

KİSTİK FİBROZİSTE KRONİK KOLONİZASYON TEDAVİSİ VE İNHALE ANTİBİYOTİKLER

ÖNEMLİ NOKTALAR

- *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalar düzenli olarak nebulize antipseudomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir.
 - a) Tedavi tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS) ya da nebulize kolistin ile yapılabilir.
 - b) TİS 12 saat arayla 300 mg dozunda nebulizatörle uygulanır. Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ilaç kullanılmaz; daha sonra bu şekilde tekrar edilir
 - c) Kolistin, 1 ay-2 yaş arasındaki hastalarda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki hastalarda 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir.
- *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla oral makrolit tedavisi uygulanabilir.
- Enfeksiyon durumundan bağımsız olarak, konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında da 6 ay süresince oral azitromisin denenebilir.
- Bu amaçlarla kullanılacak oral azitromisinin dozu: 15 kg altındakilere 10 mg/kg, 40 kg altındakilere 250 mg, 40 kg üzerinelere 500 mg tek doz, haftada 3 kez olmalıdır.
- Azitromisin 6 ay altındaki hastalarda kullanılmaz.
- Kronik MRSA kolonizasyonunda uzun süreli oral rifampisin ve fusidik asit kombinasyonu kullanılabilir. Uzun süreli ve tek başına trimetoprim, rifampisin ve fusidik asit uygulanmamalıdır.
- Kronik MRSA kolonizasyonu olup akut alevlenmelerde intravenöz teikoplanin veya vankomisin kullanılabilir.

Kistik fibrozis (KF) hastalarının akciğerlerindeki kronik *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve Metisillin dirençli *S. aureus* (MRSA) kolonizasyonlarının erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarının azaldığı ve beklenen yaşam süresinin arttığı kesin olarak gösterilmiştir [1,2].

Kronik *P. aeruginosa* Kolonizasyonu Tedavisi

"Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu" son altı ay içinde ardarda alınan ve aralarında en az bir ay süre bulunan üç kültürde *P. aeruginosa* üremesi olarak tanımla-

nır. KF'li bebeklerde %15-20, çocuklarda %30-40, adolesanlarda %60, yetişkinlerde %80 oranında *P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyon gelişir [3]. Beş yaştan önce *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda 8-13 yaşları arasında ölüm riski 2 veya 3 kat artmış olarak bildirilmiştir [4]. *P. aeruginosa* ile kronik enfeksiyon pulmoner fonksiyonları ve klinik gidişi kötüleştirir [5]. Kız cinsiyet, annenin düşük eğitim düzeyi, delta F508 mutasyonu, mekonyum ileusu, *P. aeruginosa* ile kolonize olmuş daha büyük yaştaki kistik fibrozisli ile temas, aerosol kullanımı, öncesinde *S. aureus* kolonizasyonu olması *P. aeruginosa*, özellikle de mukoid formunun kolonizasyonunu kolaylaştırıcı olarak bulunmuştur [6-8].

KF'te kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonunda kronik enfeksiyonun supresyonu için aerosolize antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu amaçla, inhalasyon yoluyla tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS) ve kolistin kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanımı klinik kötüleşme hızını yavaşlatmakta, hastaneye müracatı ve yatışı azaltmakta, klinik skoru ve vücut ağırlığı profilini düzeltmektedir [9-12].

TİS, *P. aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda 12 saat arayla 300 mg nebulizatörle uygulanır; pratik nedenlerden dolayı sabah akşam dozları arası kısaltılmak istenirse iki dozun arası en az 6 saat olmalıdır. Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ilaç kullanılmaz; daha sonra bu şekilde tekrar edilir [13]. KF'li hastalarda 20 hafta süreyle TİS kullanımı plasebo ile karşılaştırıldığında FEV₁'de TİS ile %10 artış olurken, plaseboda FEV₁ artışı %2 olarak bulunmuştur. Bir çalışmada, TİS ile hastaneye yatış %26, damardan antibiyotik tedavi ihtiyacı da %36 daha az olmuştur [10]. 13-17 yaşları arasında hafif orta akciğer hastalığı olan 128 hastada 24 hafta TİS kullanıp 74 hafta ilaç almadan izlenen hastaların FEV₁'de %14.3'lük düzelme gözlenmiştir [12].

Kolistin Pseudomonas'a karşı idame tedavisinde sık kullanılan diğer bir nebulize antibiyotiktir [13]. Ancak iyi planlanmış çalışmalar olmadığından birçok ülkede kolistin ruhsatı yoktur. Kolistin, 1 ay-2 yaş arasındaki hastalarda 500,000-1 milyon ünite 12 saatte bir, 2 yaş üstündeki hastalarda 1-2 milyon ünite 12 saatte bir nebulizasyon yoluyla önerilmektedir. 1 milyon ünite kolistin 2cc serum fizyolojik ile, 2 milyon ünite kolistin ise 4cc serum fizyolojik ile sulandırılır. Bronkospazm riski olduğu için ilacın ilk dozları hastanede verilmelidir ve öncesinde ve

sonrasında solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Fiyatının TİS'a göre çok daha ucuz olması, yan etkinin daha az olması, yaş sınırlaması olmaması (1 aydan büyüklerde kullanılabilmesi) ve direnç gelişimi olmaması nedeniyle daha avantajlı görülmektedir [14]. Kronik pseudomonas kolonizasyonu olan 40 KF hastasının 29'unda kolistin 1 milyon ünite 2 hafta kullanıldığında plasebo ile karşılaştırılmasında klinik skorda düzelmeye ve FVC'de daha az düşüş gözlenmiştir [15].

Günde iki kez 300 mg TİS ile 1 milyon ünite kolistin kullanımının karşılaştırıldığı İngiltere'de yapılan bir çalışmada, her iki tedavinin balgamda bakteri miktarını belirgin azalttığı ve FEV₁'i sırasıyla %6.7 ve %0.37 artırdığı gösterilmiştir [16]. Bu çalışmada yeni *S. maltophilia* ve *Burkholderia cepacia kompleks* saptanmamış, bakteriyel dirençte artış görülmemiştir. Yapılan bir Cochrane çalışmasında TİS ve kolistin birbirine üstünlüğü saptanmamıştır [17]. Bu çalışmada nebülize antibiyotiklerin akciğer fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sıklığını azalttığı belirlenmiştir; ayrıca klinik olarak önemli bir yan etki saptanmamıştır.

1989'da Copenhag KF merkezi, kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonunu kontrol etmek amacıyla her 3 ayda bir 2 hafta boyunca elektif intravenöz antibiyotik rejimi uygulamaya başlamışlar ve faydalı olduğunu belirtmişlerdir [18]. Aynı merkezden yapılan başka bir çalışmada, kronik kolonizasyon tedavisinde her üç ayda bir solunum bulguları olmaksızın düzenli intravenöz beta laktam uygulanmış ve sadece akut pulmoner alevlenme süresince antibiyotik alanlarla yılda 3-4 kez intravenöz antibiyotik alanlar karşılaştırıldığında, yılda 3-4 kez düzenli antibiyotik tedavisi alanlarda progresif akciğer hasarının daha az olduğu görülmüştür [19]. Bu tedavi, sadece bu sıklıkta antibiyotik ihtiyacı olan hastalarda klinik stabiliteyi sağlamak için önerilmektedir. Diğer hastalarda böbrek fonksiyonları ve iştih gibi toksik etkiler ve bakteriyel direnç riski göz önünde bulunarak karar verilmelidir.

Makrolitler

Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonunda bir diğer tedavi yöntemi de makrolitlerdir. Makrolitler ilk olarak Japonya'da diffüz panbronşiolitte denenmiş, mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır. Makrolitlerin hastaların immun cevabını düznediği gösterilmiştir [19,20]. Makrolit antibiyotiklerin *P. aeruginosa*'ya karşı bakterisidal ve bakteristatik özelliği bildirilmemiştir. Ancak antiinflamatuvar ve "quorum sensing"i (hücreler arası iletişim) kısıtlayarak *P. aeruginosa*'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlama özellikleri mevcuttur. Makrolitlerin antipseudomonas antimikrobiyal ajanlar ile kombine edilmesi sinerjik etki yaratmaktadır [21].

P. aeruginosa ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla veya enfeksiyon durumundan bağımsız olarak konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında oral makrolit tedavisi uygulanabilir. Bu amaçla azitromisin 6 ay süreyle uygulanır. Azitromisinin

dozu: 15 kg altındakilere 10 mg/kg, 40 kg altındakilere 250 mg, 40 kg üzerinelere 500 mg tek doz, haftada 3 kez olmalıdır. Azitromisin 6 ay altındaki hastalarda kullanılmaz [13,22].

Kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan 185 KF hastasına azitromisin ve plasebo verildiğinde 5 ay sonra azitromisin alan grupta, hastaların FVC'leri düzelmiş, FEV₁ tedavisi sırasında yükselip daha sonra başlangıç değerine dönmüştür. Aynı şekilde azitromisin alan hastalar kilo almış ve pulmoner alevlenme sıklıklarında azalma gözlenmiştir [23]. Equi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [24], 8-18 yaş arası 41 çocuğa, 6 ay süreyle azitromisin (40 kg altındaki hastalara 250 mg, 40 kg üstündeki hastalara 500 mg) ve 6 ay plasebo karşılaştırmalı olarak verildiğinde ve azitromisin aldıkları dönemde FEV₁'lerinde düzelmeye olmuş fakat balgam bakteri sayısı, inflamatuvar markırları, egzersiz toleransında değişiklik görülmemiştir. Jaffe ve arkadaşları [24], *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan 7 KF'li çocukta 3 ay azitromisin vererek tedavi sonrası FEV₁ ve FVC'de belirgin artış saptamışlardır [25,26]. Clement ve arkadaşları da [26], 82 hastadan 40'ına azitromisin haftada 3 gün, 42'sine ise plasebo 12 ay süre ile verildiğinde 19'unun *P. aeruginosa* ile kolonize olduğu ve tedavi sonucunda *P. aeruginosa* ile enfekte olmadan bile azitromisin tedavisinin akciğer hastalığı üzerine pozitif etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Saiman ve arkadaşlarının çalışmalarında [27], 185 kronik *P. aeruginosa* kolonizasyonlu KF hastada 40 kg altındakiler 250 mg, 40 kg üzerinelere 500 mg azitromisin haftada 3 gün almışlar ve FEV₁'de belirgin artış, pulmoner alevlenme sıklığında azalma, ortalama 0,7 kg'lık kilo alışı gözlenmiştir. Yine bu hastalarda balgam mikroorganizma sayısında, iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Kronik *S. aureus* Kolonizasyonu Tedavisi

Kronik *S. aureus* kolonizasyonu ile ilgili olarak uzun süreli antibiyotik tedavisi denenmiş fakat *P. aeruginosa* ortaya çıkma hızını artırdığı için rutin olarak kullanılması tavsiye edilmemiştir [6].

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) kronik kolonizasyonu da KF'li hastaların yaşam süresinin uzaması ile karşılaşılan problemlerden biri olmaktadır. Son olarak Amerika KF Derneği verilerinde KF'li çocuk ve erişkinlerde sıklığı %6 olarak bildirilmiştir [28].

Yedi yetişkin kronik MRSA kolonizasyonu olan hastada 50 kg'nın altına 450 mg, 50kg üstü 600mg/gün rifampisin, 250-500mg sodyum fusidat 6 ay süreyle verilerek, tedavi sonrası 6 ayda MRSA üremediği gösterilmiş ve kronik kolonizasyonda denenebileceği düşünülmüştür [29]. Başka çalışmada, 4mg/kg/gün nebülize vankomisin 4 gün süreyle serum fizyolojik ile sulandırıp verilmesi etkili bulunmuştur. Öncesinde salbutamol verilmesi bronko-konstriksiyonu önler [30].

El yıkama, MRSA taşıyıcılığını azaltmaktadır. Orafaringeal taşıyıcılarda ise %2 vankomisin pastil veya jel günde 4 kez alındığında eradikasyonda etkilidir. Cilt taşıyıcılarında ise %4 klorheksidin banyo köpükleri gün

aşırı kullanımda etkilidir Gastrointestinal taşıyıcılarda oral vankomisin yüksek doz (40mg/kg/gün) uygulaması etkili bulunmuştur [31].

Belfast KF merkezinden yapılan bir çalışmada, tedavinin başlangıcında hastaların yatak örtüleri, havlu ve dış fırçaları tedavi öncesi değiştirilmiş, hijyen kurallarına tedavi boyunca uyulmuş, ayrıca nebulizatör parçaları da değiştirilmiştir. Sonrasında topikal %2 mupirocin 5 gün süreyle buruna, fucidik asit 50mg/kg/gün ve rifampisin 20-40mg/kg/gün 5 gün süreyle uygulanmış aynı anda klorheksidinle el yıkaması yapılmış ve bu şekilde eradikasyon yapıldıktan sonra solunum yolu ve diğer kültürler tekrarlanıp üreme tesbit edilirse bu 5 günlük protokol tekrarlanmıştır. Eğer MRSA devam ederse intravenöz teikoplanin 10-15mg/kg gün 12 saatte bir 3 kez verildikten sonra 10-15mg/kg/gün günde tek doz 9-13 gün verilmiş ve sürüntülerde tekrarlar sa üçüncü basamak tedavi tekrarlanmıştır. Bu tedavi ile çocuklarda iyi sonuçlar alınmıştır [32].

Yapılan bir çalışmada MRSA ilişkili pulmoner alevlenmede linezolid 10mg/kg/doz intravenöz olarak 3 dozda verildiğinde hastalar klinik olarak düzelmiş ancak hastaların solunum yolu sekresyonlarından MRSA'yı eradike etmek mümkün olmamıştır, bu nedenle daha yüksek dozlara ihtiyaç olabileceği düşünülmüştür [33].

Yeni inhale antibiyotikler

Bazı hastaların inhalasyon tedavisini iyi tolere etmeleri nedeniyle son zamanlarda KF'te yeni inhalasyon antibiyotikleri ortaya çıkmıştır. Azitromisin, lipozomal siprofloksasin, levofloksasin, lipozomal amikasin ve toz siprofloksasin, kronik Pseudomonas kolonizasyonunda denenen inhaler antibiyotiklerdir. Bunlardan Azitromisin Faz IV aşamasında, diğerleri ise Faz II aşamasındadır.

Kuru toz inhaler tobramisin, TİS'a alternatif olarak geliştirilmiştir. Kuru toz inhaler tobramisin kapsülü 28 mg tobramisin içerir ve günde 4 kez kullanımı önerilir. Uygulama süresi TİS'a göre çok kısadır ve 3 dakikanın altındadır [34]. Newhouse ve arkadaşlarının [34] çalışmasında kuru doz inhaler tobramisin akciğerde depolanması %34 iken TİS'un %5 bulunmuştur. Ayrıca kuru toz inhalerin uygulaması 2 dakikanın altında vakit alırken, TİS'un uygulama süresi 20 dakikadır. Kuru toz inhaler tobramisin de aynı TİS gibi 28 gün uygulanıp 28 gün ara verilmektedir.

Faz iki çalışmaları ile güvenli olduğu gösterilmiş diğer bir kronik Pseudomonas enfeksiyonuna yönelik inhale antibiyotik de aztreonamdır. Bir çalışmada, 75 mg inhaler aztreonam lizin kronik Pseudomonas kolonizasyonunda 28 gün kullanıp, 28 gün ara verilerek 3 kür kullanıldığında FEV₁'de düzelleme gözlenmiştir [35]. Diğer bir çalışmada, orta ve ağır akciğer hastalığı olan ve son dönemde antipseudomonal antibiyotik ve azitromisin tedavisi almayan hastalarda 75 mg aztreonam lizin 3 kür (28 gün kullanıp, 28 gün ara vererek) kullanıldığında akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelleme gözlenmiştir [36].

Liposomal amikasin de kronik pseudomonas enfeksiyonunda etkin bulunmuş ve faz 2 çalışmasında 280 ve 560

mg olarak 28 gün boyunca güvenli olarak kullanılmıştır [37-39].

KAYNAKLAR

1. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
2. Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. Hodder Arnold Ltd: Great Britain, 2007; 185-98.
3. Li Z, Kosorok MR, Farrel PM, et al. Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005; 293: 581-8.
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. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS. Pathogen-host interactions in Pseudomonas aeruginosa pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1209-23.
6. Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous anti-staphylococcal therapy on the rate of Pseudomonas aeruginosa acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 13-6.
7. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002; 140: 299-305.
8. West SE, Zeng L, Lee BL, et al. Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA* 2002; 287: 2958-67.
9. Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Acta Pediatr Scand* 1983; 72: 651-57.
10. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-6.
11. Qoittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 269-76.
12. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55-63.
13. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, Third edition. Kent, Cystic fibrosis Trust, 2009.
14. Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119: 250-5.
15. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patient with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection. *J Antimicrobiol Chemother* 1987; 9: 831-8.
16. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-64.
17. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD001021.
18. Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients:

- results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153-8.
19. Koyama H, Geddes DM. Erythromycin and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1997; 52: 915-8.
 20. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemoter* 1998; 41: 37-46.
 21. Peckam DG. Macrolide antibiotics and cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57: 189-90.
 22. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2007; 176: 957-69.
 23. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameter in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57: 212-6.
 24. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis : a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 28:978-84.
 25. Jaffé A, Francis J, Rosenthal M, Bush A. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 420.
 26. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial *Thorax* 2006; 61: 895-902.
 27. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-56.
 28. Cystic fibrosis foundation patient registry annual data report. 2000. Bethesda; September 2001.
 29. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004; 56: 208-14.
 30. Piercy EA, Barbaro D, Luby JP, Mackowiak PA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989; 33: 128-30.
 31. Solis A, Brown D, Hughes J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36: 189-95.
 32. Macfarlane M, Leavy A, McCaughan J, et al. Successful dekolonization of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis using a three-step protocol. *J Hosp Infection* 2007; 65: 232-6.
 33. Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44: 148-54.
 34. Newhouse MT, Hirst PH, Duddu SP, et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers. *Chest.* 2003; 124: 360-6.
 35. Elborn JS, Henig NR. Optimal airway antimicrobial therapy for cystic fibrosis: the role of inhaled aztreonam lysine. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 1373-85.
 36. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1223-32.
 37. Meers P, Neville M, Malinin V, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 859-68.
 38. Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2009; 53: 3847-54.
 39. Dupont, Minic P, Fustic S, et al. A randomized placebo-controlled study of nebulized liposomal amikacin (Arikace™) in the treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Cystic Fibrosis* 2008; S26: 102.