente differenti (62 giorni vs 96 giorni per TMP/SMX e ampicillina, rispettivamente). Sono rilevabili differenze anche tra diversi dosaggi dello stesso farmaco. In vari studi^{22,24} è stato evidenziato come la ciprofloxacina 500 mg bid abbia un IFI medio di circa 145 giorni, mentre 750 mg bid abbia un IFI > 200 giorni, sebbene le percentuali di eradicazione acuta e miglioramento clinico fossero simili con entrambi i dosaggi.

Quando un antimicrobico è manifestamente inferiore ad altri più efficaci in base ad una scarsa percentuale di risposta acuta ed un'alta percentuale di fallimenti terapeutici, l'IFI medio è necessariamente breve. In studi con cefalexin e cefaclor, le percentuali di cura acuta (80% e 69%, rispettivamente) erano scarse e gli IFI molto brevi (38,4 e 19,1 giorni, rispettivamente).²⁵ Ciò non è una sorpresa considerando che i fallimenti terapeutici vengono conteggiati come 0 giorni durante il calcolo dell'IFI.

Oltre che in studi crossover, l'IFI è stato calcolato anche in indagini multicentriche, in doppio cieco e a gruppi paralleli.^{22,23} Allo scopo di raggiungere un adeguato potere statistico, il numero richiesto di pazienti con ABECB è spesso significativamente più alto rispetto ad uno studio crossover. Dal momento che esistono frequentemente vincoli nei tempi di completamento degli studi multicentrici, spesso si stabilisce un cut-off a 6-12 mesi di follow-up cosicché gli IFI più lunghi vengono ridotti ai giorni massimi consentiti per il follow-up, comportando probabilmente una sottostima dell'IFI. Tuttavia, rimane da determinare come si comporti l'IFI 6-12 mesi dopo il completamento di un regime antimicrobico.

Esistono diverse limitazioni nel disegno dei trial

clinici sulle ABECB che possono contribuire alla difficoltà di determinare il valore di una terapia antimicrobica e rendere la misura dell'IFI impossibile o inaffidabile. Alcune di queste sono: (1) diagnosi imprecisa della malattia bronchiale cronica sottostante; (2) fallimento nell'escludere le AECEB che non hanno eziologia batterica; (3) ridotto follow-up a breve termine; (4) dipendenza da parametri soggettivi o secondari piuttosto che da misure oggettive dell'infezione; (5) ridotto numero di soggetti con infezione batterica per rilevare le differenze o la reale equivalenza tra i regimi antimicrobici e (6) disegni dello studio che mancano di potere statistico adeguato per rilevare differenze significative tra i trattamenti.

È importante differenziare l'IFI dal DFI, il quale è stato utilizzato in parecchi studi³⁰⁻³³ (Tabella 2). Questi studi³⁰⁻³³ hanno diversi difetti metodologici. Essi hanno utilizzato come endpoint il tempo fino al successivo episodio di AECEB indipendentemente dalla sua eziologia (batterica o non batterica). La letteratura^{2,34} suggerisce che circa il 50% di tutte le AECEB siano non batteriche. I soggetti in cui falliva il trattamento iniziale venivano esclusi dal gruppo DFI e la quota di AECEB documentate come ABECB era molto bassa, come si osserva in molti studi a breve termine su antibiotici.^{2,17,34} Per fare un esempio, un trial clinico pubblicato recentemente³³ ha confrontato la terapia standard e con moxifloxacina nel trattamento delle AECEB con valutazioni mensili fino a 9 mesi dopo il trattamento. È stato osservato un DFI medio più lungo nel gruppo trattato con moxifloxacina rispetto al gruppo trattato con claritromicina (132,8 giorni vs 118,0 giorni, rispettivamente; $p = 0,03$), sebbene non sia stata osservata alcuna differenza nel verificarsi di nuove riacutizza-

Tabella 2—Ricorrenza di AECEB entro 9 mesi dopo la terapia

Trattamento (Periodo di follow-up)	Successo clinico, %	% Ricorrenza†	Valore di p ‡
Read e coll. ³⁰			
Ciprofloxacina (500 mg bid/7 gg)	89,1	36,3	0,812
Amoxicillina/clavulanato (625 mg tid/7 gg per 6 mesi)	90,1	41,0	
Wilson e coll. ³¹			
Gemifloxacina (320 mg qd/5 gg)	85,4	29,0	0,016
Claritromicina (500 mg bid/7 gg per 26 settimane)	84,6	41,5	
Grassi e coll. ³²			
Moxifloxacina (400 mg qd/5 gg)	90,6	23,3	> 0,05
Ceftriaxone (1 g qd/7 gg per 6 mesi)	89,0	28,3	
Wilson e coll. ³³			
Moxifloxacina (400 mg qd/5 gg)	87,2	55,2	NR
Terapia standard (9 mesi)§	84,2	55,2	

*Sulla popolazione di pazienti del protocollo (o equivalente).

†Esclude i fallimenti terapeutici.

‡Determinato per le differenze fra le percentuali di ricorrenza.

§Amoxicillina (500 mg tid/7 gg), claritromicina (500 mg bid/7 gg) o cefuroxime-axetil (250 mg bid/7 gg).

|| Non riportato.

zioni durante il periodo di follow-up. Tuttavia, solo circa il 20% della popolazione con intento di cura inclusa nell'analisi di follow-up aveva un'infezione batterica documentata al momento dell'ingresso nello studio e non sono state riportate le eziologie batteriche delle successive riacutizzazioni. Considerando queste limitazioni degli studi sul DFI, il suo valore come indice di efficacia di una terapia antimicrobica appare discutibile. Gli studi sull'IFI con disegno tale da evitare i fattori negativi precedentemente descritti sono in grado di fornire una più accurata valutazione dell'efficacia di un particolare antibiotico nel trattamento delle ABECB. Comunque, i trial controllati^{31,32} che hanno suggerito un migliore DFI per i chinoloni hanno confermato una più alta eradicazione batterica (particolarmente di *H influenzae*) con i chinoloni respiratori.

INSERIMENTO DELL'IFI NEI TRIAL CLINICI FUTURI

L'IFI, in associazione con gli outcome clinici a breve termine, può fornire informazioni pratiche riguardo l'efficacia a lungo termine degli antibiotici nel trattamento delle ABECB. Tuttavia, gli studi devono essere adeguatamente disegnati e condotti in modo tale da fornire un'accurata valutazione dei dati. In primo luogo, nei trial clinici che misurano l'efficacia della terapia antibiotica dovrebbero essere inclusi solo i pazienti con ABECB documentata. Questo è indispensabile quando cerchiamo di misurare l'IFI, dato che un'ampia quota di soggetti con ABECB non documentata ridurrebbe l'utilità dei dati. In secondo luogo, i trial clinici dovrebbero includere un periodo di follow-up a lungo termine che si estenda almeno a 6-12 mesi dopo la fine della terapia per documentare il momento della successiva riacutizzazione. Infine, il numero dei pazienti con ABECB dev'essere adeguato per fornire un'analisi statisticamente solida per confrontare qualunque differenza o somiglianza fra i due trattamenti antibiotici.

RIASSUNTO

Il razionale di estendere la durata dell'IFI è chiaro. Un più lungo IFI significa meno ABECB subite dal paziente con CB, comportando meno visite ambulatoriali ed ospedalizzazioni ed un ridotto utilizzo di antibiotici. Inoltre, una ridotta frequenza delle riacutizzazioni può ridurre la rapidità del deterioramento della funzione polmonare in questi pazienti e migliorare lo stato di salute globale. I vantaggi economici di un più lungo IFI possono essere anch'essi significativi. La nostra conoscenza delle basi fisiopatologiche per spiegare l'IFI rimane ampiamente ipotetica. Tuttavia, i dati provenienti da numerosi

trial clinici^{10,22,23,25} suggeriscono che certi regimi terapeutici allungano l'IFI. Per comprendere più pienamente il collegamento tra gli antibiotici e l'IFI, è necessario che gli studi futuri valutino le ABECB separatamente dalle AECB.

RINGRAZIAMENTO: Vorrei ringraziare Marco P. Cicero, PhD, per il supporto editoriale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Halpern MT, Higashi MK, Bakst AW, et al. The economic impact of acute exacerbations of chronic bronchitis in the United States and Canada: a literature review. *J Manag Care Pharm* 2003; 9:353-359
- 2 Sethi S. Infectious exacerbation of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(suppl A):97-105
- 3 Obaji A, Sethi S. Acute exacerbations of chronic bronchitis: what role for the new fluoroquinolones? *Drugs Aging* 2001; 18:1-11
- 4 Saint S, Flaherty KR, Abrahamse P, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clin Ther* 2001; 23:499-512
- 5 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422
- 6 Chodosh S. Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. *Am J Med* 1987; 82(suppl 4A):154-163
- 7 Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1298-1303
- 8 Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, et al. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33:757-762
- 9 Gonzales R, Steiner JF, Lum A, et al. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 1999; 281:1512-1519
- 10 Chodosh S, Eichel B, Ellis C, et al. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole with ampicillin in acute infectious exacerbations of chronic bronchitis: a double-blind crossover study. *Rev Infect Dis* 1982; 4:517-527
- 11 Doern GV. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33(suppl 3):S187-S192
- 12 Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, et al. Quantitative sputum gram stains in chronic bronchial disease. *Lung* 1979; 156:265-270
- 13 Chodosh S. Examination of sputum cells. *N Engl J Med* 1970; 282:854-857
- 14 Chodosh S. Valid information from sputum: don't throw out the baby with the bath water. *Chest* 1999; 116:6-8
- 15 Medici TC, Chodosh S. Sputum cell dynamics in bacterial exacerbations of chronic bronchial disease. *Arch Intern Med* 1972; 129:597-603
- 16 Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:595-599
- 17 Flaherty KR, Saint S, Fendrick AM, et al. The spectrum of acute bronchitis: using baseline factors to guide empirical therapy. *Postgrad Med* 2001; 109:39-47

- 18 Bach PB, Brown C, Gelfand SE, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134:600–620
- 19 Anzueto A, Rizzo JA, Grossman RF. The infection-free interval: its use in evaluating antimicrobial treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1344–1345
- 20 Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847–852
- 21 Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58:589–593
- 22 Chodosh S, Schreurs A, Siami G, et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 2000; 27:730–738
- 23 Chodosh S, McCarty J, Farkas S, et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:722–729
- 24 Chodosh S, Tuck J, Stottmeier KD, et al. Comparison of ciprofloxacin with ampicillin in acute infectious exacerbations of chronic bronchitis: a double-blind crossover study. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 5A):107S–112S
- 25 Chodosh S, Tuck J, Pizzuto D. Comparative trials of doxycycline versus amoxicillin, cephalexin and enoxacin in bacterial infections in chronic bronchitis and asthma. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988; 53:22–28
- 26 White AJ, Gompertz S, Bayley DL, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58:680–685
- 27 Murphy TF, Brauer AL, Schiffmacher AT, et al. Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:266–272
- 28 Sethi S, Evans N, Grant BJB, et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347:465–471
- 29 Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109:288–295
- 30 Read RC, Kuss A, Berrisoul F, et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 1999; 93:252–261
- 31 Wilson R, Schentag JJ, Ball P, et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24:639–652
- 32 Grassi C, Casali L, Curti E, et al. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J Chemother* 2002; 14:597–608
- 33 Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125:953–964
- 34 Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316–1320