

## **Antibiotici e antimicotici di principale utilizzo in Fibrosi Cistica**

*Le indicazioni di questa tabella nascono dall'analisi e dal confronto delle principali raccomandazioni presenti nella letteratura disponibile in ambito di terapia antifettiva e fibrosi cistica. I dosaggi, le modalità di somministrazione e il monitoraggio degli antifettivi suggeriti voglio essere d'aiuto per il loro corretto utilizzo secondo i criteri di farmacocinetica e farmacodinamica, per ottimizzarne l'efficacia e ridurre la tossicità.*

*Tali indicazioni devono essere adattate ad ogni singolo paziente in base alle sue caratteristiche cliniche e al confronto all'interno dell'equipe di cura multidisciplinare.*

Silvia Bresci<sup>1</sup>, Lorenzo Roberto Suardi<sup>1</sup>, Beatrice Borchi<sup>1</sup>, Annalisa Cavallo<sup>1</sup>  
Emanuele Delfino<sup>2</sup>, Elisa Balletto<sup>2</sup>

*con la collaborazione della commissione ADULTI della SIFC 2017-2019*

<sup>1</sup> SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze

<sup>2</sup> Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

*Revisione esterna a cura di: Dr Giovanni Taccetti, CRR della FC AOU Meyer, Firenze*

*Redazione: settembre 2019*

*Prossima revisione: settembre 2022*

*Campo di applicazione: pazienti affetti da fibrosi cistica*

## Antibiotici e antimicotici di principale utilizzo in Fibrosi Cistica

Farmaco	Dose pediatrica	Dose adulti	Effetti avversi	Modalità infusione	Note
Acido fusidico	e.v. 8-16 mg/kg q8h os 20 mg/kg q8h  <1 aa 15 mg/Kg 8h 1-5 aa 250 mg q8h 5-12aa 500 mgq8h	e.v. 650-700 mg q8h os 750 mg q8h		Proposta somministrazione e.v. di 1500-1200 mg q12h (carico), quindi 600 mg q12h mantenimento. Infondere in 2-8h	Non in commercio in Italia
Amfotericina B liposomiale e.v	3 mg/kg q24h	3 mg/kg q24h  dose massima: 5mg/kg q24h	disturbi gastrointestinali, nefrotossicità, ipokaliemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, rash	Diluire a 0.2-2 mg/ml in SG 5% Infondere in 30-60 min  Consigliata idratazione (500ml SF 0.9%) pre e post infusione	Stretto monitoraggio funzionalità renale ed elettroliti (sodio, potassio, magnesio e calcio). Possibile insorgenza di brividi, discomfort toracico durante l'infusione
Amikacina e.v.	30-35 mg/kg q24h	30-35 mg/kg q24h massimo 1500 mg	nefrotossicità e ototossicità		
Amoxicillina-clavulanato per os o e.v. Riferito a amoxi	OS: 25 -45 mg/kg q8h (max 1750 ) EV: > 3 mesi 25 mg/kg q8h < 3 mesi o 4 Kg q12h	Os 25-45 mg/Kg ogni 8h, in generale 1000 mg q8h e.v. 1200 mg q8h fino a 2200 mg q8h	epatotossicità da ac.clavulanico, disturbi gastrointestinali	In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	Sotto < 28 giorni vedi CF trust (biblio)
Ampicillina-sulbactam	100-300 mg/kg/day divisi q6h	3 g q6h	epatotossicità da sulbactam, disturbi gastrointestinali	In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	
Azitromicina	10 mg/kg q24h e.v. o per os	500 mg q24h e.v. o per os	Prolungamento dell' intervallo QT, disturbi gastrointestinali		Numerose interazioni farmacologiche Impiegato come anti infiammatorio/immunomodulante a dosaggi diversi

Aztreonam e.v	< 2aa 30 mg/kg 2-12aa 50 mg/kg q8h (max 2 g)	2g q6-8h	rash, eosinofilia, aumento ALT, disturbi GI		Non in commercio in Italia Attenzione agli allergici documentati al ceftazidime poichè condivide una catena laterale (cross-sensibilità)
Cefazolina	50-150mg/kg divisi q6h o q8h (massimo 6g/die)	2g q8h	neutropenia, reazione allergica ipertransaminasemia, aumento rischio infezione C.difficile	In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	
Cefoxitina	40 mg/kg q6h	2-3 g q6h	neutropenia, reazione allergica ipertransaminasemia, aumento rischio infezione C.difficile		
Ceftazidime	50 mg/kg q8h	3 g q8h (max 9g/die)	reazione allergica trombocitopenia, aumento indici di colestasi, aumento PT, aumento rischio infezione C.difficile e selezione E.faecium Vancomicino-resistente ed ESBL	Infusione minima di 30 minuti In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore Descritta infusione continua	
Ceftazidime/avibactam	Non approvato in Italia per uso pediatrico FDA (USA) < 6 mesi 40/10 mg/kg q8h > 6 mesi 50/12,5 mg/kg q8h fino a max 2/5 g q8h	2/5 g q8h in	aumentato rischio crisi comiziali in paziente con insuff.renale, reazione allergica, trombocitopenia, aumento indici di colestasi, aumento PT, disturbi gastrointestinali, aumento rischio infezione C.difficile.	Infusione di 120 minuti In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	<b>Utile consulenza infettivologica per la prescrizione</b>
Ceftolozane/tazobactam	Non approvato uso pediatrico	3 g q8h	aumento rischio infezione C.difficile, disturbi gastrointestinali.	In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	<b>Utile consulenza infettivologica per la prescrizione</b>
Ceftarolina	< 12 aa 8mg/Kg q18 > 12 aa 12mg/kg fino a 600mg	600 mg q8h in	case report di polmonite eosinofila, neutropenia reversibile per terapia > 3 settimane (studio	Infusione di 120 minuti In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	

	q8h		retrospettivo). aumento rischio infezione C.difficile		
Ceftobiprole	Non approvato uso pediatrico	500 mg q8-12h	disturbi gastrointestinali, rash, disgeusia, trombocitopenia, aumento rischio infezione C.difficile,	Diluire in 250 ml di SF Infondere in 120 minuti In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	
Ciprofloxacina	15 mg/kg e.v. o 20 mg/kg per os q12h (max 1500mg/die p.o.)	400 mg e.v. q8h 750 mg per os q12h	Epatotossicità, tendiniti, prolungamento del QT, aumento del rischio dissecazione aortica in pazienti portatori di aneurisma, aumento del rischio infezione C.difficile e ESBL	Infusione in min 30 minuti Preferibile infusione di 60 min per minimizzare rischio di reazioni cutanee e flebiti locali	Numerose interazioni farmacologiche; Fotosensibilizzazione  <b>Quando possibile utilizzare formulazione per os</b>
Claritromicina	7,5 mg/kg q12h per os 4 mg/kg q12h e.v.	500 mg q12h e.v. o per os	rischio aumento QT, aumento rischio infezione C.difficile, disturbi gastrointestinali, neutropenia, aumento transaminasi (ALT)	Diluire in almeno 250 mL Infondere in almeno 60 min per minimizzare rischio di reazioni cutanee e flebiti locali	Numerosi interazioni farmacologiche
Clindamicina	e.v. 10 mg/kg q 6-8h os 6 mg/kg q6h	600-900 mg q8h	aumento rischio infezione C.difficile, disturbi gastrointestinali	Proposta somministrazione in infusione continua: 600 mg (carico) seguiti da 30-40 mg/kg/die. Infondere in almeno 60 min	
Cloramfenicolo	50- 100 mg/kg divisi q6h dose max 4 g	50- 100 mg/kg divisi q6h	mielotossicità		
Colistimetato e.v. (33mg CBA= 1 MUI) Colistin Base Activity	CBA 3-8 mg/kg/diedivisi q8h	Dose da carico: 4 x peso ideale (max 300mg cioè 9 MUI) Dose di mantenimento: se cl.creatinina > 90 ml/min = 4.5 MUI q12h	Nefrotossicità, disturbi neurologici da chelazione calcio.	Diluire in almeno 250 mL Infusione in almeno 30 min	<b>Eeguire sempre la dose di carico</b> Effettuare stretto monitoraggio funzionalità renale
Cotrimossazolo	4-5 mg/kg (max	4-5 mg/kg (max	Reazione allergica,	Diluire in 500 ml di SG 5%	

e.v./ os Riferito a trimetoprim	240 mg) q8-12h Per infezione da S.maltophilia 7.5- 10 mg/kg q12h	240 mg) q8-12h Per infezione da S.maltophilia 7.5-10 mg/kg q12h	mielotossicità, iperkaliemia, acidosi lattica, disturbi gastrointestinali		
Doxiciclina per os (o e.v.)	> 8 anni 2-4 mg/kg q12h massimo 100 mg q12h	100 mg q12h per os (o e.v.)	disturbi gastrointestintale, esofagite erosiva		Fotosensibilizzazione (in misura minore risperro ad altre tetracicline) Evitare latticini, evitare postura declive per almeno 30 min
Ertapenem	30mg/kg/di e q12	1g q24h fino a 1 g q12h	rash, eosinofilia, ipertransaminasemia, trombocitopenia, disturbi gastrointestinali		
Etambutolo per os	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h (massimo 1500 mg)	Retinite (necessario controllo periodico)		
Fosfomicina e.v.	100 mg/Kg q8h	16-24 g/die divisi in 3-4 somministrazioni	disturbi gastrointestinali, eosinofilia e ipokaliemia	Diluire preferenzialmente in SG 5%	Attenzione al carico di sodio (1g Fosfomicina= 14.4 mEq Na+)
Gentamicina e.v.	5-7 mg/kg q24h	240-320 mg q24h	nefro e ototossicità;		<b>Non raccomandata tra gli aminoglicosidi per minor attivita' su P. Aeruginosa MAGGIOR OTOTOSSICITÀ</b>
Imipenem	> 3 mesi : 15- 25mg/kg q6h (max 4g/day) 4 settimane-3mesi: 25mg/kg q6h 1 settimana a 4 settimane: 25mg/kg q8h <1 settimana: 25mg/kg q12h	500mg q6h (aumentabile a 3- 4 g)	rash, eosinofilia, ipertransaminasemia, trombocitopenia, disturbi gastrointestinali. <u>Disturbi SNC ad alto dosaggio</u> <u>(sconsigliato in pazienti</u> <u>epilettici)</u> Aumento ceppi carbapenemasi-produttori	In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	Breakpoint diverso per Enterobacteriaceae rispetto a meropenem ed ertapenem

Isavuconazolo e.v o per os	Non approvato uso pediatrico	372 mg q8h per 2 giorni poi 372 mg/die (compresse e fiale differiscono in concentrazione della molecola, 1 cp è ½ fiala)	epatotossicità, disturbi gastrointestinali		numerose interazioni farmacologiche (CYP3A4)
Itraconazolo soluzione orale	5mg/kg/die q12 (massimo 400mg per ABPA)		epatotossicità, disturbi gastrointestinali numerose interazioni farmacologiche (CYP3A4)		da assumere lontano dai pasti
Itraconazolo (compresse standard)		200mg q24h	epatotossicità, disturbi gastrointestinali numerose interazioni farmacologiche (CYP3A4)		da assumere CON il pasto
Itraconazolo nuove compresse (Tolsura)	Approvazione FDA 2018 per blastomicosi, histoplasmosi ed Aspergillosi (no onicomicosi)	130mg q24h Aspergillo: 130mg q12h	epatotossicità, disturbi gastrointestinali numerose interazioni farmacologiche (CYP3A4)		da assumere CON il pasto
Levofloxacina EV	> 28 giorni: 16-20 mg/kg/day divided q12h (max 750mg/day)	500mg q12h	epatotossicità, possibili tendinopatie, rischio aumento del QT, aumento rischio dissecazione aortica in pazienti portatori di aneurisma, aumento rischio infezione C.difficile e ESBL	Preparazione già ricostituita.	
Levofloxacina OS		750mg q24h	come formulazione EV		
Linezolid OS/EV	< 7gg 10 mg/Kg q 12h > 7 gg e < 12 aa 10 mg/kg q8h > 12 aa 600 mg q12	600 mg q12h	Mielosoppressione reversibile, neuropatia periferica ed ottica per terapie > 4 settimane	Preparazione già ricostituita.	Evitare uso concomitante con inibitori serotonina e MAO
Meropenem e.v.	40 mg/kg q8h	2 g q8h (fino a 12g)	rash, eosinofilia, ipertransaminasemia,	In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	

			trombocitopenia, disturbi gastrointestinali <u>Aumento ceppi carbapenemasi-produttori</u>		
Metronidazolo os o e.v.	> 7 gg 10 mg/kg q8h fino al 30 mg/Kg > 7 gg se > 2 Kg se < 2Kg 15 mg/die	500 mg q8h	disturbi gastrointestinali, effetto "disulfiram" se assunto con alcolici, disturbi SNC in trattamento prolungato, leucopenia reversibile		
Minociclina per os (o e.v.)	4 mg/kg dose carico seguiti da 2 mg/kg q12h	200 mg dose carico, seguiti da 100 mg q12h per os (o e.v.)	sintomi vestibolari, fotosensibilizzazione, ipertransaminasemia, nefrotossicità, trombocitopenia	Per os assumere lontano da assunzione di latte	
Piperacillina/tazobactam e.v.	90 mg/kg q6h	4.5 g q6h	epatotossicità, piastrinopenia, rash, disturbi gastrointestinali	In caso di infezione grave valutare l'infusione estesa in 3-4 ore	
Posaconazolo compresse a rilascio prolungato	13-17 anni: dose da adulti Non registrato <13 anni	300 mg q12 ore 1° giorno, quindi 300 mg q24h (CON CIBO)	epatotossicità, disturbi gastrointestinali, trattamento oltre 6 mesi comporta rischio insufficienza surrenalica, nefrotossicità e aumento intervallo QT	numerose interazioni farmacologiche	
Rifampicina per os o e.v.	20 mg/kg q24h (se os a stomaco vuoto)	600 mg q24h (se os a stomaco vuoto)	epatotossicità, trombocitopenia	numerose interazioni farmacologiche (inibisce CYP3A4), colorazione rossa dei liquidi biologici (urine, feci, saliva, lacrime, sudore, CSF) per eccipiente	
Teicoplanina e.v.	< 2 mesi 16 mg/Kg carico poi 8 mg/die 2 mesi < 12 anni 10 mg/Kg q 12h x 3 dose poi 6-10 mg/Kg q 24h > 12 aa: dose adulto	12 mg/Kg q12h x3 dosi, poi 12 mg/Kg q24h	ipersensibilità, piastrinopenia, anemia, rash (red man syndrome)	Infondere in almeno 90 min	<b>Indicata per infezioni non gravi</b>

Temocillina e.v.	25-50 mg/kg q8-12h	e.v. 2000 mg q8h			Non in commercio in Italia
Tigeciclina e.v.	3 mg/kg (carico), quindi 1.5 mg/kg q12h (mantenimento)	100 mg come dose da carico poi 50 mg q12h In situazioni particolari (200 mg come dose da carico poi 100 q12h per polmone e G- MDR)	vomito, aumento PT, ipofibrinogenemia, pancreatite In caso di intolleranza in corso di terapia di M.abscessus proposte "dosi standard (100 mg + 50 mg q12h)" anche a giorni alterni o ogni 72 ore associate ad antiemetici	Utile premedicazione con antiemetico se nausea	warning EMA/FDA per ipofibrinogenemia (rischio CID)
Tobramicina e.v.	10 mg/kg q24h	7-10 mg/kg q24h massimo 600 mg	nefrotossicità e ototossicità		
Vancomicina e.v.	15 mg/kg q6h	15mg/kg q12H 500 mg q6h 1 g q12h	ipersensibilità, piastrinopenia, anemia, rash (red man syndrome), nefrotossicità	Moitorare i livelli di valle (15-20 mg/l) Considerare 2g q 24h in infusione continua Considerare dose carico 25-30 mg/Kg se infezione grave	
Vancomicina os	10 mg/kg q6h fino a dose 125 mg q6h	125 mg q6h			Solo per colite da C.difficile
Voriconazolo IV	<12 aa o 12-14 con peso <50kg: 9mg/kg q12h per 2 dosi poi 4-8mg/kg q12h  12-14 con peso >50kg o età > 15 aa: dose da adulti	Aspergilloso invasiva ed infezioni gravi da funghi filamentosi: 6mg/kg q12 per 2 dosi poi 4mg/kg q12	Alterazione della vista dei colori, epatotossicità, disturbi gastrointestinali	se eGFR <50ml/min passare a formulazione OS per accumulo ciclodestrine	Numerose interazioni farmacologiche (CYP3A4), fotosensibilizzazione.  Aumento rischio melanoma in pazienti trapiantati di polmone
Voriconazolo OS (capsule)	seguire peso adulti	> 40 kg: 400 mg q12h per 2 dosi poi 200mg q12h  < 40 kg: 200mg	Alterazione della vista dei colori, fotosensibilizzazione, epatotossicità, disturbi gastrointestinali numerose interazioni		



		q12h per 2 dosi poi 100mg q12h	farmacologiche (CYP3A4) Aumento rischio melanoma in pazienti trapiantati di polmone		
Voriconazolo (sospensione orale) 40mg/ml	come capsule	come capsule	Alterazione della vista dei colori, fotosensibilizzazione, epatotossicità, disturbi gastrointestinali numerose interazioni farmacologiche (CYP3A4) Aumento rischio melanoma in pazienti trapiantati di polmone		

## Tabella terapia antibiotica aerosolica

<b>Molecola</b>	<b>Dose pediatrica</b>	<b>Dose adulti</b>	<b>Commenti</b>	<b>Bibliografia speciale FC</b>
Amfotericina B liposomiale nebulizzata (ABPA)	25 mg q12h	25 mg q12h	Frequenza inizialmente a giorni alterni (3 giorni/settimana), quindi a scalare empiricamente	25
Amikacina nebulizzata	250-500 mg q12-24h	250-500 mg q12-24h		
Amikacina liposomiale (Arikace)		560 mg q24h		26
Aztreonam nebulizzato	> 6 anni 75 mg q8h	75 mg q8h		27
Colistimetato nebulizzato	1.000.000 q12h (con i-neb), 2000.000 q12h	1.000.000 q12h (con i-neb), 2.000.000 q12h	Valutare possibile aumento dosi (Promixin somministrabile q8h) Recentemente riportate dosi tra 2.000.000 e 5.000.000 ogni 8 ore in pazienti con polmoniti da ventilatore	28, 29
Levofloxacina soluzione per inalazione	240mg q12h	240mg q12h		31
Tobramicina soluzione per inalazione		300 mg q12h		28
Tobramicina polvere per inalazione		112 mg (4 cps) q12h		28,30

**Modalità prelievo antibiotici e note di TDM**

Molecola	Modalità prelievo		TDM consigliato	
	Valle	Picco		
Amikacina	prelievo prima della 4a dose	prelievo 30 minuti dopo la fine della somministrazione giornaliera	Valle: < 4 - 8 mcg/mL Picco: 40-60 mcg/ml con 20mg/kg/die oppure 80-120 con 30-35/mg/kg/die	
Colistina			Valle: circa 2-2.5 mg/l	
Gentamicina	prelievo prima della 4a dose	prelievo 30 minuti dopo la fine della somministrazione giornaliera	Valle:< 1 - 2 mcg/mL Picco: 20 - 30 mcg/mL	
Tobramicina	prelievo prima della 4a dose	prelievo 30 minuti dopo la fine della somministrazione giornaliera	Valle: < 1 - 2 mcg/mL Picco: 20 - 30 mcg/mL	
Vancomicina	prelievo prima della 4a dose		Valle: 15-20 mcg/ml	
Teicoplanina	basale, dopo carico e prelievo prima della 5a somministrazione		Valle: > 20 mg/l	
Meropenem	prelievo prima della 4a dose	Prelievo dopo 30 minuti		
Voriconazolo			Valle: 1.5-5.5 mcg/ml	

### **Bibliografia speciale antibiotici in Fibrosi Cistica (ultimo accesso pubmed al 30/9/19)**

1. Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Nov;48(11):1047-61. doi: 10.1002/ppul.22813
2. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Jun;34(6):1071-9. doi: 10.1007/s10096-015-2347-4
3. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. aztreonam and carbapenems. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Dec;47(12):1147-58. doi: 10.1002/ppul.22655
4. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, Noone PG, Bilton D, Corris P, Gibson RL, Hempstead SE, Koetz K, Sabadosa KA, Sermet-Gaudelus I, Smyth AR, van Ingen J, Wallace RJ, Winthrop KL, Marshall BC, Haworth CS; US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax.* 2016 Jan;71 Suppl 1(Suppl 1):i1-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360
5. Spoletini G, Etherington C, Shaw N, Clifton IJ, Denton M, Whitaker P, Peckham DG. Use of ceftazidime/avibactam for the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex infections in cystic fibrosis: a case series. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Feb 1;74(2):525-528. doi: 10.1093/jac/dky423.
6. Massip C, Mathieu C, Gaudru C, Miaut V, Floch P, Oswald E, Segonds C, Guet-Revillet H. In vitro activity of seven  $\beta$ -lactams including ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam against *Burkholderia cepacia* complex, *Burkholderia gladioli* and other non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Feb 1;74(2):525-528. doi: 10.1093/jac/dky423.
7. Gramegna A, Millar BC, Blasi F, Elborn JS, Downey DG, Moore JE. In vitro antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenting Gram-negative bacteria in adults with cystic fibrosis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018 Sep;14:224-227. doi: 10.1016/j.jgar.2018.03.002
8. Forrester JB, Steed LL, Santevecchi BA, Flume P, Palmer-Long GE, Bosso JA. In Vitro Activity of Ceftolozane/Tazobactam vs Nonfermenting, Gram-Negative Cystic Fibrosis Isolates. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Jul 2;5(7):ofy158. doi: 10.1093/ofid/ofy158
9. Barsky EE, Pereira LM, Sullivan KJ, Wong A, McAdam AJ, Sawicki GS, Priebe GP, Goobie SM. Ceftaroline pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2018 May;17(3):e25-e31. doi: 10.1016/j.jcf.2017.10.010
10. Fusco NM, Toussaint KA, Prescott WA Jr. Antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--associated acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2015 Apr;49(4):458-68. doi: 10.1177/1060028014567526.
11. Parkins MD, Elborn JS. Newer antibacterial agents and their potential role in cystic fibrosis pulmonary exacerbation management. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep;65(9):1853-61. doi: 10.1093/jac/dkq245. Review.
12. Spoletini G, Kennedy M, Flint L, Graham T, Etherington C, Shaw N, Whitaker P, Denton M, Clifton I, Peckham D. Intravenous fosfomycin for pulmonary exacerbation of cystic fibrosis: Real life experience of a large adult CF centre. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 Jun;50:82-87. doi: 10.1016/j.pupt.2018.04.007.
13. Kabulski GM, MacVane SH. Isavuconazole pharmacokinetics in a patient with cystic fibrosis following bilateral orthotopic lung transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2018 Jun;20(3):e12878. doi: 10.1111/tid.12878

14. Keel RA, Schaeftlein A, Kloft C, Pope JS, Knauff RF, Muhlebach M, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous and oral linezolid in adults with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jul;55(7):3393-8. doi: 10.1128/AAC.01797-10
15. Delfino E, Fucile C, Del Bono V, Marchese A, Marini V, Coppo E, Casciaro R, Minicucci L, Giacobbe DR, Martelli A, Viscoli C, Mattioli F. Pharmacokinetics of high-dose extended-infusion meropenem during pulmonary exacerbation in adult cystic fibrosis patients: a case series. *New Microbiol.* 2018 Jan;41(1):47-51
16. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Hoover WC, VanDalfsen JM, Campbell P, Goss CH; STAR-too study team. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax.* 2017 Apr;72(4):318-326. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208949
17. Fusco NM, Toussaint KA, Prescott WA Jr. Antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--associated acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2015 Apr;49(4):458-68. doi: 10.1177/1060028014567526
18. Patel D, Popple S, Claydon A, Modha DE, Gaillard EA. Posaconazole therapy in children with cystic fibrosis and *Aspergillus*-related lung disease. *Med Mycol.* 2019 Mar 16. pii: myz015. doi: 10.1093/mmy/myz015
19. Periseneris J, Nwankwo L, Schelenz S, Shah A, Armstrong-James D. Posaconazole for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jun 1;74(6):1701-1703. doi: 10.1093/jac/dkz075
20. Launay M, Roux A, Beaumont L, Douvry B, Lecuyer L, Douez E, Picard C, Grenet D, Jullien V, Boussaud V, Guillemain R, Billaud EM. Posaconazole Tablets in Real-Life Lung Transplantation: Impact on Exposure, Drug-Drug Interactions, and Drug Management in Lung Transplant Patients, Including Those with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Feb 23;62(3). pii: e02061-17. doi: 10.1128/AAC.02061-17
21. Lo DK, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 21;7:CD009650. doi: 10.1002/14651858.CD009650.pub4
22. Fusco NM, Meaney CJ, Wells C, Frederick CA, Prescott WA Jr. Vancomycin Versus Vancomycin Plus Rifampin for the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018 Mar-Apr;23(2):125-131. doi: 10.5863/1551-6776-23.2.125
23. Zeiser ET, Becka SA, Barnes MD, Taracila MA, LiPuma JJ, Papp-Wallace KM. Resurrecting Old  $\beta$ -Lactams: Potent Inhibitory Activity of Temocillin against Multidrug-Resistant *Burkholderia* Species Isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Mar 27;63(4). pii: e02315-18. doi: 10.1128/AAC.02315-18
24. Parkins MD, Elborn JS. Newer antibacterial agents and their potential role in cystic fibrosis pulmonary exacerbation management. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Sep;65(9):1853-61. doi: 10.1093/jac/dkq245. Epub 2010 Jul 6. Review.
25. Casciaro R, Naselli A, Cresta F, Ros M, Castagnola E, Minicucci L. Role of nebulized amphotericin B in the management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Case report and review of literature. *J Chemother.* 2015 Oct;27(5):307-11. doi: 10.1179/1973947814Y.0000000194. Epub 2014 May 14. Review.
26. Ehsan Z, Clancy JP. Management of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients using inhaled antibiotics with a focus on nebulized liposomal amikacin. *Future Microbiol.* 2015;10(12):1901-12. doi: 10.2217/fmb.15.117. Epub 2015 Nov 17.
27. Hansen C, Skov M. Evidence for the efficacy of aztreonam for inhalation solution in the management of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2015 Feb;9(1):16-21. Review.

28. Uttley L, Harnan S, Cantrell A, Taylor C, Walshaw M, Brownlee K, Tappenden P. Systematic review of the dry powder inhalers colistimethate sodium and tobramycin in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013 Dec;22(130):476-86. doi: 10.1183/09059180.00001513. Review
29. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan;51(1):1-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016. Epub 2017 Jun 29. Review.
30. Shteinberg M, Elborn JS. Use of inhaled tobramycin in cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2015 Jan;32(1):1-9. doi: 10.1007/s12325-015-0179-3. Epub 2015 Jan 27.
31. Elborn JS, Flume PA, Cohen F, Loutit J, VanDevanter DR. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *J Cyst Fibros*. 2016 Sep;15(5):634-40. doi: 10.1016/j.jcf.2016.01.005. Epub 2016 Feb 28.
32. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, Ranganathan SC, Waters VJ, Ratjen FA. Antibiotic Management of Lung Infections in Cystic Fibrosis. I. The Microbiome, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Gram-Negative Bacteria, and Multiple Infections. Part I. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Sep;11(7):1120-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201402-050AS. Review.
33. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, Ranganathan SC, Waters VJ, Ratjen FA. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. II. Nontuberculous mycobacteria, anaerobic bacteria, and fungi. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Oct;11(8):1298-306. doi: 10.1513/AnnalsATS.201405-203AS. Review.
34. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros*. 2012 Dec;11(6):461-79. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.004. Epub 2012 Nov 6. Review.

### **Bibliografia generale (Guidelines al 30/09/2019)**

- Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):802-808. doi:10.1164/rccm.200812-1845PP. )
- Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide and Aminoglycoside Dosing Guideline (ultimo aggiornamento Luglio 2019, [http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/dosing-protocols/jcr\\_content/main/panel\\_builder/panel\\_0/download/file.res/SHC%20ABX%20Dosing%20Guide.pdf](http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/dosing-protocols/jcr_content/main/panel_builder/panel_0/download/file.res/SHC%20ABX%20Dosing%20Guide.pdf))
- Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third edition. Cystic Fibrosis Trust UK. Consensus document on antibiotic treatment for cystic fibrosis. Published: May 2009
- Sanford antibiotic guide 2019
- NICE Guidelines for Cystic Fibrosis: diagnosis and management, 2017