

## Innovazioni terapeutiche nelle infezioni del tratto urinario

**Alessandro Rossi**

Responsabile nazionale SIMG, Area Malattie Infettive

### Inquadramento generale

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano un problema clinico importante in ogni fascia di età, da quella pediatrica a quella geriatrica, e un carico di lavoro significativo per il Medico di Medicina Generale (MMG). Sono le seconde infezioni per frequenza dopo quelle respiratorie.

La Tabella I indica l'incidenza di cistiti acute ricavata dal database di Health Search. Tale incidenza si colloca intorno al 2,3%, con una buona corrispondenza rispetto ai dati della letteratura internazionale. Si calcola che ogni anno l'11% delle donne vadano incontro ad almeno un episodio di IVU e che più della metà della popolazione femminile ne soffra almeno una volta nel corso della vita <sup>1</sup>.

L'impatto finanziario, dovuto all'elevata incidenza delle IVU in Italia, risulta essere importante: da uno studio effettuato con 120 urologi risulta che il 40% del loro tempo di lavoro in un anno è dedicato a visite per infezioni urinarie. Vanno inoltre considerati tutti i costi dovuti alle prescrizioni, alle spese per visite domiciliari, alle ospedalizzazioni e tutti quei costi non strettamente legati al sistema sanitario (quali giorni di malattia) <sup>2</sup>. Negli Stati Uniti si è calcolato un costo diretto di 1,6 miliardi di dollari solo per il sesso femminile <sup>3</sup>. A ciò si devono aggiungere i costi indiretti (ad es. le giornate lavorative perse) e il disagio arrecato alla qualità di vita dei pazienti, per valutare complessivamente il *burden* (terminologia anglosassone che indica l'impatto, il peso della malattia), che è sicuramente di notevole entità.

Le IVU sono a volte considerate delle infezioni facili da trattare, ma questo giudizio non tiene conto delle percentuali di persistenza, recidiva e reinfezione, in genere molto elevate (Tab. II). È utile richiamare le definizioni di *persistenza*, che presuppone il persi-

**TABELLA II**  
Distribuzione per fasce di età.

Età	Cistite acuta	Cistite ricorrente
17-45 anni	39,2	22,5
46-65 anni	30,3	24,3
> 65 anni	30,5	53,2

stere degli stessi germi nelle urine malgrado la terapia, *recidiva*, che comporta la ricomparsa degli stessi germi entro 30 giorni dopo una transitoria eradicazione e *reinfezione*, comparsa di un nuovo tipo batterico o lo stesso dopo più di 30 giorni.

Oggi abbiamo la possibilità di inquadrare le IVU da un punto di vista diagnostico in modo abbastanza uniforme e condiviso internazionalmente. Infatti, contrariamente a quanto avviene per linee guida riguardanti altre patologie, la categorizzazione delle IVU è sostanzialmente identica nelle principali linee guida internazionali, quali le IDSA (*Infectious Disease Society of America*), ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) e infine le EAU (*European Association of Urology*), che sono le più recenti in quanto aggiornate nel 2006, cui facciamo riferimento.

Possiamo quindi parlare di:

- infezioni delle basse vie urinarie acute e non complicate;
- pielonefriti acute e non complicate;
- infezioni delle vie urinarie complicate e nei maschi (con o senza pielonefrite);
- urosepsi;
- uretriti;
- forme particolari (prostatite, epididimite, orchite).

**TABELLA I**  
Incidenza delle cistiti acute.

Anno	Popolazione di riferimento	N. cistiti registrate	Incidenza %
1999	270.626	3634	1,34
2000	267.701	8277	3,09
2001	430.374	11.047	2,57
2002	457.672	10.768	2,35
			2,33 ± 0,73

Parliamo di *infezioni complicate* quando queste sono associate a disturbi metabolici o a gravi comorbidità, ovvero secondarie ad alterazioni anatomiche o funzionali che possano interferire con il drenaggio urinario. Per definizione, si intendono complicate le infezioni urinarie nel corso della gravidanza, della menopausa (a causa delle modificazioni delle mucose urogenitali) e nel sesso maschile (dovute alla conformazione anatomica dell'apparato urinario e al rischio di penetrazione di germi nel tessuto prostatico). Un cenno a parte merita la *batteriuria asintomatica*. Essa rappresenta un problema di frequente riscontro in Medicina Generale e la sua prevalenza aumenta nella popolazione anziana. Il trattamento antibiotico va riservato esclusivamente a selezionati gruppi di pazienti, quali le donne in gravidanza o i casi di batteriuria da catetere, se essa persiste oltre le 48 ore dalla rimozione dello stesso.

### Terapia antibiotica

I criteri generali per l'utilizzo di un antibiotico nel trattamento delle infezioni del tratto genitourinario sono essenzialmente rappresentati da:

- *spettro antimicrobico*, tale da coprire la massima parte dei ceppi patogeni causa di infezione;
- *caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche*, tali da permettere la concentrazione adeguata nelle urine e la diffusibilità nei tessuti genitourinari (prostata *in primis*);
- *sicurezza, tollerabilità, comodità d'uso*;
- *costo*.

Lo studio osservazionale ICeA (Indagine sulle Cistiti e Antibiotici), già pubblicato su questa Rivista <sup>4</sup>, ci offre un'esauriente panoramica sui germi causa delle IVU ambulatoriali in Italia (Fig. 1).

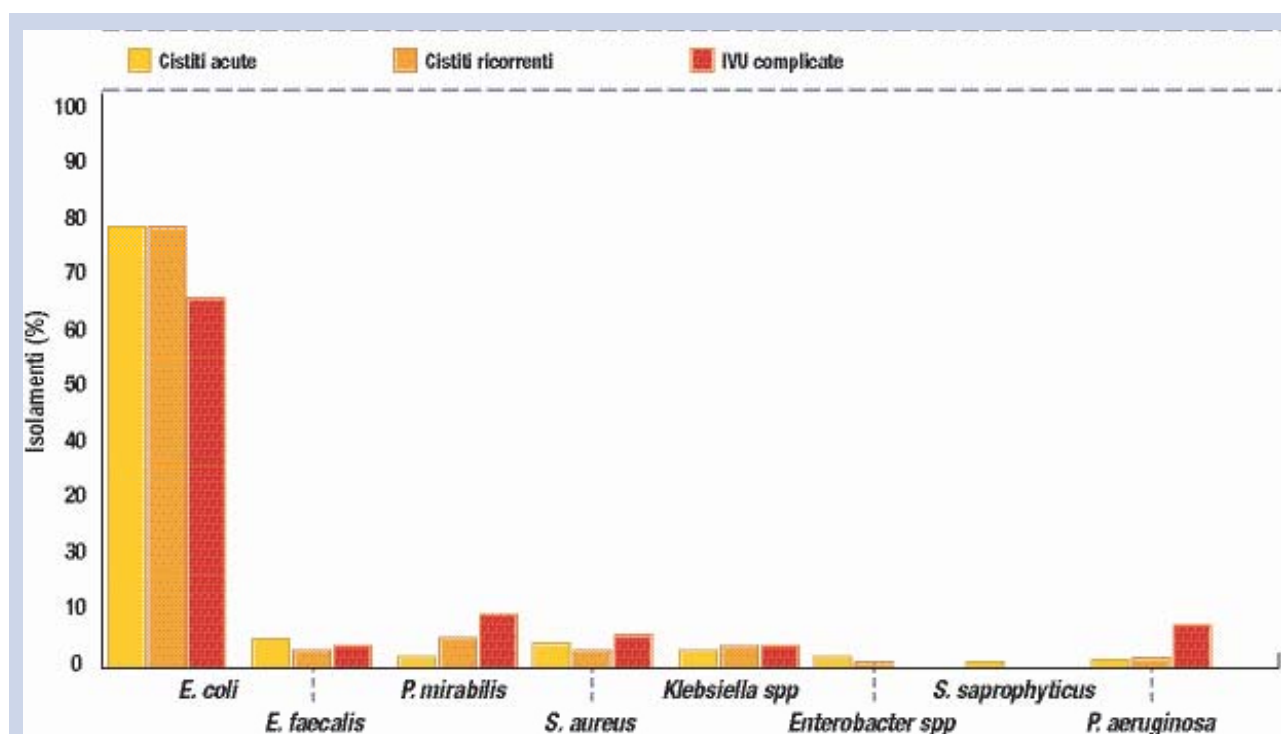
Il germe nettamente prevalente si conferma essere l'*Escherichia*

*coli*, sia nelle forme non complicate sia in quelle complicate, anche se in queste ultime incrementa la presenza di *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Ulteriore criterio adottabile ai fini di un'appropriata terapia viene fornito dall'adeguatezza dei dosaggi somministrati, non solo in termini quantitativi ma anche temporali, vale a dire l'intervallo tra le dosi e la durata totale della terapia. Per quanto riguarda quest'ultima, ricordiamo come ormai tutte le linee guida concordano nell'indicare in tre giorni la durata ottimale del trattamento nelle IVU non complicate, perlomeno utilizzando farmaci di prima scelta (cotrimoxazolo e ciprofloxacina). Trattamenti di durata superiore non offrono significativi vantaggi.

Se un antibiotico viene utilizzato con dosaggi appropriati e con un giusto intervallo tra le dosi, allora raggiungiamo un altro obiettivo importante della terapia, quello di limitare la selezione di ceppi batterici resistenti. Sappiamo che il problema delle resistenze agli antibiotici rappresenta una vera e propria emergenza, in quanto tali farmaci sono gli unici in grado di condizionare non solo l'esito dell'intervento terapeutico, ma anche l'intero ecosistema, tramite la diffusione non solo locale di microrganismi selezionati alla resistenza. Per valutare la "propensione" che ciascun antibatterico ha di selezionare resistenza, si può utilizzare il rapporto tra AUC (la quantità di farmaco che si distribuisce nell'organismo in funzione del tempo) e MIC (concentrazione minima inibente la crescita di colonie batteriche). Tale rapporto viene detto AUC/MIC, che è altamente predittivo di eradicazione del microorganismo patogeno. Per i fluorochinoloni deve raggiungere almeno un valore di 125 per essere efficace <sup>5</sup>.

I fluorochinoloni orali sono generalmente indicati in prima istanza nel trattamento delle infezioni acute delle basse vie urinarie e nelle pielonefriti acute non complicate, insieme al cotrimoxazolo. Va specificato che i fluorochinoloni citati nelle linee guida



**Figura 1**

Germi associati a tipi specifici di infezioni urinarie in pazienti domiciliari.

internazionali sono ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina e ofloxacina.

Tutte le linee guida pongono l'attenzione sul problema delle resistenze al cotrimoxazolo e ne sconsigliano l'utilizzo ove l'epidemiologia locale dimostri una percentuale di resistenza dell'*E. coli* dal 10 al 20%<sup>7,8</sup>. Le alternative proposte sono rappresentate da nitrofurantoina e fosfomicina trometamolo. Per entrambi si osservano fenomeni di resistenza specialmente tra uropatogeni quali *Klebsiella* e *Proteus*. La nitrofurantoina va usata per sette giorni e presenta effetti collaterali frequenti a carico del tratto gastrointestinale. La fosfomicina va usata in monosomministrazione ed è più costosa degli altri farmaci<sup>3,8</sup>. Ricordiamo che i fluorochinoloni sono controindicati in gravidanza, in allattamento e in età pediatrica.

La Figura 4 rappresenta una flow-chart, ripresa e modificata da un lavoro di Gupta et al.<sup>6</sup>, che cerca di riassumere le strategie per il management delle infezioni acute non complicate nel sesso femminile. In essa si evidenzia come la scelta della *terapia antibiotica empirica ragionata* sia comunque quella più appropriata. Ciò corrisponde peraltro al comportamento abituale dei MMG italiani, come risulta anche dallo studio ICeA. Tale studio osservazionale, effettuato nel corso del 2001 da parte di 105 MMG italiani, riflette tra le altre cose le loro abitudini prescrittive (Tab. III) ed è stato oggetto di numerose valutazioni e osservazioni critiche. Oggi possiamo valutarlo anche alla luce delle diverse linee guida per il trattamento delle IVU successivamente pubblicate, quali le IDSA<sup>7</sup> e le EAU<sup>8</sup>. Esse vengono riprese e sintetizzate nella Tabella IV.

**TABELLA III**  
**Trattamento farmacologico effettuato in donne sessualmente attive affette da cistite acuta non complicata per le quali non è stata richiesta l'urinocultura (trattamento empirico) (prescrizioni che coprono il 94% del totale).**

Molecola	N	%	% cum.	PDD*	Giorni terapia		
				Media	DS	Media	DS
Fosfomicina trometamolo	148	26,5	26,5	3087,8	493,9	1,7	0,5
Norfloxacina	94	16,8	43,3	800,0	0,0	6,5	1,0
Ciprofloxacina	85	15,2	58,5	629,4	220,3	5,7	1,7
Cotrimoxazolo	55	9,8	68,3	1938,8	358,7	5,5	1,9
Levofloxacina	37	6,6	75,0	344,6	122,9	5,4	1,4
Acido pipemidico	32	5,7	80,7	787,5	70,7	6,8	1,9
Lomefloxacina	26	4,7	85,3	400,0	0,0	5,3	1,1
Pefloxacina	22	3,9	89,3	654,5	196,9	1,3	0,5
Amoxiclavulanico	16	2,9	92,1	2000,0	0,0	6,0	0,6
Nitrofurantoina	10	1,8	93,9	225,0	85,8	6,3	1,9
Altri	34	6,1					
Totale	559	100,0					

\* PDD espressa come mg giornalieri di principio attivo prescritto. Tra parentesi il numero totale di molecole diverse utilizzate.

**TABELLA IV**  
**Attuali linee guida per il trattamento delle infezioni genito-urinarie non complicate e complicate.**

Tipo di infezione urinaria	Patogeni più frequenti	Antibiotici suggeriti	Note
Batteriuria asintomatica	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae)</i> , <i>Stafilococchi coag. neg.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococchi gruppo B</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> ; se anziani, lungodegenti e cateterizzati: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Morganella morganii</i>	Sulfonamidi, nitrofurantoina, cotrimoxazolo, penicilline, cefalosporine e fluorochinoloni <sup>†</sup> solo in caso di batteriuria asintomatica in: donne in gravidanza* donne con batteriuria da catetere se ancora positive dopo 48 ore dalla rimozione del catetere; pazienti sottoposti a chirurgia urologica nei quali sia prevedibile il sanguinamento della mucosa uro-genitale	Il trattamento, se indicato, deve protrarsi per 3-7 giorni. Lo screening e il trattamento non sono indicati in caso di batteriuria asintomatica in: donne in premenopausa non in gravidanza; donne diabetiche; anziani in comunità; anziani istituzionalizzati; pazienti con lesioni spinali; pazienti cateterizzati con catetere <i>in situ</i>

(continua)

(Tabella IV segue)

Cistiti non complicate o infezioni non complicate delle basse vie urinarie	<i>Escherichia coli</i> 90%, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cotrimoxazolo, fluorochinoloni <sup>†</sup> ; in alternativa: pivmecillinam <sup>‡</sup> , nitrofurantoina, fosfomicina trometamolo <sup>§</sup>	Utilizzando i farmaci di prima scelta il trattamento deve protrarsi per 3 giorni. Con le alternative la terapia deve invece essere di 7 giorni. Il cotrimoxazolo non deve essere utilizzato in contesti ove la resistenza degli uropatogeni supera il 10-20%
Pielonefriti acute non complicate	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fluorochinolone orale <sup>†</sup> o cotrimoxazolo se le resistenze lo consentono; in alternativa cefalosporine di 2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup> gen. orali, aminopenicilline/BLI (in caso di Gram positivi) ± aminoglicoside	La terapia orale con fluorochinoloni deve essere protratta nelle forme acute per 7-10 giorni. Nelle forme gravi deve essere utilizzata la terapia parenterale seguita, quando il paziente è stabile, da un fluorochinolone orale o dal cotrimoxazolo se le resistenze lo consentono
Infezioni delle vie urinarie complicate incluse le pielonefriti complicate; infezioni delle vie urinarie ospedalizzate	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , altri enterobatteri, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( <i>Candida</i> )	Fluorochinoloni <sup>†</sup> , aminopenicilline/BLI, cefalosporine 2 <sup>a</sup> gen., cefalosporine 3 <sup>a</sup> gen.; in caso di fallimento dopo 1-3 giorni di terapia iniziale o nei casi clinicamente gravi: fluorochinolone anti- <i>Pseudomonas</i> (ciprofloxacina) se non utilizzato come terapia iniziale, acilaminopenicilline/BLI, cefalosporina 3 <sup>a</sup> o 4 <sup>a</sup> gen., carbapenemici ± aminoglicosidi; in caso di <i>Candida</i> fluconazolo, amfotericina B	La terapia deve protrarsi 3-5 giorni dopo lo sfebbramento e la rimozione dei fattori complicanti
Epididimiti e prostatiti	<i>Escherichia coli</i> , altri enterobatteri, <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Ureaplasma</i>	Fluorochinoloni <sup>†</sup> ; alternative nella prostatite acuta sono rappresentate da: cefalosporine di 2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup> gen.; in caso di <i>Chlamydia</i> o <i>Ureaplasma</i> : doxiciclina o macrolidi	La terapia delle forme acute si deve protrarre per 2 settimane e per le forme croniche 4-6 settimane o più
Urosepsi	<i>Escherichia coli</i> , altri enterobatteri; dopo manovre invasive urologiche prevedere patogeni multiresistenti: <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i>	Cefalosporine di 3 <sup>a</sup> o 4 <sup>a</sup> gen., fluorochinolone anti- <i>Pseudomonas</i> , acilaminopenicilline/BLI, carbapenemici ± aminoglicosidi	La terapia deve protrarsi 3-5 giorni dopo lo sfebbramento e la rimozione o il controllo dei fattori complicanti

<sup>†</sup> = non utilizzare i chinoloni in gravidanza; <sup>‡</sup> = fluorochinoloni a elevata eliminazione urinaria; BLI = inibitori delle beta-lattamasi; <sup>‡</sup> pivmecillinam = unica beta-lattamina con documentazione adeguata, non in commercio in Italia (in genere comunque i beta-lattamici risultano meno efficaci dei fluorochinoloni o del cotrimoxazolo); <sup>§</sup> = fosfomicina trometamolo in somministrazione singola. Da Lotti et al. <sup>9</sup>.

**TABELLA V**  
**Proprietà farmacocinetiche di ciprofloxacina a rilascio prolungato una volta al giorno e a rilascio immediato due volte al giorno.**

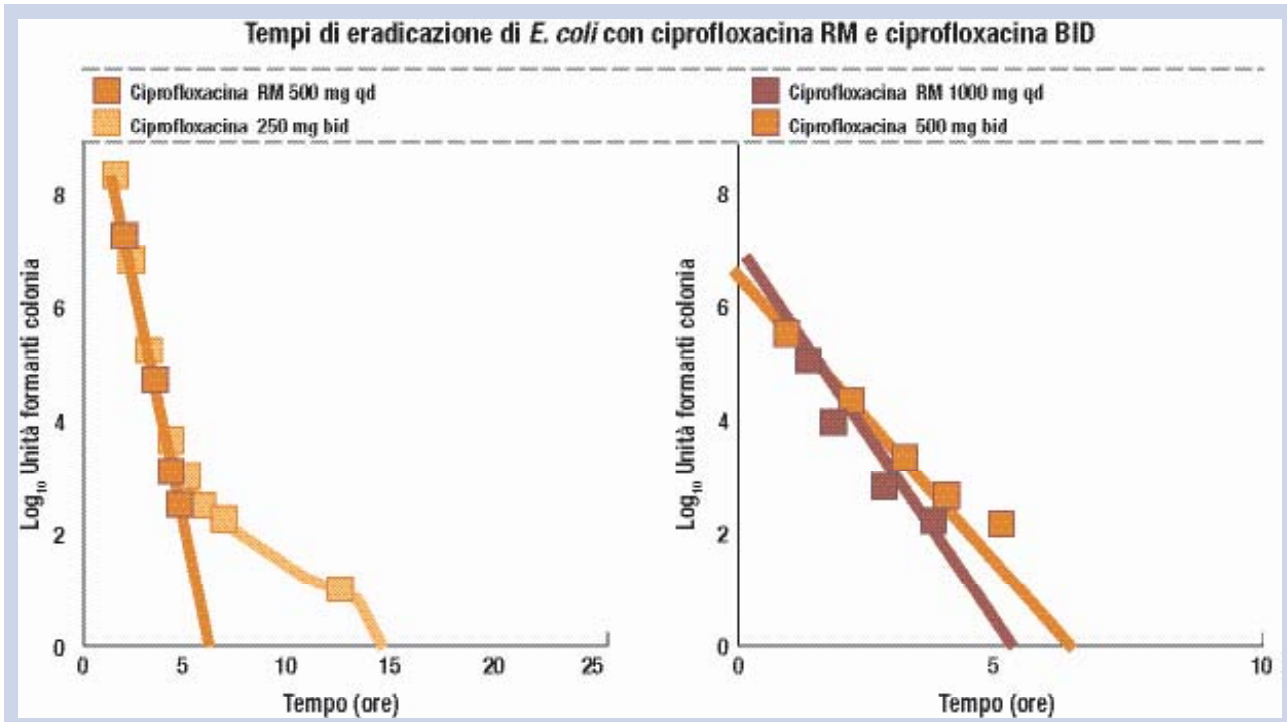
	C <sub>max</sub> (mg/l)	AUC <sub>0-24 h</sub> (mg h/l)	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)
Ciprofloxacina a rilascio prolungato 500 mg qd	1,59 ± 0,43	7,97 ± 1,87	6,6 ± 1,4	1,5 (1,0-2,5)
Ciprofloxacina a rilascio immediato 250 mg bid	1,14 ± 0,23	8,25 ± 2,15	4,8 ± 0,6	1,0 (0,5-2,5)
Ciprofloxacina a rilascio prolungato 1000 mg qd	3,11 ± 1,08	16,83 ± 5,65	6,31 ± 0,72	2,0 (1-4)
Ciprofloxacina a rilascio immediato 500 mg bid	2,06 ± 0,41	17,04 ± 4,79	5,66 ± 0,89	2,0 (0,5-3,5)

Valori espressi come media ± deviazione standard (DS). T<sub>max</sub> è espresso come media e range. C<sub>max</sub> = concentrazione massima di plasma; AUC<sub>0-24 h</sub> = area di concentrazione vs. curva del tempo durante le 24 ore successive alla dose; T<sub>1/2</sub> = emivita di eliminazione; T<sub>max</sub> = tempo per arrivare a C<sub>max</sub>.

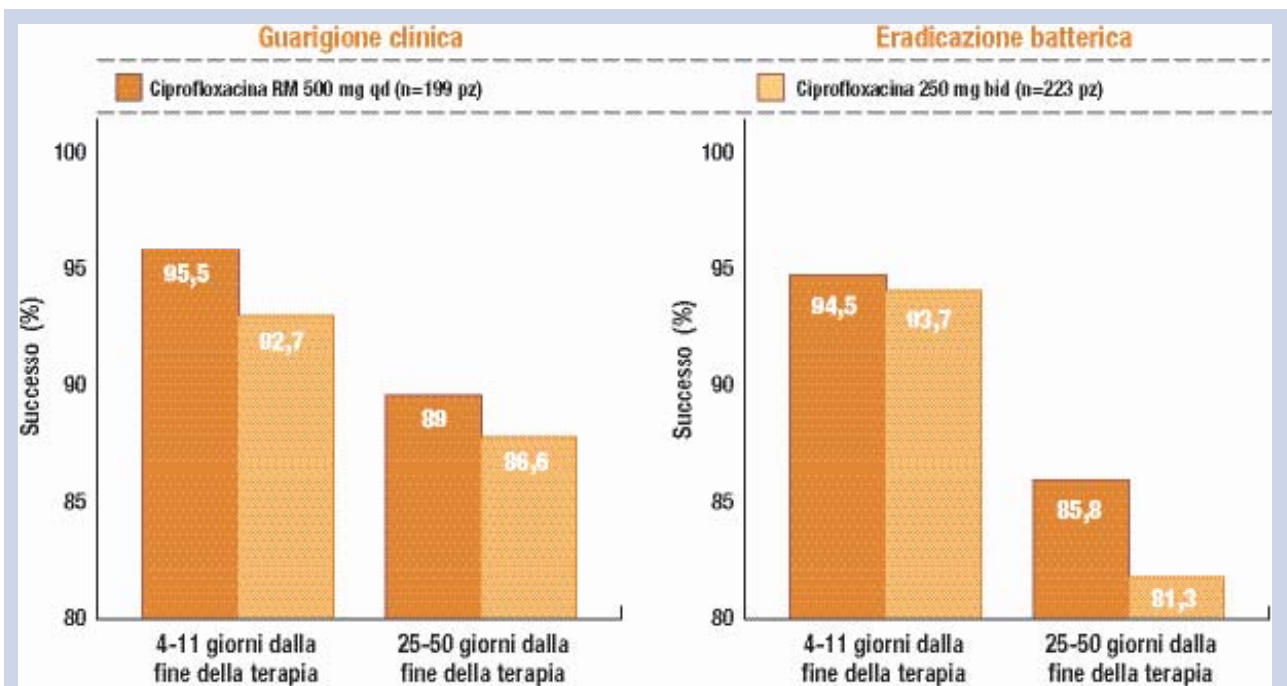
### Vantaggi delle formulazioni di ciprofloxacina a rilascio modificato

Alle classiche formulazioni di ciprofloxacina da assumere due volte al giorno, si affiancano oggi le formulazioni da 500 e 1000 mg a rilascio modificato (RM), che consentono la monosomministrazione giornaliera, che accresce la comodità d'uso e la compliance del paziente. L'involucro esterno della compressa, a

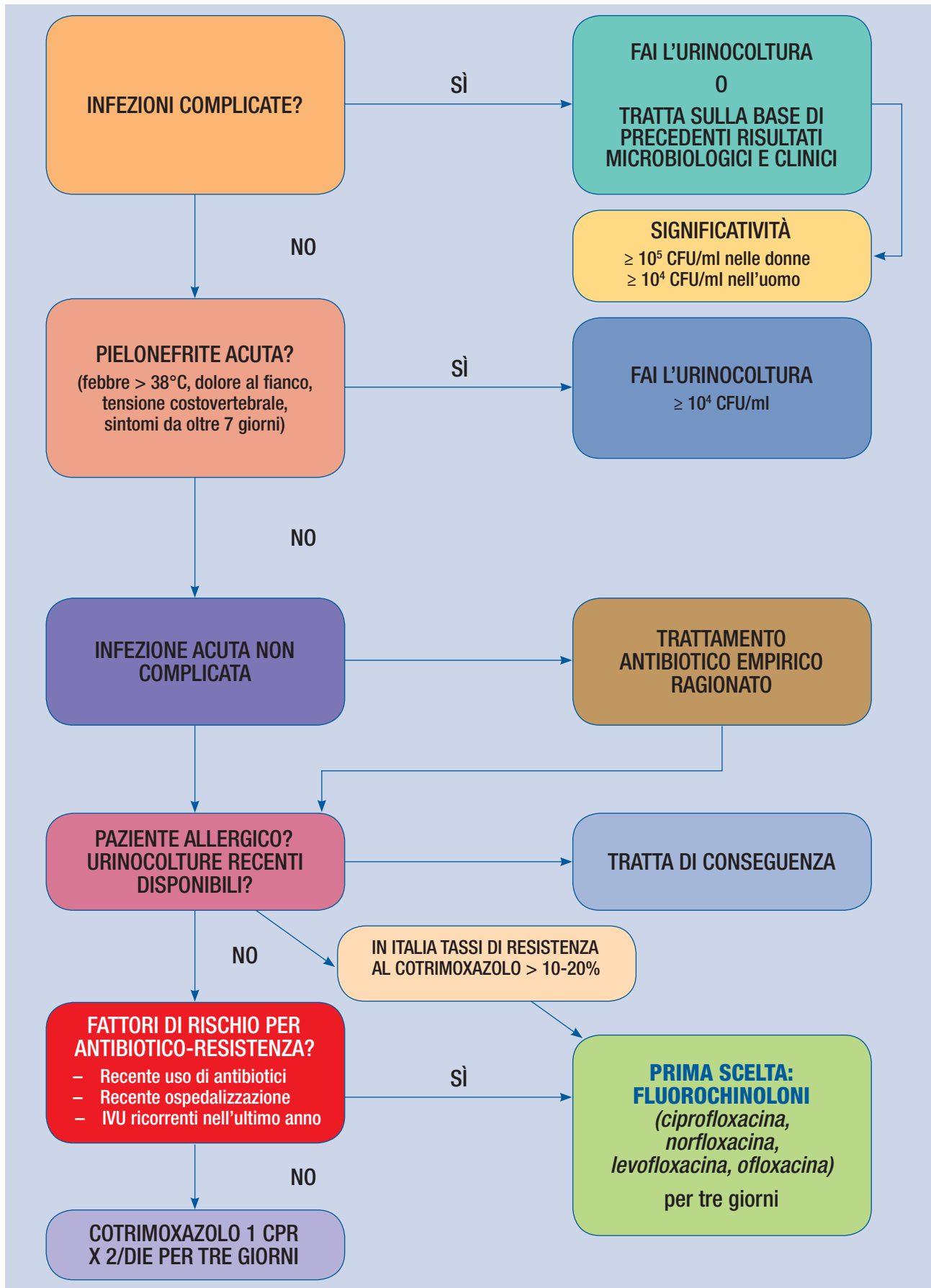
rapida dissoluzione, consente il rilascio immediato di una frazione pari al 35% della dose, tale da consentire una rapida comparsa dell'azione battericida, mentre il restante 65% avviene a rilascio prolungato, tale da consentire una concentrazione massima di plasma superiore alle concentrazioni minime inibenti dei patogeni sensibili nell'arco delle 24 ore. Tali migliorate caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche nei confronti delle versioni a rilascio normale sono riassunte nella Tabella V.



**Figura 2**  
Velocità di battericidia delle due formulazioni di ciprofloxacina nei confronti di *Escherichia coli*.



**Figura 3**  
Successo clinico e microbiologico al Test Of Cure (TOC) e al follow-up con ciprofloxacina RM 500 mg in monosomministrazione giornaliera vs. ciprofloxacina 250 mg in duplice somministrazione giornaliera per 3 giorni in 891 donne con infezioni urinarie non complicate.



**Figura 4**

Strategie per il management delle infezioni acute non complicate: in Italia, dove i tassi di resistenza al cotrimoxazolo sono > 10-20%, gli antibiotici di prima scelta sono i fluorichinoloni.



Questa formulazione consente una AUC esattamente equivalente alle formulazioni tradizionali<sup>10</sup>. Non si superano mai, in ogni caso, le concentrazioni raggiunte dalla somministrazione di 750 mg di ciprofloxacina a rilascio immediato, a testimonianza della tollerabilità del trattamento.

Tali premesse farmacologiche sono alla base dei dati che indicano l'attività antibatterica e delle evidenze cliniche di efficacia, confrontate con la ciprofloxacina a rilascio immediato. Il confronto dei tempi di eradicazione di *E. coli* è riassunto nella Figura 2.

Per entrambi i dosaggi da 500 mg RM e 1000 mg RM si è evidenziata un'elevata velocità di battericidia, in grado cioè di eradicare colonie di *E. coli* da colture batteriche nel giro di 5 ore.

I principali studi a supporto dell'efficacia di ciprofloxacina RM riguardano l'eradicazione batterica, l'efficacia clinica e il rapido sollievo dai sintomi.

Il primo<sup>11</sup> ha coinvolto 891 donne trattate con ciprofloxacina 250 mg bid o con 500 mg RM e con verifica del risultato a 4-11 e 25-50 giorni. I risultati sono stati sostanzialmente sovrapponibili, con eradicazione batterica del 94,5% e guarigione clinica del 95,5% nei soggetti trattati con formulazione RM (Fig. 3).

Nel secondo studio<sup>12,13</sup>, sviluppato negli USA, aperto, non controllato sono state reclutate 264 pazienti ambulatoriali e trattate con ciprofloxacina 500 RM per tre giorni. Sono state confermate efficacia e tollerabilità e inoltre si è dimostrato un rapido effetto sul controllo dei sintomi, che già dopo 6 ore erano migliorati nel 50% dei casi e nell'87% dopo 24 ore.

### Bibliografia

- 1 Foxman B. *Epidemiology of urinary tract infection: incidence, morbidity, and economic costs*. Am J Med 2002;113(Suppl.1A):5-13.
- 2 Ferri C, Marchetti F, Nickel JC, Naber KG. *Prevalence and clinical management of complicated urinary tract infections in Italy: a prospective multicenter epidemiological study in urological*

*outpatients*. J Chemother 2005;17:601-6.

- 3 Fihn SD. *Acute uncomplicated urinary tract infections in women*. N Engl J Med 2003;349:259-66.
- 4 Rossi A, Arcoraci V, Caputi AP, Nicoletti G, Schito GC. *I risultati dello studio IceA*. SIMG 2004;2:14-9.
- 5 Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. *The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome: focus on antibacterial agents*. Clin Pharmacokinet 1995;28:143-60.
- 6 Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. *Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community acquired urinary tract infections*. Ann Int Med 2001;135:41-50.
- 7 Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. *Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women*. Clin Infect Dis 1999;29:745-58.
- 8 Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. *EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections*. Eur Urol 2001;40:576-88.
- 9 Lotti T, Mirone V, Imbimbo C. *Infezioni del tratto urinario: cosa c'è di nuovo*. Pisa: Pacini Editore 2006.
- 10 Talan DA, Naber KG, Palou J, Elkharrat D. *Extended-release ciprofloxacin (Cipro XR) for treatment of urinary tract infections*. Int J Antimicrobial Agents 2004;23(Suppl.1):54-66.
- 11 Henry DC, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K. *Comparison of once daily extended release ciprofloxacin and twice daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women*. Clin Ther 2002;24:2008-104.
- 12 Berger RE. *Time to symptoms relief for uncomplicated urinary tract infections treated with extended release ciprofloxacin: a prospective, open label, non controlled primary care study*. J Urol 2006;176:598.
- 13 Griebbling TL. *Urologic Diseases in America Project: trends in resource use for urinary tract infections in women*. J Urol 2005;173:1281-7.

### KEY MESSAGES

1. Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano un importante carico di lavoro per il MMG e hanno un impatto significativo sui costi e sulla qualità di vita dei pazienti
2. La quota più rilevante di IVU è rappresentata dalle infezioni acute non complicate delle basse vie
3. Per queste è appropriata una terapia antibiotica empirica ragionata della durata di tre giorni
4. Nei paesi come l'Italia, in cui i tassi di resistenza al cotrimoxazolo sono > 10-20%, gli antibiotici di prima scelta sono i fluorichinoloni (ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina, ofloxacina)
5. Le nuove formulazioni di ciprofloxacina a rilascio modificato presentano caratteristiche di farmacocinetica, efficacia clinica e sicurezza che le fanno preferire alle formulazioni tradizionali di ciprofloxacina e altri fluorochinoloni