



## studi clinici

# Efficacia e sicurezza di meropenem e tobramicina vs ceftazidime e tobramicina nel trattamento delle riacutizzazioni respiratorie nei pazienti con fibrosi cistica\*

Jeffrey L. Blumer, PhD, MD; Lisa Saiman, MD, MPH; Michael W. Konstan, MD; David Melnick, MD†

**Background:** La fibrosi cistica (CF) è caratterizzata da infezione polmonare cronica con riacutizzazioni (APE) che richiedono trattamento antibiotico e.v. In un trial in cieco abbiamo confrontato gli effetti del meropenem e.v. (da 40 mg/kg a 2 g ogni 8 ore) e del ceftazidime (da 5 mg/kg a 2 g ogni 8 ore), ciascuno dei quali in associazione con tobramicina e.v. (8 µg/mL, valori ematici < 2 µg/mL) in pazienti con CF in corso di riacutizzazione.

**Metodi:** Pazienti di età ≥ 5 anni infettati da *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime-sensibile venivano stratificati in base alla funzione polmonare e randomizzati al trattamento con meropenem/tobramicina o ceftazidime/tobramicina. I pazienti infetti da *Burkholderia cepacia* o da *P aeruginosa* resistente al ceftazidime venivano trattati con meropenem/tobramicina. La risposta clinica veniva valutata basandosi sulla spirometria, per valutare le modificazioni del FEV<sub>1</sub>, e attraverso un punteggio clinico di riacutizzazione (ACS).

**Risultati:** Sono stati arruolati in tutto 102 pazienti randomizzati al meropenem/tobramicina (n = 50) o al ceftazidime/tobramicina (n = 52). Diciannove pazienti hanno ricevuto il trattamento in aperto con meropenem/tobramicina. IL FEV<sub>1</sub> migliorava alla fine del trattamento sia con meropenem/tobramicina (aumento medio [± DS] 38,8% ± 52,3%) che con ceftazidime/tobramicina (29,4 ± 35,1%) (p < 0,001). La percentuale di pazienti con un incremento relativo del FEV<sub>1</sub> ≥ 15% rispetto al basale (risposta soddisfacente) al giorno 7 era pari al 62% per il gruppo meropenem/tobramicina e al 44% per il gruppo il gruppo ceftazidime/tobramicina (p = 0,04). La mediana del tempo per la modificazione del FEV<sub>1</sub> era pari a 4 giorni per la terapia con meropenem/tobramicina vs 6 giorni per la terapia con ceftazidime/tobramicina. Allo stesso modo, il FEV<sub>1</sub> migliorava nel gruppo con trattamento in aperto (incremento medio, 12,5 ± 25,7%; p = 0,05). L'ACS migliorava nei tre gruppi alla fine del trattamento (p < 0,0001 vs valori basali).

**Conclusioni:** La terapia con entrambi i regimi meropenem/tobramicina e ceftazidime/tobramicina migliora la funzione polmonare, le condizioni cliniche e riduce la carica batterica dell'espettorato nei pazienti con CF e APE. In un'ampia percentuale di pazienti trattati con meropenem/tobramicina si osserva una risposta soddisfacente al settimo giorno. L'emergenza di ceppi di *P aeruginosa* resistenti è infrequente con entrambi i trattamenti.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 4:5-15)

**Parole chiave:** esacerbazione polmonare; ceftazidime; fibrosi cistica; meropenem

**Abbreviazioni:** ACS = punteggio clinico di riacutizzazione; APE = riacutizzazione di infezione polmonare acuta; CF = fibrosi cistica; MIC = concentrazione minima inibente.

Si stima che nel mondo circa 50.000 individui siano affetti da fibrosi cistica (CF).<sup>1</sup> La CF è caratterizzata da infezione polmonare cronica con esacerbazioni periodiche che richiedono il trattamento con antibiotici endovenosi. Più del 90% delle morti nei

pazienti con fibrosi cistica sono attribuibili a perdita della funzione polmonare.<sup>2</sup> Infatti, il rischio relativo di morte per i pazienti con CF raddoppia per ogni riduzione del FEV<sub>1</sub> del 10% rispetto al predetto.<sup>3</sup>

I microrganismi più comunemente isolati nella

prima decade di vita sono lo *Staphylococcus aureus*, l'*Haemophilus influenzae* e lo *Pseudomonas aeruginosa*, ma negli adolescenti e negli adulti predomina lo *P aeruginosa* (80% dei pazienti).<sup>1</sup> L'infezione respiratoria da *P aeruginosa* è un predittore importante di morbilità e mortalità nei bambini con CF.<sup>4</sup> La *Burkholderia cepacia* può essere implicata nelle infezioni polmonari ma in proporzione minore (3,1%)<sup>1</sup> ed ha spesso una resistenza intrinseca agli agenti antimicrobici comunemente usati per trattare le infezioni nei pazienti con CF, inclusi la colistina, gli aminoglicosidi e la ciprofloxacina.<sup>5</sup> Pertanto, per le infezioni causate da questi patogeni le opzioni terapeutiche sono limitate.

L'uso di agenti antimicrobici endovenosi per trattare le esacerbazioni di infezioni polmonari acute (APE) nei pazienti con CF è diventato una pratica standard e ha contribuito moltissimo al prolungamento dell'aspettativa di vita negli ultimi decenni.<sup>6</sup> Gli agenti anti-pseudomonas disponibili per il trattamento includono penicilline ad ampio spettro, cefalosporine, aminoglicosidi, fluorochinoloni, polimixine e monobactami. Il trattamento di prima linea per le APE nei pazienti con fibrosi cistica è costituito da un aminoglicoside in associazione a un beta-lattamico.<sup>7</sup> Alcuni clinici considerano invece come trattamento di prima linea l'associazione ceftazidime e tobramicina.<sup>8</sup> Tuttavia, fino ad ora nessun trial ha dimostrato il vantaggio significativo di un'associazione rispetto ad un'altra e al momento non esiste alcun consenso su un regime terapeutico<sup>5</sup> basato su una specifica combinazione tra un beta-lattamico e un aminoglicoside.<sup>9</sup>

Il carbapenemico ad ampio spettro meropenem

---

\*Dal Rainbow Babies and Children's Hospital (Dott. Blumer e Konstan), Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH; Columbia University (Dott. Saiman), New York, NY; AstraZeneca (Dott. Melnick), Wilmington, DE.

†Un elenco completo dei coordinatori per ciascun gruppo di ricerca è presente nell'Appendice.

La ricerca è stata finanziata in parte da una borsa di studio di AstraZeneca Pharmaceuticals e in parte da una borsa di studio per la ricerca farmacologica pediatrica del National Institute of Child Health and Human Development (HD31323-12).

Il Dott. Blumer è stato consulente e ha ricevuto un finanziamento da AstraZeneca; il Dott. Saiman è stato membro dello speaker board per AstraZeneca, ha ricevuto finanziamenti da AstraZeneca e ha realizzato una review su invito a pagamento da parte di AstraZeneca; il Dott. Konstan è stato consulente per Datalog; il Dott. Melnick è un dipendente di AstraZeneca.

Manoscritto ricevuto il 17 gennaio 2005; revisione accettata il 17 marzo 2005.

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

Corrispondenza: Jeffrey L. Blumer, PhD, MD, Tulane University School of Medicine, 1430 Tulane Ave, SL-37, New Orleans, LA 70112; e-mail: [jblumer@tulane.edu](mailto:jblumer@tulane.edu)

(CHEST 2005; 128:2336-2346)

possiede una potente attività contro *P aeruginosa* e *B cepacia*.<sup>10</sup> Dati provenienti da trial preliminari hanno dimostrato che il meropenem era ben tollerato ed efficace nel trattamento delle APE nei pazienti con CF<sup>11</sup> ed ulteriori dati provengono dagli studi sull'uso compassionevole del farmaco.<sup>12,13</sup> Inoltre, l'uso di meropenem 40 mg/Kg e.v. ogni 8 ore, che rappresenta il dosaggio approvato per il trattamento della meningite, in associazione con un aminoglicoside può evitare l'insorgenza di resistenza da parte dello *P aeruginosa* durante il trattamento.<sup>14</sup>

Basandoci su questi dati preliminari, abbiamo realizzato uno studio in cieco, randomizzato per confrontare l'efficacia e la tollerabilità di una terapia con meropenem in associazione alla tobramicina rispetto all'associazione ceftazidime-tobramicina nei pazienti con CF, noti per la presenza cronica di *P aeruginosa*, durante un'esacerbazione. Abbiamo anche valutato l'efficacia del trattamento in aperto con meropenem e tobramicina nei pazienti infetti da *B cepacia* o da *P aeruginosa* resistente al ceftazidime. Abbiamo riportato l'efficacia dei regimi terapeutici sulla funzione polmonare, sulle condizioni generali, sulla carica batterica dell'espettorato e l'impatto di questi regimi terapeutici sull'insorgenza di resistenze durante il trattamento.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Erano eleggibili per l'arruolamento pazienti con CF (diagnosticata con un test del sudore o attraverso la determinazione del genotipo CF) di età  $\geq 5$  anni in corso di esacerbazione, se avevano effettuato di recente una coltura dell'espettorato, generalmente entro un mese, con isolamento di *P aeruginosa* e/o *B cepacia*.

L'esacerbazione (APE) veniva definita come la presenza di almeno 5 dei seguenti 10 sintomi: aumento della tosse produttiva; aumento del volume e viraggio del colore dell'espettorato; aumento della frequenza respiratoria; comparsa di dispnea; modificazione dei rumori polmonari all'auscultazione; deterioramento della funzione polmonare; riduzione dell'appetito e perdita di peso; ridotta attività; ridotta tolleranza all'esercizio fisico.<sup>2,15</sup> Durante la terapia i pazienti venivano sottoposti a fisioterapia ed altre semplici terapie di supporto come previsto per il trattamento generale standard dei pazienti con CF. Tuttavia, la terapia con agenti antimicrobici non inclusi nel protocollo, compresa la tobramicina, veniva sospesa.

Lo studio è stato condotto secondo le raccomandazioni della Dichiarazione di Helsinki del 1975. Il protocollo dello studio e il consenso informato sono stati approvati dall'"Institutional Review Board for Human Studies" in ciascun centro. Per ciascun soggetto è stato ottenuto un consenso informato.

### Protocollo dello studio

Questo è uno studio multicentrico che include uno studio comparativo randomizzato con gli sperimentatori in cieco e uno

## Disegno dello studio

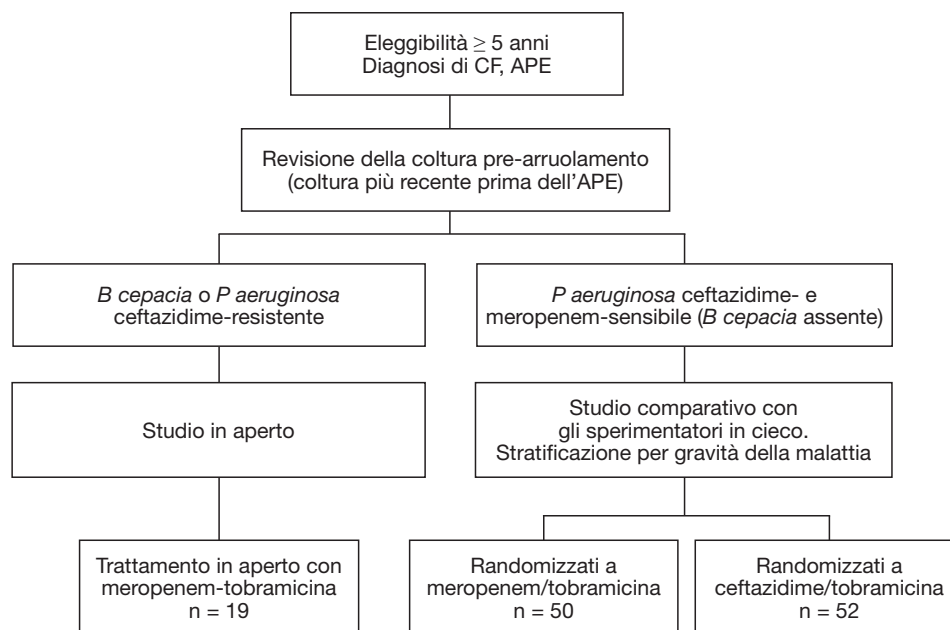


FIGURA 1. Disegno dello studio: procedure pre-trattamento e disposizione dei pazienti. Poiché i pazienti erano in fase acuta di malattia al momento dell'arruolamento, l'assegnazione al trial comparativo o allo studio in aperto era basata sui risultati della coltura dell'espettorato più recente disponibile.

studio non comparativo in aperto. Il trial randomizzato confrontava l'efficacia, la tollerabilità e la farmacocinetica di meropenem [40 mg/Kg (fino a un massimo di 2 g) e.v. ogni 8 ore] o ceftazidime [50 mg/Kg (fino a un massimo di 2 g) ogni 8 ore], ciascuno in associazione con tobramicina e.v. (dosaggio tale da mantenere il picco sierico  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$  e i valori intermedi  $< 2 \mu\text{g/mL}$ ) come trattamento per i pazienti con CF infettati da *P aeruginosa* in fase di riacutizzazione.

Le colture quantitative dell'espettorato o dei tamponi faringei erano ottenute al momento dell'arruolamento nello studio per valutare gli outcome batteriologici. I pazienti infetti da ceppi di *P aeruginosa* ceftazidime-sensibile e meropenem-sensibile venivano inclusi nel trial randomizzato mentre i pazienti affetti da *B cepacia* o *P aeruginosa* ceftazidime-resistente venivano assegnati al trattamento in aperto con meropenem e tobramicina IV (Figura 1). Nel trial comparativo i pazienti venivano stratificati in base alla gravità della condizione, basandosi sul valore di  $\text{FEV}_1$  prima dell'ingresso nello studio così come segue: lieve ( $\text{FEV}_1 \geq 70\%$  del predetto); moderato ( $\text{FEV}_1 \geq 40\%$  al  $69\%$  del predetto); grave ( $\text{FEV}_1 < 40\%$  del predetto).

### Trattamento antibiotico

Meropenem (AstraZeneca; Wilmington DE) 40 mg/kg e.v. fino a un massimo di 2 g e ceftazidime 50 mg/kg e.v. fino a un massimo di 2 g venivano somministrati ogni 8 ore. La tobramicina e.v. veniva somministrata a dosaggio tale da mantenere il picco sierico  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$  e i valori intermedi  $< 2 \mu\text{g/mL}$ . Ciascuna infusione di antibiotico veniva effettuata in un periodo di 30 minuti.

La durata del trial era di 14 giorni. Per i pazienti per i quali la durata era inferiore a 14 giorni la fine del trattamento veniva definita come il giorno in cui veniva somministrata la dose finale di antibiotico. Per i pazienti per i quali la terapia superava i 14 giorni (basandosi sulla valutazione clinica), i dati per la valuta-

zione della fine del trattamento venivano ottenuti al 14 giorno. Il follow-up veniva effettuato dopo 2 e 4 settimane dal termine del trial.

### Misurazione della funzione polmonare

La funzione polmonare veniva valutata prima del trattamento (basale), giornalmente durante il trattamento e alla fine del trattamento con uno spirometro (Asthmalog; Datalog Inc; Stillwater MN). Venivano raccolti i seguenti parametri: FVC;  $\text{FEV}_1$ ; FVC/ $\text{FEV}_1$ ; picco di flusso espiratorio; FVC % del predetto;  $\text{FEV}_1$  % del predetto usando l'equazione di Knudson e coll.<sup>16</sup> I risultati venivano trasmessi telefonicamente al Datalog Inc e venivano riportati in un database elettronico in valori numerici assoluti. I valori migliori ottenuti da tre determinazioni in ciascun giorno venivano incorporati nell'analisi.

Per l'analisi dei dati, la modificazione del  $\text{FEV}_1$  durante il trattamento veniva espressa come la modificazione relativa in percentuale rispetto al basale nel  $\text{FEV}_1$  % del predetto. Per confronto, i dati del  $\text{FEV}_1$  venivano anche analizzati come la modificazione assoluta rispetto al basale del  $\text{FEV}_1$  in percento del predetto. I calcoli venivano effettuati così come segue:

$$\text{FEV}_1 \text{ \% del predetto} = (\text{FEV}_1 \text{ registrato} / \text{FEV}_1 \text{ predetto}) \times 100$$

La modificazione relativa in  $\text{FEV}_1$  % del predetto =  $(\text{FEV}_1 \text{ \% del predetto basale} - \text{FEV}_1 \text{ \% del predetto pre-trattamento}) \times 100$  diviso  $\text{FEV}_1 \text{ \% del predetto pre-trattamento}$ .

La modificazione assoluta in  $\text{FEV}_1$  % del predetto =  $(\text{FEV}_1 \text{ \% del predetto basale} - \text{FEV}_1 \text{ \% del predetto pre-trattamento})$ .

La variabile primaria di efficacia era la modificazione percentuale relativa del  $\text{FEV}_1$  alla fine del trattamento (o dopo 14 giorni di trattamento per quei pazienti nei quali la terapia anti-

biotica veniva prolungata oltre i 14 giorni). Sia nel trattamento in cieco che nel trattamento in aperto i pazienti venivano definiti responder quando si osservava un aumento  $\geq 15\%$  del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale. Miglioramenti di questa entità sono stati associati a riduzione della dispnea e miglioramento generale in altri studi in cui si studiavano pazienti con CF in corso di esacerbazione,<sup>17,18</sup> superando il coefficiente intraindividuale di variazione del FEV<sub>1</sub> in una singola seduta.<sup>19,20</sup> Inoltre, è stata calcolata la mediana del tempo necessario per la risposta al trattamento.

#### Punteggio relativo alle esacerbazioni

Il punteggio relativo alle esacerbazioni (ACS) proposto da Smith e coll.<sup>15</sup> è stato calcolato al momento dell'arruolamento, al settimo giorno e alla fine del trattamento. I punteggi venivano attribuiti in base al grado di attività del paziente, tosse, appetito, esame obiettivo toracico, fluttuazioni del peso e sforzo respiratorio. A ciascuna categoria è stato dato un punteggio da 1 (meno grave) a 5 (più grave). Una riduzione nel punteggio denotava un miglioramento e i pazienti in cui si aveva una riduzione  $\geq 15\%$  nel loro ACS venivano classificati come responder:

$\% \text{ di modificazione in ACS} = (\text{ACS basale} - \text{ACS pretrattamento}) \times 100 / \text{ACS pretrattamento}$ .

#### Intervalli privi di esacerbazioni

I pazienti, dopo il trattamento, venivano sottoposti a follow-up clinico. Il periodo che andava dalla fine del trattamento fino alla riacutizzazione successiva veniva registrato e confrontato con il valore medio dei periodi liberi da esacerbazione nei tre anni precedenti all'arruolamento. Nei pazienti per i quali non venivano riportate riacutizzazioni alla fine dello studio (31 dicembre 2001) veniva calcolato il numero di giorni liberi da riacutizzazioni.

#### Carica batterica nell'espettorato

I campioni di espettorato per la coltura venivano raccolti per ciascun paziente prima dell'inizio della terapia, settimanalmente durante il trattamento, alla fine dello studio e 14 e 30 giorni dopo il termine dello studio (periodo di follow-up). I campioni venivano ottenuti attraverso l'espettorazione o attraverso tam-

poni faringei, quando il paziente non espettorava, e venivano inviati congelati al "CF Referral Center for Susceptibility and Synergy Studies" alla Columbia University. All'arrivo i campioni venivano seminati su mezzi adatti per favorire la crescita di *P aeruginosa*, *B cepacia*, Aspergillo, *Stenotrophomonas maltophilia*, *H influenzae* o altri patogeni rilevanti.

L'adeguatezza dell'espettorato è stata valutata con l'ispezione visiva sulla quantità e sulla colorazione di Gram stain (ossia,  $> 10$  polimorfonucleati e  $< 10$  cellule squamose per campo a bassa risoluzione). La suscettibilità degli organismi infettanti al meropenem, ceftazidime o tobramicina è stata valutata attraverso la concentrazione minima inibente (MIC) usando il metodo della diluizione secondo gli standard del National Committee of Clinical Laboratory Standard.<sup>21</sup> Le MIC sono state riportate per i sottotipi di *P aeruginosa* e *B cepacia*. Il break-point per definire la resistenza era  $> 16 \mu\text{g/mL}$  per il ceftazidime,  $> 8 \mu\text{g/mL}$  per il meropenem e  $> 8 \mu\text{g/mL}$  per la tobramicina. Inoltre, è stata determinata la suscettibilità all'oxacillina di tutti gli *S aureo*.

Il paziente veniva definito responder da un punto di vista batteriologico al giorno 7, alla fine del trattamento o al follow-up se il paziente dimostrava una riduzione  $\geq 2 \log_{10}$  tra la carica batterica in condizioni basali e quella ottenuta nel giorno della valutazione del campione di espettorato. Inoltre, veniva analizzata la percentuale di pazienti nei quali venivano isolati *P aeruginosa* o *B cepacia* che mostravano resistenza al meropenem e/o al ceftazidime alla data di ingresso allo studio, al giorno 7, alla fine del trattamento o al follow-up.

#### Sicurezza e tollerabilità

Gli esami di laboratorio, l'esame fisico e la valutazione dei segni vitali sono stati effettuati prima del trattamento, il giorno 7 e alla fine del trattamento per valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento. Gli eventi avversi sono stati valutati in base alla gravità e in base alla relazione al trattamento. Sono stati analizzati gli eventi avversi che avevano un'incidenza  $> 1\%$  o quelli legati al trattamento.

#### Analisi statistica

Per ciascun outcome il set di analisi includeva tutti i pazienti eleggibili che avevano ricevuto il trattamento per almeno 4

**Tabella 1—Popolazioni di pazienti analizzate\***

Analisi	Trattamento					
	Meropenem/tobramicina†		Ceftazidime/tobramicina‡		Meropenem/tobramicina‡	
	N.	%	N.	%	N.	%
Pazienti randomizzati	19	100,0	52	100,0	50	100,0
Pazienti valutati per la sicurezza (popolazione ITT)	19	100,0	52	100,0	50	100,0
Efficacia§						
Pazienti valutati per l'efficacia	19	100,0	51	98,1	49	98,0
Popolazione valutabile clinicamente	18	94,7	50	96,2	47	94,0
Analisi delle MIC	18	94,7	50	96,2	47	94,0
Valutazione quantitativa della coltura	16	84,2	44	84,6	39	78,0

\*ITT: intento di trattare

†Trattamento in aperto

‡Trattamento in cieco

§Per ciascun outcome, l'analisi includeva tutti i pazienti eleggibili che avevano ricevuto il trattamento per almeno 4 giorni e per i quali le colture erano ottenute in condizioni basali, il giorno 7 e alla fine del trattamento.

giorni e per i quali erano state ottenute le misurazioni richieste o le colture in condizioni basali, nel giorno 7 e alla fine del trattamento. I pazienti erano esclusi dall'analisi se non veniva isolato alcun microrganismo, se non si ottenevano campioni al giorno 7 o alla fine del trattamento, o se la coltura iniziale era ottenuta da un tamponamento faringeo (Tabella 1).

Le differenze all'interno dei gruppi rispetto alle condizioni basali sono state analizzate usando un *t* test per dati appaiati o un test di Wilcoxon per ranghi sia nello studio comparativo che nello studio in aperto. Nello studio in aperto e in quello comparativo è stato postulato che ci sarebbe stato una modificazione nel FEV<sub>1</sub> in percento del predetto e nell'ACS > 15% rispetto alle condizioni basali in ciascun gruppo di trattamento. La dimensione del campione necessaria per ottenere una modificazione del 15% rispetto ai valori basali al momento dell'arruolamento è stata calcolata usando un *t* test a un campione. Sono stati arruolati abbastanza pazienti da valutare differenze rispetto al basale negli outcome primari o secondari basandosi sui calcoli della potenza iniziale con una potenza > 80%.

Per lo studio comparativo, è stata usata l'analisi della varianza per valutare le differenze tra i trattamenti ed è stata usata la regressione logistica per valutare le differenze tra le percentuali di responder nei gruppi di trattamento. La dimensione del campione finale nello studio comparativo era adeguata per fornire una potenza sufficiente, tale che la differenza del 15% tra i gruppi risultasse statisticamente significativa a un livello  $\alpha$  di 0,05 e una potenza di 0,8 usando un *t* test a due campioni. Per valutare il tempo fino ad un aumento nel FEV<sub>1</sub>  $\geq$  al 15%, sono state usate analisi statistiche descrittive mediante curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e, per determinare la risposta microbiologica, sono state usate analisi statistiche descrittive e *t* test all'interno del gruppo (studio comparativo). I dati relativi alla sicurezza sono stati riassunti usando analisi statistiche descrittive. Per analizzare i dati degli studi è stato utilizzato un software di statistica (SAS; SAS Institute; Cary NC).

## Pazienti

Sono stati arruolati in tutto 121 pazienti con CF e APE in 16 centri negli Stati Uniti tra agosto 1997 e dicembre 2001 (Figura 1). In totale 102 pazienti sono stati arruolati nel trial comparativo: 50 pazienti hanno ricevuto meropenem/tobramicina e 52 ceftazidime/tobramicina. Diciannove pazienti, con un'antecedente coltura dell'espettorato che rivelava un'infezione da *B cepacia* o *P aeruginosa* ceftazidime-resistente, sono stati assegnati al trattamento in aperto con meropenem e tobramicina.

## Dati demografici e trattamento

Nello studio in aperto e in entrambi i gruppi di trattamento del trial comparativo, in condizioni basali i pazienti erano simili per dati demografici e gravità della malattia (Tabella 2). La durata media del trattamento era di 13,5 giorni (DS, 4,1 giorni) per il gruppo meropenem/tobramicina e di 14,1 giorni (DS 3,3 giorni) per il gruppo ceftazidime/tobramicina nel trial comparativo e di 15,6 giorni (DS 5,1 giorni) per il gruppo meropenem/tobramicina nello studio in aperto. La durata media della fisioterapia respiratoria, della terapia con broncodilatatori e dell'ospedalizzazione erano simili in entrambi i gruppi di trattamento nel trial comparativo.

**Tabella 2—Dati demografici e caratteristiche basali dei pazienti nello studio in aperto e nello studio comparativo\***

Caratteristiche demografiche e basali	Studio comparativo					
	Studio in aperto (n = 19)		Ceftazidime/tobramicina (n = 52)		Meropenem/tobramicina (n = 50)	
	N.	%	N.	%	N.	%
<b>Sesso</b>						
Maschi	11	57,9	28	53,8	25	50,0
Femmine	8	42,1	24	46,2	25	50,0
<b>Età, anni</b>						
5-12	2	10,5	9	17,3	12	24,0
> 12-16	2	10,5	11	21,2	13	26,0
da > 16 a < 65	15	78,9	32	61,5	25	50,0
<b>Razza</b>						
Bianchi	19	100,0	46	88,5	44	88,0
Neri	0		4	7,7	3	6,0
Altri	0		2	3,8	3	6,0
<b>Gravità della malattia*</b>						
Lieve	4	21,1	11	21,2	11	22,0
Moderata	8	42,1	20	38,5	21	42,0
Grave	7	36,8	21	40,4	18	36,0

\*La definizione di gravità per protocollo era la seguente: lieve, FEV<sub>1</sub> > 70% del predetto; moderata, tra il 40% e il 69% del predetto; grave, < 40% del predetto.

**Tabella 3—Modificazioni relative del FEV<sub>1</sub> in percento rispetto al predetto\***

Periodo di tempo	Studio in aperto	Studio comparativo	
		Ceftazidime/tobramicina	Meropenem/tobramicina
Dal basale al giorno 7	7,0 (22,6)	19,8†‡(32,6)	32,4†‡(47,9)
Dal basale alla fine del trattamento	12,5 (25,7)	29,4† (35,1)	38,8† (52,3)

\*Valori dati come % media (DS) di miglioramento del FEV<sub>1</sub>.

†p < 0,001 (confronto all'interno del gruppo per le modificazioni rispetto al basale).

‡p = 0,07 (ceftazidime vs meropenem al giorno 7).

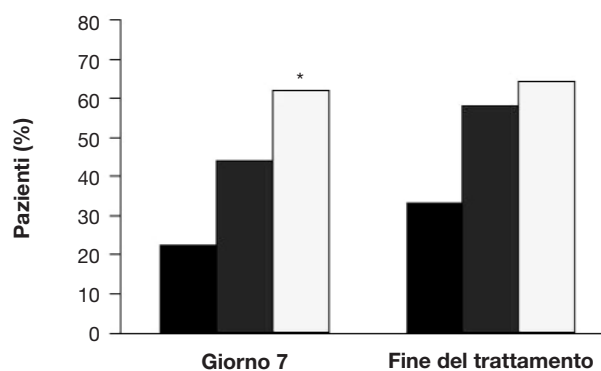
### Funzione polmonare

**Modificazioni del FEV<sub>1</sub>:** La funzione polmonare, espressa come modificazione assoluta del FEV<sub>1</sub> % del predetto, migliorava significativamente dall'arruolamento alla fine del trattamento nello studio in aperto e nei due gruppi del trial comparativo. Nello studio in aperto il FEV<sub>1</sub> medio ( $\pm$  DS) aumentava da 50,2  $\pm$  28,9% in condizioni basali a 57,7%  $\pm$  37,5% alla fine del trattamento (p = 0,03). Nello studio comparativo, il FEV<sub>1</sub> medio nel gruppo trattato con ceftazidime/tobramicina aumentava da 44,7  $\pm$  19,3% a 55,8  $\pm$  22,1% (p < 0,0001) e nel gruppo trattato con meropenem/tobramicina aumentava da 47,1  $\pm$  20,1% a 60,9  $\pm$  25,5% tra basale e fine del trattamento (p = 0,0002). Pertanto, un effetto significativo del trattamento veniva riportato in tutti i gruppi.

Espresso come modificazione relativa in percentuale dal FEV<sub>1</sub> basale % del predetto, nel gruppo del trial comparativo trattato con meropenem/tobra-

micina si aveva un miglioramento del 32,4  $\pm$  47,9% nel giorno 7 vs un miglioramento del 19,8  $\pm$  32,6% nel gruppo di pazienti trattati con ceftazidime/tobramicina (p = 0,007). Il miglioramento del FEV<sub>1</sub> si è osservato soprattutto durante i primi 7 giorni del trattamento antibiotico in tutti i gruppi (Tabella 3). Alla fine del trattamento, la modificazione media relativa del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale era del 12,5  $\pm$  25,7% nello studio in aperto e nel trial comparativo era del 38,8%  $\pm$  52,3% per il gruppo di pazienti trattati con meropenem/tobramicina e del 29,4  $\pm$  35,1% (p < 0,001) per il gruppo di pazienti trattati con ceftazidime/tobramicina.

**Risposta polmonare soddisfacente:** Una risposta soddisfacente nella funzione polmonare era definita come un incremento relativo  $\geq$  15% rispetto al basale. Nel trial comparativo per tutti i gradi di gravità, la percentuale di pazienti con un aumento relativo



\*p = 0,04

FIGURA 2. Percentuale di pazienti con incremento  $\geq$  15% nel FEV<sub>1</sub> al giorno 7 e alla fine del trattamento (p = 0,04, meropenem/tobramicina vs ceftazidime/tobramicina al giorno 7). Barra nera trattamento in aperto, barra grigio scuro, ceftazidime; barra grigio chiaro, meropenem.

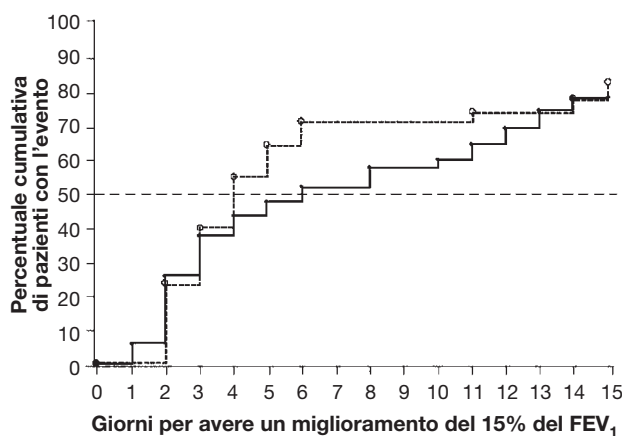


FIGURA 3. Curve di Kaplan-Meier. Tempo per ottenere un incremento relativo del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  15% del predetto nei gruppi di trattamento del braccio comparativo. Per i pazienti i cui non si è manifestato l'evento, l'intervallo di tempo fino ad un incremento del 15% è stato considerato fino al giorno dell'ultimo test di funzione polmonare. — randomizzato al gruppo di trattamento con ceftazidime/tobramicina; ○—○ randomizzato al gruppo di trattamento con meropenem/tobramicina.

**Tabella 4—Percentuale di pazienti con aumento relativo del FEV<sub>1</sub> rispetto al basale  $\geq 15\%$  del predetto (risposta polmonare soddisfacente predefinita) stratificati per gravità della malattia\***

Risposta	Studio comparativo					
	Studio in aperto (n = 18)		Ceftazidime/tobramicina (n = 50)		Meropenem/tobramicina (n = 47)	
	N.	%	N.	%	N.	%
Tutte le categorie						
Miglioramento $\geq 15\%$ al giorno 7	4	22,2	22	44,0	29	61,7
Miglioramento $\geq 15\%$ alla fine del trattamento	6	33,3	29	58,0	30	63,8
Moderata gravità*						
Miglioramento $\geq 15\%$ al giorno 7			3	30,0	5	50,0
Miglioramento $\geq 15\%$ alla fine del trattamento			4	40,0	6	60,0
Moderate severity†						
Miglioramento $\geq 15\%$ al giorno 7			10	52,6	13	65,0
Miglioramento $\geq 15\%$ alla fine del trattamento			13	68,4	12	60,0
Gravità grave‡						
Miglioramento $\geq 15\%$ al giorno 7			9	42,9	11	64,7
Miglioramento $\geq 15\%$ alla fine del trattamento			12	57,1	12	70,6

\*Nello studio comparativo: n = 10 per il gruppo di trattamento ceftazidime/tobramicina; n = 10 per il gruppo di trattamento meropenem/tobramicina.

†Nello studio comparativo: n = 19 per il gruppo di trattamento ceftazidime/tobramicina; n = 20 per il gruppo di trattamento meropenem/tobramicina.

‡Nello studio comparativo: n = 21 per il gruppo di trattamento ceftazidime/tobramicina; n = 17 per il gruppo di trattamento meropenem/tobramicina.

$\geq 15\%$  del FEV<sub>1</sub> al giorno 7 era significativamente maggiore con meropenem/tobramicina che con ceftazidime/tobramicina (62% vs 44%, rispettivamente;  $p = 0,04$ ) (Figura 2). Inoltre, il valore della mediana del tempo per il 50% dei pazienti per arrivare ad un incremento  $\geq 15\%$  del FEV<sub>1</sub> era più basso nel gruppo di trattamento con meropenem/tobramicina (4 giorni) rispetto al gruppo di trattamento con ceftazidime/tobramicina (6 giorni) (Figura 3). Alla fine del trattamento, il 64% dei pazienti trattati con meropenem/tobramicina e il 58% dei pazienti trattati con ceftazidime/tobramicina dimostravano una risposta funzionale soddisfacente. Il miglioramento della funzione polmonare è stato dimostrato per tutti i livelli di gravità (Tabella 4). Nello studio in aperto 6 dei 18 pazienti valutabili dimostravano una risposta soddisfacente alla fine del trattamento.

### Risposta clinica

ACS: Nel trial comparativo, c'è stata una riduzione statisticamente significativa dal basale alla fine del trattamento nelle ACS per il gruppo di trattamento con meropenem/tobramicina (riduzione del 44% e 50%, rispettivamente) e per il gruppo di trattamento con ceftazidime/tobramicina (45% e 56, rispettivamente), e ciò indica un miglioramento clinico in entrambi i gruppi ( $p < 0,001$ ). Alla fine del trattamento, il 96% dei pazienti trattati con meropenem e il 92% dei pazienti trattati con ceftazidime erano considerati clinicamente responder. La condizione di responder era definita come un decremen-

to  $\geq 15\%$  delle ACS. Le modificazioni rispetto alle condizioni basali erano simili nei pazienti il cui stato di malattia era lieve, moderato o grave (dati non mostrati).

Tra i pazienti del trattamento in aperto con meropenem/tobramicina, c'è stata una riduzione simile nell'ACS dopo sette giorni e alla fine del trattamento (riduzione del 37% e 46% rispettivamente;  $p < 0,0001$  vs basale). Alla fine del trattamento il 95% dei pazienti veniva classificato come responder.

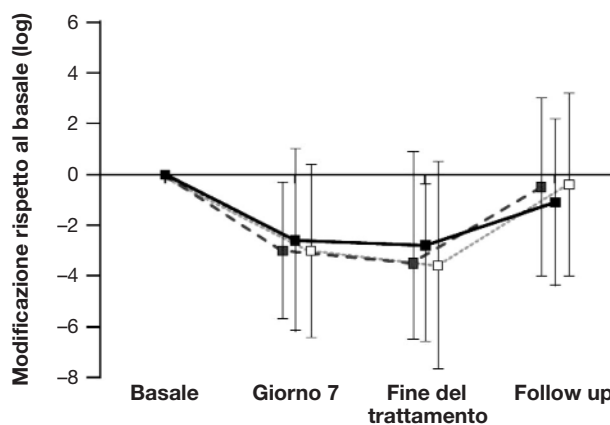


FIGURA 4. Modificazione log<sub>10</sub> (DS) nella carica batterica dell'espettorato (unità formanti le colonie per grammo di espettorato) al giorno 7, alla fine del trattamento e al follow-up. Quadrati neri, trattamento in aperto; quadrati grigio scuro, trattamento in cieco ceftazidime/tobramicina; quadrati grigio chiaro meropenem/tobramicina.

*Intervalli senza esacerbazioni:* Dopo il completamento del trattamento, i pazienti venivano seguiti fino alla esacerbazione successiva o fino al 31 dicembre 2001, se non si verificavano esacerbazioni. Nel trial comparativo in 33 pazienti del gruppo meropenem/tobramicina si verificava una APE durante il follow-up, con un valore di mediana del tempo (dalla fine del trattamento a tutto il follow-up) di 176 giorni. Per trentasette dei pazienti del gruppo ceftazidime/tobramicina la mediana era di 207 giorni. La differenza tra i due gruppi non raggiungeva la significatività statistica.

Tra i pazienti dello studio in aperto, la maggior parte dei quali era cronicamente infettata da *B cepacia*, in 12 dei 19 pazienti (63%) si aveva una esacerbazione durante il follow-up. Il valore della mediana del tempo in questo gruppo di pazienti era di 136 giorni.

### Risposta microbiologica

*Carica batterica:* Nello studio comparativo 91 dei 102 pazienti (89%) avevano una coltura positiva per uno o più ceppi di *P aeruginosa* all'inizio dello studio. Ceppi mucoidi di *P aeruginosa* sono stati isolati in 87 dei 102 pazienti (85%) mentre ceppi non mucoidi sono stati isolati in 57 di 102 pazienti (56%). Nel 70% dei pazienti sono state documentate infezioni polimicrobiche. La carica batterica media all'arruolamento nello studio era pari a  $5,98 \pm 2,85 \log_{10}$  cfu/g per i pazienti trattati con ceftazidime e a  $5,98 \pm 2,52 \log_{10}$  cfu/g per quelli trattati con meropenem.

Tra i 19 pazienti arruolati nello studio in aperto, in 14 è stata isolata la *B cepacia*, mentre ceppi mucoidi e non di *P aeruginosa* sono stati isolati in 11 pazienti. L'infezione polimicrobica è stata documentata nel 68% dei casi. La carica media dell'espettorato all'arruolamento era pari a  $7,66 \pm 1,99 \log_{10}$  cfu/g.

Una riduzione statisticamente significativa della

carica batterica dell'espettorato è stata osservata sia nei pazienti dello studio in aperto sia in quelli di entrambi i gruppi di trattamento nello studio comparativo al giorno 7 e alla fine del trattamento (Figura 4). Nel trial comparativo, l'efficacia dei trattamenti era simile. Per *P aeruginosa*, alla fine del trattamento la riduzione del  $\log_{10}$  medio della carica batterica era di  $-3,5$  e  $-3,6$  rispettivamente per il gruppo trattato con ceftazidime/tobramicina ( $p < 0,0001$ ) e per quello trattato con meropenem/tobramicina ( $p < 0,0001$ ).

Similmente, nello studio in aperto è stata osservata una riduzione significativa della carica batterica alla fine del trattamento (modificazione media del  $\log_{10}$   $-2,8$ ;  $p = 0,008$ ). Per *B cepacia* il trattamento con meropenem/tobramicina era associato a una riduzione media rispetto al basale di  $-1,8 \log_{10}$  alla fine del trattamento ( $p = 0,02$ ). Un trend simile veniva osservato per i pazienti con *P aeruginosa* ma la riduzione della densità batterica era molto maggiore. Alla fine del trattamento, la riduzione media del  $\log_{10}$  era di  $-5,6$  ed era statisticamente significativa ( $p = 0,04$ ). In entrambi gli studi, la carica batterica dell'espettorato tendeva a tornare verso i valori basali dopo l'interruzione del trattamento antibiotico (dati non mostrati).

*Proporzione di pazienti con una riduzione della carica batterica dello sputo  $\geq 2 \log_{10}$ :* Una risposta microbiologica soddisfacente veniva definita come una riduzione della carica batterica  $\geq 2 \log_{10}$  tra la valutazione basale e quella alla fine del trattamento. Nei gruppi di trattamento dello studio comparativo, nel 76% dei pazienti del gruppo trattato con meropenem/tobramicina e di quello trattato con ceftazidime/tobramicina si aveva una riduzione di almeno  $2 \log_{10}$  delle unità formanti le colonie per grammi di sputo di *P aeruginosa* alla fine del trattamento. Tra i pazienti dello studio in aperto, la carica batterica

**Tabella 5—Pazienti in ciascun gruppo di trattamento con almeno una coltura dell'espettorato che dimostrava un patogeno resistente ai beta-lattamici usati per il trattamento (analisi ITT)\***

Valutazione	Studio comparativo					
	Studio in aperto (n = 19)		Ceftazidime/tobramicina (n = 52)		Meropenem/tobramicina (n = 50)	
	Valutati	Resistenti	Valutati	Resistenti	Valutati	Resistenti
All'ingresso nello studio	18	6 (33,3)	51	13 (25,5)	50	3 (6,0)
Giorno 7	17	0 (0,0)	50	1 (2,0)	48	1 (2,1)
Fine del trattamento	18	0 (0,0)	50	1 (2,0)	47	0 (0,0)
Follow up	13	6 (46,2)	44	10 (22,7)	42	8 (19,0)

\*Valori dati come N. (%).

**Tabella 6—Riepilogo degli eventi avversi e dei pazienti con gli eventi avversi relativi al trattamento più comunemente riportati\***

Evento	Studio in aperto (n = 19)	Studio comparativo	
		Ceftazidime/tobramicina (n = 52)	Meropenem/tobramicina (n = 50)
Pazienti con almeno un AE	13 (68,4)	41 (78,8)	41 (82,0)
Pazienti con AE correlati al trattamento	6 (31,6)	21 (40,4)	19 (38,0)
Pazienti con AE gravi	0	0	3 (6,0)
Pazienti che hanno interrotto a causa di AE	1 (5,3)	2 (3,8)	2 (4,0)
Pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di AE	0	2 (3,8)	2 (4,0)
Pazienti con alterazioni di laboratorio legate ad AE	3 (15,8)	10 (19,2)	13 (26,0)
Morti	0	0	0
AE più comunemente correlati al trattamento			
Aumento GOT	2 (10,5)	5 (9,6)	7 (14,0)
Aumento GPT	2 (10,5)	6 (11,5)	6 (12,0)
Aumento fosfatasi alcalina	1 (5,3)	1 (1,9)	4 (8,0)
Diarrea	1 (5,3)	1 (1,9)	3 (6,0)
Nausea	4 (21,1)	2 (3,8)	2 (4,0)
Vomito	2 (10,5)	0	0
Rash	2 (10,5)	3 (5,8)	3 (6,0)
Faringite	2 (10,5)	1 (1,9)	3 (6,0)
Cefalea	2 (10,5)	5 (9,6)	2 (4,0)

\*Valori dati come N. (%). Un paziente può essere conteggiato in più di una categoria. AE = evento avverso; GPT = transaminasi glutammico-piruvico; GOT = transaminasi glutammico-ossalacetico.

dell'espettorato diminuiva di almeno 2 log<sub>10</sub> in 9 dei 16 pazienti (56%). In tutti e tre i gruppi di trattamento, questa riduzione della carica batterica veniva mantenuta solo dal 26 al 31% dei pazienti nella valutazione al follow-up e ciò è compatibile con la ricrescita dei patogeni dopo sospensione della terapia antibiotica.

*Resistenza all'antibiotico durante il trattamento:* I valori di MIC per ceftazidime, meropenem e tobramicina sono stati determinati per *P aeruginosa* e *B cepacia* isolati prima del trattamento, al giorno 7, alla fine del trattamento e durante il follow up. Nello studio comparativo, in 13 di 51 pazienti trattati con ceftazidime veniva isolato un ceppo di *P aeruginosa* ceftazidime-resistente. Invece, solo in 3 dei 50 pazienti trattati con meropenem nello studio comparativo si isolava un ceppo resistente al meropenem all'arruolamento. In entrambi i gruppi di trattamento, l'isolamento di *P aeruginosa* resistente al ceftazidime e al meropenem era poco comune (1 di 50 pazienti trattati con ceftazidime e 0 di 47 pazienti trattati con meropenem alla fine del trattamento) (Tabella 5).

Un profilo simile si osservava nei pazienti nello studio in aperto. In sei dei 18 pazienti si aveva almeno un ceppo batterico resistente al meropenem prima del trattamento, inclusi 5 di 14 ceppi di *B cepacia*. Tuttavia, in nessuno dei 18 pazienti alla fine del trattamento si isolavano ceppi resistenti. In tutti

e tre i gruppi di trattamento le colture ottenute nel periodo di follow-up rivelavano la presenza di microrganismi resistenti al trattamento con beta-lattamici nello stesso numero di pazienti in cui si dimostravano all'inizio dello studio.

#### *Sicurezza e tollerabilità globali*

I dati sulla sicurezza nei pazienti arruolati che ricevevano almeno una dose di farmaco dimostravano che nei due gruppi di trattamento le percentuali di pazienti con eventi avversi e di eventi avversi correlati al trattamento erano simili (Tabella 6). Non sono state osservate differenze nel tipo e nella gravità degli eventi avversi tra i due gruppi.

In tre pazienti che ricevevano meropenem/tobramicina e in due che ricevevano ceftazidime/tobramicina i trattamenti sono stati sospesi a causa degli eventi avversi. Tra i pazienti trattati con meropenem/tobramicina, gli eventi richiedenti la sospensione del trattamento sono stati i seguenti: febbre e linfadenopatia (non correlate al trattamento), esacerbazione della polmonite con cefalea, nausea, vomito e alterazione della funzione epatica (fosfatasi alcalina, GOT, GPT). Gli sperimentatori hanno ritenuto correlati al trattamento gli eventi avversi che si sono verificati negli ultimi due pazienti. Due pazienti trattati con ceftazidime/tobramicina sono usciti dallo studio per eventi avversi che probabilmente (faringite) e possibilmente (cefalea) erano correlati al trattamento. Non si sono verificate morti dovute al trattamento.

## DISCUSSIONE

Questo trial clinico prospettico ha esaminato l'efficacia del trattamento parenterale con antibiotici combinati nel trattamento delle riacutizzazioni nei pazienti con CF infettati da *B cepacia* o *P aeruginosa* ceftazidime-resistente (studio in aperto) o *P aeruginosa* meropenem-sensibile e ceftazidime-sensibile (studio comparativo randomizzato in cieco). Nello studio venivano arruolati 121 pazienti e ciò fa sì che esso rappresenti uno dei più grandi trial prospettici sulle riacutizzazioni nella CF prodotti fino ad ora. Inoltre, l'elaborazione elettronica dei dati relativi alla funzione polmonare in un laboratorio centrale, con l'utilizzo delle stesse apparecchiature in tutti i centri e l'uso di un unico laboratorio microbiologico ha permesso l'integrazione di dati provenienti da centri diversi.

Nel trial comparativo randomizzato, il trattamento con meropenem o ceftazidime in associazione alla tobramicina e.v. produceva un miglioramento della funzione polmonare, delle condizioni cliniche e della carica batterica dell'espettorato. I miglioramenti osservati e il numero di pazienti responder alla fine dello studio erano simili nel gruppo trattato con meropenem e in quello trattato con ceftazidime, alla fine del trattamento. Tuttavia, al settimo giorno nei pazienti trattati con meropenem il miglioramento del FEV<sub>1</sub> e il numero dei pazienti responder era maggiore rispetto a quelli trattati con ceftazidime. Inoltre, il tempo necessario per osservare una risposta polmonare soddisfacente era minore nel gruppo trattato con meropenem/tobramicina (4 giorni) rispetto al gruppo trattato con ceftazidime/tobramicina (6 giorni) e ciò suggerisce una risposta clinica più rapida al meropenem.

Nello studio in aperto, il trattamento con meropenem più tobramicina e.v. era associato a un miglioramento significativo, rispetto alle condizioni basali, della funzione polmonare (FEV<sub>1</sub> % del predetto), dello stato clinico (ACS) e della carica batterica dell'espettorato. Come previsto, la modificazione del FEV<sub>1</sub> (13%) durante il trattamento rispetto al basale è stata piccola e ciò è compatibile con la presenza di un deficit polmonare grave e con una prognosi scarsa nei pazienti con *B cepacia*.<sup>5,22</sup> Di conseguenza, solo nel 54% dei casi si aveva una risposta microbiologica soddisfacente e in questi pazienti il periodo di tempo mediano intercorso per la successiva riacutizzazione era minore rispetto ai pazienti con *P aeruginosa* antibiotico-sensibile.

La relazione tra la suscettibilità agli antibiotici e la risposta clinica durante il trattamento delle APE è stata messa in discussione.<sup>23</sup> L'emergenza di resistenze microbiche è un aspetto importante nel trattamento dei pazienti con CF.<sup>24-26</sup> In questo studio

prospettico, la combinazione di meropenem o ceftazidime con tobramicina era altamente efficace nel sopprimere l'insorgenza di *P aeruginosa* antibiotico-resistente durante il trattamento. Malgrado il ritorno della carica batterica dell'espettorato ai livelli basali dopo la cessazione della terapia antibiotica, il numero di pazienti con microrganismi ceftazidime-resistenti o meropenem-resistenti era simile nel periodo di follow-up rispetto al momento dell'arruolamento. Allo stesso modo, in nessuno dei pazienti con *B cepacia* all'ingresso nello studio si sviluppavano ceppi resistenti al meropenem alla fine del trattamento. Tuttavia, in pazienti precedentemente colonizzati comparivano ceppi resistenti durante il periodo di follow-up.

I dati sulla sicurezza dimostravano che sia il meropenem che il ceftazidime, in combinazione con la tobramicina, erano ben tollerati con una bassa incidenza di nausea e/o vomito, diarrea e rash cutanei.

Questo studio supporta l'utilità della combinazione della terapia a base di un beta-lattamico e di un aminoglicoside nel trattamento delle APE nei pazienti con CF. L'eccellente profilo di tollerabilità del meropenem, l'incidenza relativamente bassa di resistenza dello *P aeruginosa* a questo antibiotico e il basso potenziale di emergenza di resistenza durante il trattamento delle APE rende questo antibiotico una buona opzione per il trattamento dei pazienti con CF.

RINGRAZIAMENTI: I ricercatori ringraziano la Cystic Fibrosis Foundation e il Dott. Bonney Ramsey, MD, per gli utili consigli sul progetto dello studio. Gli autori, inoltre, desiderano ringraziare il Meropenem CF Trial Group per la collaborazione e il supporto.

## APPENDICE: COORDINATORI DEI GRUPPI

### DI RICERCA

Michael Konstan, MD, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, OH; Frank J. Accurso, MD, The Childrens Hospital, Denver, CO; Daniel Caplan, MD, Emory Cystic Fibrosis Center, Atlanta, MD; Robert A. Schumacher, MD, Lebonheur Children's Medical Center, Memphis, TN; Philip Black, MD, The Children's Mercy Hospital, Kansas City, MO; David Orenstein, MD, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; Karen McCoy, MD, Children's Hospital, Columbus, OH; John T. Wilson, MD, Louisiana State University Medical School, Shreveport, LA; Astryd A. Menendez, MD, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR; Carlos Milla, MD, Pediatric Pulmonary & Critical Care Medicine, Mayo Memorial Building, Minneapolis, MN; Bruce Marshall, MD, Intermountain Cystic Fibrosis Center, University of Utah, Salt Lake City, UT; Jay Lieberman, MD, Miller Children's Hospital, Long Beach, CA; Dana Kissner, MD, Harper Hospital, Detroit, MI; Stanley B. Fiel, MD, MCP-Hahnemann University, Philadelphia, PA; Peter Adamson, MD, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; Patricia Joseph, MD, University of Cincinnati and Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry: 2002 annual report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2003
- 2 Ramsey B. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335:179–186
- 3 Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187–1191
- 4 Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:91–100
- 5 Banerjee D, Stableforth D. The treatment of respiratory pseudomonas in cystic fibrosis: what drug and which way? *Drugs* 2000; 60:1053–1064
- 6 Ratjen F. Changes in strategies for optimal antibacterial therapy in cystic fibrosis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:93–96
- 7 Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002; 17:47–56
- 8 Master V, Roberts GW, Coulthard KP, et al. Efficacy of once daily tobramycin therapy for acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:367–376
- 9 Doring G, Conway SP, Heijerman HG, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749–767
- 10 Pfaller MA, Jones RN. A review of the in vitro activity of meropenem and comparator antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28:157–163
- 11 Byrne S, Maddison J, Connor P, et al. Clinical evaluation of meropenem versus ceftazidime for the treatment of *Pseudomonas* spp. infections in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(suppl):135–143
- 12 Hoiby N. Danish cystic fibrosis named patient report: Department of Clinical Microbiology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark. Wilmington, DE: AstraZeneca, 1996
- 13 Newell P. International cystic fibrosis named patient report. Wilmington, DE: AstraZeneca, 1995
- 14 Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003; 36(suppl):S42–S50
- 15 Smith AL, Redding G, Doershuk C, et al. Sputum changes associated with therapy for endobronchial exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112:547–554
- 16 Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:725–734
- 17 Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:145–151
- 18 Ranasinha C, Assoufi B, Shak S, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 342:199–202
- 19 Nickerson BG, Leman RJ, Gerdes CB, et al. Within-subject variability and percent change for significance of spirometry for normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:859–866
- 20 Cooper PJ, Robertson CF, Hudson IL, et al. Variability of pulmonary function tests in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8:16–22
- 21 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow anaerobically: approved standard M7–A5. Wayne PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000
- 22 Isles A, Maclusky I, Corey M, et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr* 1984; 104:206–210
- 23 Smith AL, Fiel S, Mayer-Hamblett N, et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123:1495–1502
- 24 Smith AL, Doershuk C, Goldmann D, et al. Comparison of a  $\beta$ -lactam alone versus  $\beta$ -lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999; 134:413–421
- 25 Ciofu O, Giwercman B, Pedersen SS, et al. Development of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during two decades of antipseudomonal treatment at the Danish CF center. *APMIS* 1994; 102:674–680
- 26 Saiman L, Mehar F, Niu W, et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for lung transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 23:532–537
- 27 Pedersen SS, Pressler T, Jensen T, et al. Combined imipenem/cilastatin and tobramycin therapy of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Antimicrob Chemother* 1987; 19:101–107
- 28 Livermore D. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:247–250
- 29 Kuti JL, Nightingale C, Knauff F, et al. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2004; 26:493–501