


















# Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Rodrigo Abensur Athanzio<sup>1</sup>, Suzana Erico Tanni<sup>8</sup>, Juliana Ferreira<sup>1</sup>, Paulo de Tarso Roth Dalcin<sup>3,4</sup>, Marcelo B de Fuccio<sup>5</sup>, Concetta Esposito<sup>6</sup>, Mariane Gonçalves Martynychen Canan<sup>7</sup>, Liana Sousa Coelho<sup>8</sup>, Mônica de Cássia Firmida<sup>9</sup>, Marina Buarque de Almeida<sup>2</sup>, Paulo José Cauduro Marostica<sup>10</sup>, Luciana de Freitas Velloso Monte<sup>11,12</sup>, Edna Lúcia Souza<sup>13</sup>, Leonardo Araujo Pinto<sup>14</sup>, Samia Zahi Rached<sup>1</sup>, Verônica Stasiak Bednarczuk de Oliveira<sup>7,15</sup>, Carlos Antonio Riedi<sup>7</sup>, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da Silva Filho<sup>2</sup>

1. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Unidade de Pneumologia, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil
3. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Hospital Júlia Kubitschek, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
6. Hospital Nereu Ramos, Florianópolis (SC) Brasil.
7. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.
8. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP – Botucatu (SP) Brasil.
9. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
10. Unidade de Pneumologia Infantil, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
11. Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília (DF) Brasil.
12. Universidade Católica de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
13. Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.
14. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
15. Unidos Pela Vida – Instituto Brasileiro de Atenção à Fibrose Cística, Curitiba (PR) Brasil.

Recebido: 19 março 2023.

Aprovado: 31 março 2023.

## Endereço para correspondência:

Rodrigo A Athanzio, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel.: 55 11 2661-5695. E-mail: rathanazio@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este projeto recebeu apoio financeiro parcial através de um apoio educacional irrestrito do laboratório Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que resulta em disfunção da proteína reguladora de condutância transmembrana da FC (CFTR), que é um canal de cloro e bicarbonato expresso na porção apical de células epiteliais de diversos órgãos. A disfunção dessa proteína resulta em manifestações clínicas diversas, envolvendo primariamente os sistemas respiratório e gastrointestinal com redução da qualidade e expectativa de vida. A FC ainda é uma patologia incurável, porém o horizonte terapêutico e prognóstico é hoje totalmente distinto e muito mais favorável. O objetivo destas diretrizes foi definir recomendações brasileiras baseadas em evidências em relação ao emprego de agentes farmacológicos no tratamento pulmonar da FC. As perguntas PICO (acrônimo baseado em perguntas referentes aos Pacientes de interesse, Intervenção a ser estudada, Comparação da intervenção e *Outcome* [desfecho] de interesse) abordaram aspectos relativos ao uso de moduladores de CFTR (ivacaftor, lumacaftor + ivacaftor e tezacaftor + ivacaftor), uso de dornase alfa, terapia de erradicação e supressão crônica de *Pseudomonas aeruginosa*, e erradicação de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e do complexo *Burkholderia cepacia*. Para a formulação das perguntas, um grupo de especialistas brasileiros foi reunido e realizou-se uma revisão sistemática sobre os temas, com meta-análise quando aplicável. Os resultados encontrados foram analisados quanto à força das evidências compiladas, sendo concebidas recomendações seguindo a metodologia GRADE. Os autores acreditam que o presente documento represente um importante avanço a ser incorporado na abordagem de pacientes com FC, objetivando principalmente favorecer seu manejo, podendo se tornar uma ferramenta auxiliar na definição de políticas públicas relacionadas à FC.

**Descritores:** Fibrose cística; Abordagem GRADE; Fibrose cística/tratamento farmacológico; Guia de prática clínica.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética que resulta em disfunção da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR, reguladora de condutância transmembrana da FC), que é um canal de cloro e bicarbonato expresso na porção apical de células epiteliais em diversos órgãos do corpo humano.<sup>(1)</sup> A disfunção da proteína CFTR resulta em manifestações multissistêmicas com redução da qualidade e expectativa de vida.<sup>(2)</sup>

A FC ainda é uma patologia incurável, mas o horizonte terapêutico é atualmente mais favorável por conta da descoberta de moduladores da proteína CFTR.<sup>(3,4)</sup> Historicamente, o tratamento dos indivíduos com FC foi desenvolvido para suprir deficiências ou modificar aspectos básicos da fisiopatologia da doença.<sup>(5-8)</sup>

Com o surgimento dos moduladores da proteína CFTR, revisões sistemáticas sobre as evidências de seus benefícios em desfechos de saúde para pessoas com

FC foram publicadas.<sup>(3,4,9,10)</sup> No início da elaboração das presentes diretrizes, os moduladores da proteína CFTR com aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) eram os medicamentos ivacaftor<sup>(11)</sup> e as associações lumacaftor + ivacaftor<sup>(12)</sup> e tezacaftor + ivacaftor.<sup>(13,14)</sup> No final de 2020, o ivacaftor foi incorporado ao Sistema Único de Saúde para uso em indivíduos com FC com idade igual ou superior a 6 anos e com variantes genéticas de regulação (*gating*). Em 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou a terapia tripla (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor), que se mostrou altamente efetiva para indivíduos com FC portadores da variante genética *F508del*, mesmo que em heterozigose.<sup>(15,16)</sup> Devido à aprovação recente dessa associação, sua avaliação não foi incorporada no escopo destas diretrizes.

Quanto aos tratamentos clássicos, a dornase alfa<sup>(17)</sup> é um dos tratamentos incorporados ao Sistema Único de Saúde há mais tempo e que ainda suscita dúvidas quanto ao seu real impacto em desfechos relevantes, como mortalidade e frequência de exacerbações pulmonares.<sup>(18-20)</sup>

Estratégias de manejo das infecções respiratórias na FC são bastante heterogêneas. Uma avaliação das evidências que suportam os esquemas de erradicação de patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*,<sup>(21)</sup> *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina)<sup>(22)</sup> e cepas do complexo *Burkholderia cepacia*<sup>(23)</sup> poderia

trazer um posicionamento mais claro sobre os riscos e benefícios desses tratamentos. Por fim, outra prática comum no tratamento de pessoas com FC é a terapia de supressão da infecção crônica por *P. aeruginosa* com antibioticoterapia inalatória. Diante do impacto desse tratamento, que impõe longos períodos de nebulização na rotina dos indivíduos,<sup>(24)</sup> o tema foi também incluído no presente trabalho.

Desse modo, este artigo especial teve o objetivo de realizar uma revisão sistemática e meta-análise de dados da literatura envolvendo aspectos do tratamento de indivíduos com FC no que concerne ao uso de moduladores da proteína CFTR, dornase alfa e estratégias de erradicação e supressão de patógenos comumente associados a infecções respiratórias nesses indivíduos.

## MÉTODOS

As etapas do desenvolvimento das diretrizes seguiram o modelo aprovado e proposto pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, utilizando-se a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)<sup>(25)</sup> e perguntas no formato designado PICO (**P**acientes de interesse, **I**ntervenção a ser estudada, **C**omparação da intervenção e **O**utcome [desfecho] de interesse).<sup>(26)</sup> Realizou-se uma reunião virtual em 14/05/2019 para a aprovação da metodologia empregada entre os coordenadores (dois especialistas em FC e dois metodologistas), um

**Quadro 1.** Perguntas e respectivos desfechos selecionados para a confecção das diretrizes.

Questões	Desfechos críticos	Desfechos importantes
1. Devemos recomendar tratamento com ivacaftor em pacientes com FC portadores de mutações no gene <i>CFTR</i> de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4)?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
2. Devemos recomendar o tratamento com a associação lumacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
3. Devemos recomendar o tratamento com a associação tezacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ou heterozigotos para <i>F508del</i> e com mutações de função residual?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
4. Em indivíduos com FC, devemos recomendar a erradicação da infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	Mortalidade Eventos adversos Tempo livre de infecção por <i>P. aeruginosa</i>	Erradicação de <i>P. aeruginosa</i> Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
5. Devemos recomendar tratamento supressivo com antimicrobianos inalatórios em pacientes com FC e infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> ?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
6. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por MRSA?	Mortalidade Erradicação de MRSA Eventos adversos Qualidade de vida	Função pulmonar Exacerbações
7. Devemos recomendar dornase alfa nebulizada para pacientes com FC com idade ≥ 6 anos?	Mortalidade Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC
8. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por cepas do complexo <i>Burkholderia cepacia</i> ?	Mortalidade Erradicação de <i>B. cepacia</i> Qualidade de vida Eventos adversos	Função pulmonar Exacerbações Variação de IMC

FC: fibrose cística; e MRSA: *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à metilicina).

paciente e um comitê de *experts*. Os especialistas formularam perguntas sobre o tratamento farmacológico de pacientes portadores de FC no formato PICO. Em seguida, realizou-se uma votação para a seleção das oito perguntas mais relevantes. Os desfechos de interesse para cada pergunta foram definidos *a priori* e classificados como críticos ou importantes (Quadro 1).

A busca de artigos e a realização da meta-análise foram realizadas por uma equipe de metodologistas experientes, contratados para a realização destas diretrizes. O projeto foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Protocolo CRD42020173901). Os bancos de dados MEDLINE e EMBASE foram utilizados para a realização da busca. Foram incluídos na pesquisa ensaios clínicos, estudos de caso-controle e estudos de coorte, com a utilização de palavras-chave pré-estabelecidas pelos coordenadores especialistas, sem restrição de data ou idioma (Quadro S1).

Subsequentemente realizou-se uma avaliação independente dos artigos através dos títulos e resumos. A etapa seguinte avaliou a inclusão dos artigos pela análise qualitativa dos mesmos em sua íntegra por duas metodologistas separadamente; essa seleção foi posteriormente validada pelos coordenadores especialistas. Os motivos de inclusão ou exclusão

foram registrados e estão apresentados no material suplementar (Figuras S1 a S8).

Quando apropriado, dados sobre as intervenções farmacológicas foram agrupados, e meta-análises foram realizadas, de maneira independente, pela equipe de metodologia contratada. Para cada uma das oito perguntas PICO, a qualidade das evidências dos estudos incluídos nas meta-análises foi avaliada conforme a metodologia GRADE, através de tabelas de evidência, empregando-se o programa *GRADEpro Guideline Development Tool* (McMaster University, Hamilton, ON, Canadá).

A qualidade da evidência depende do delineamento, da implementação dos estudos e dos riscos de viés e pode ser classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa (Quadros 2 e 3).<sup>(25)</sup>

Em dezembro de 2021, o grupo de trabalho reuniu-se para a revisão das evidências e realização de recomendações para cada pergunta conforme a metodologia GRADE. As recomendações foram classificadas em fortes ou condicionais, conforme a certeza sobre a força e qualidade de evidência. Usamos o termo “recomendamos” para recomendações fortes e “sugerimos” para recomendações condicionais. O Quadro 4 mostra interpretações sugeridas dessas recomendações (Tabelas S1 a S8).<sup>(26,27)</sup>

**Quadro 2.** Interpretação da qualidade de evidência segundo o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Qualidade da evidência	Implicações	Exemplos
Alta (⊕⊕⊕⊕)	É improvável que pesquisas futuras alterem a confiança no efeito estimado; estamos confiantes de que podemos esperar um efeito muito semelhante na população para a qual a recomendação se destina.	Ensaio randomizado sem limitações sérias Estudos observacionais bem executados, com efeito muito grande
Moderada (⊕⊕⊕○)	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e possam alterar essa estimativa.	Ensaio randomizado com limitações sérias Estudos observacionais bem executados, com efeito grande
Baixa (⊕⊕○○)	É provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante na confiança no efeito estimado e provavelmente alterem essa estimativa.	Ensaio randomizado com limitações muito sérias Estudos observacionais sem forças especiais ou limitações importantes
Muito baixa (⊕○○○)	Qualquer estimativa de um efeito é muito incerta.	Ensaio randomizado com limitações muito sérias e resultados inconsistentes Estudos observacionais com sérias limitações Observações clínicas não sistemáticas (por exemplo, séries ou relatos de caso)

Adaptado de Guyatt et al.<sup>(27)</sup>

**Quadro 3.** Fatores que podem afetar a qualidade da evidência.<sup>a</sup>

Qualidade da evidência	Situações em que a graduação pode ser reduzida	Situações em que a graduação pode ser elevada
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta</li> <li>Moderada</li> <li>Baixa</li> <li>Muito baixa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risco de viés</li> <li>Evidência indireta</li> <li>Inconsistência</li> <li>Imprecisão</li> <li>Viés de publicação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forte associação, sem fatores de confusão plausíveis</li> <li>Evidência de dose-resposta</li> <li>Fatores de confusão plausíveis conhecidos, reduzindo efeitos</li> </ul>

Adaptado de Guyatt et al.<sup>(27)</sup> <sup>a</sup>A qualidade pode ser reduzida em um ou dois níveis quando se identifica risco de viés, evidência indireta, inconsistência, imprecisão ou viés de publicação. Por outro lado, pode ser elevada quando apresentar forte associação sem identificação de fatores de confusão plausíveis ou quando há evidência de dose resposta.

**Quadro 4.** Implicações das recomendações do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Público alvo	Recomendação forte		Recomendação condicional	
	Recomendamos	Não recomendamos	Sugerimos	Não sugerimos
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada, e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	A maioria dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada, e apenas um pequeno número aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número não aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos não desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, considerável número aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.		O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas poderão ser apropriadas para cada paciente e ajudá-lo a tomar uma decisão consistente com os seus valores e preferências.	
Gestores	A recomendação pode ser adotada como política de saúde na maioria das situações		É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.	

Adaptado de Abou Alaiwa et al. e Accurso et al. (28,29)

### **Pergunta 1. Devemos recomendar tratamento com ivacaftor em pacientes com FC portadores de mutações no gene CFTR de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4)?**

O ivacaftor é um modulador da proteína CFTR. Esse fármaco atua como potencializador da CFTR, objetivando tratar a disfunção subjacente a esta alteração genética. Sua ação regula a abertura do canal de cloro presente na membrana celular, restaurando a reologia do muco nas vias aéreas.

Em 2012, a agência americana *Food and Drug Administration* aprovou o uso de ivacaftor para pacientes com FC acima de 12 anos de idade.<sup>(11)</sup> Trata-se do primeiro fármaco aprovado para FC cuja ação terapêutica é o problema básico da doença, caracterizada pela disfunção da proteína CFTR. Em seguida, diversos ensaios clínicos foram realizados, possibilitando a expansão do uso do medicamento para pacientes a partir de 6 anos de idade.

#### **Evidências**

Os estudos analisados sobre o uso de ivacaftor para diferentes desfechos totalizaram 28 publicações (Figura S1 e Quadro S2).<sup>(11,28-54)</sup> Dos 28 estudos incluídos na revisão, 8 foram ensaios clínicos randomizados (ECR).<sup>(11,29,32-34,36,44,45)</sup> Embora nem todos tenham investigado os mesmos conjuntos de desfechos, na sua abrangência, os artigos demonstraram efeito terapêutico benéfico do ivacaftor nos pacientes portadores de mutações de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4).

Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S1). O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 1 está listado nas Tabelas S1A e S1B.

Em 2020, Volkova et al.<sup>(55)</sup> avaliaram a progressão da doença (estudo de vida real) em pacientes tratados com ivacaftor por 5 anos. Foram avaliados pacientes incluídos em registros de FC nos EUA e no Reino Unido,

os quais mantêm alto grau de integridade de dados. Foram analisados 635 casos vs. 1.875 controles no registro americano e 247 casos vs. 1.230 controles no registro britânico. Os autores observaram que o grupo ivacaftor apresentou melhor função pulmonar, melhor estado nutricional e menor frequência de exacerbações e de hospitalizações ao final de 5 anos de seguimento quando comparados a seus valores basais ou ao grupo controle (terapia padrão sem ivacaftor).<sup>(55)</sup>

#### **Recomendação**

Para pacientes com FC e ao menos uma mutação de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4), nós sugerimos o uso de ivacaftor (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

#### **Comentários**

Os resultados nos estudos de vida real do uso de ivacaftor são semelhantes aos observados nos estudos clínicos, favorecendo seu efeito positivo como droga modificadora da progressão natural da doença. A muito baixa qualidade da evidência encontrada decorre da alta heterogeneidade dos estudos avaliados, uma vez que o presente método de revisão sistemática incluiu a análise tanto de ensaios clínicos como de estudos observacionais. Os estudos avaliados incluíram somente pacientes com idade  $\geq 6$  anos, não sendo possível extrapolar a recomendação para a faixa etária mais precoce.

### **Pergunta 2. Devemos recomendar o tratamento com a associação lumacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homocigotos F508del?**

O lumacaftor e o ivacaftor são moduladores da proteína CFTR. O lumacaftor é um corretor da CFTR, que atua no processamento da proteína, corrigindo seu formato, com consequente aumento da sua quantidade na superfície da membrana celular.<sup>(4)</sup>

A terapia combinada foi avaliada em pacientes fibrocísticos com 6 anos ou mais, homocigotos para a

mutação de classe II *F508del*. Os resultados indicaram uma redução no número de exacerbações pulmonares, aumento discreto do VEF<sub>1</sub>, melhora no estado nutricional e na qualidade de vida e redução dos níveis de cloreto no suor.<sup>(12,56-60)</sup>

A associação de lumacaftor + ivacaftor foi aprovada por diversas agências internacionais, incluindo a ANVISA, frente aos benefícios apresentados. Além disso, a associação demonstrou um perfil aceitável de segurança, com a maioria dos pacientes completando o regime terapêutico prescrito e tendo baixa incidência de eventos adversos relevantes.<sup>(12,56,57)</sup>

### Evidências

Utilizando-se da metodologia descrita, foram selecionados 15 estudos, que foram posteriormente incluídos para leitura, revisão e síntese das evidências (Figura S2 e Quadro S3).<sup>(12,56-69)</sup>

Dos 15 estudos selecionados, apenas 2 foram ECR.<sup>(12,57)</sup> Embora nem todos tenham investigado os mesmos conjuntos de desfechos, na sua abrangência, os artigos demonstraram efeito terapêutico benéfico da combinação lumacaftor + ivacaftor nos pacientes homocigotos para *F508del*.

Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S2). O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 2 está listado nas Tabelas S2A e S2B.

### Recomendação

Para pacientes com FC e mutação *F508del* em homocigose nós não sugerimos o uso de lumacaftor + ivacaftor (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

### Comentários

A combinação de um fármaco corretor com outro potencializador da CFTR pode beneficiar pacientes homocigotos para *F508del*, representando um diferencial no tratamento de aproximadamente 45% dos indivíduos portadores de FC e dessa mutação. Entretanto, a presente revisão sistemática não foi capaz de encontrar resultados significativos em relação aos desfechos clínicos considerados críticos. Os achados positivos encontrados nos desfechos considerados importantes foram apenas marginais. Devido à qualidade de evidência muito baixa para a maior parte dos desfechos avaliados, alguns pacientes podem se beneficiar do tratamento; porém, não sugerimos o uso da associação de lumacaftor + ivacaftor para o tratamento de pacientes com FC e presença de mutação *F508del* em homocigose. É importante ressaltar que novas classes de moduladores como tezacaftor + ivacaftor<sup>(13)</sup> e, mais recentemente, a associação tripla (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor)<sup>(15)</sup> foram aprovados e apresentaram um perfil melhor de eficácia e segurança para essa população.

### Pergunta 3. Devemos recomendar o tratamento com a associação tezacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homocigotos para *F508del* ou heterocigotos para *F508del* e com mutações de função residual?

O tezacaftor é uma molécula corretora da proteína CFTR que se liga a essa proteína melhorando seu processamento e trânsito através da célula até a membrana celular.<sup>(9)</sup>

A associação tezacaftor + ivacaftor foi avaliada em estudos de fase 3 envolvendo pacientes com FC acima de 12 anos homocigotos para a mutação *F508del*<sup>(13)</sup> bem como para pacientes heterocigotos *F508del* mais mutação de função residual.<sup>(14)</sup> Naqueles estudos, a associação tezacaftor + ivacaftor demonstrou melhora significativa na função pulmonar, redução no número de exacerbações e ganho nutricional com adequado perfil de segurança. Resultados semelhantes foram verificados em pacientes entre 6 e 11 anos.<sup>(70-72)</sup> Dessa forma, a associação tezacaftor + ivacaftor foi aprovada para uso em pacientes em diversos países, incluindo no Brasil.

### Evidências

Foram selecionados 5 artigos<sup>(13,14,70-72)</sup> a partir da metodologia descrita (Figura S3 e Quadro S4), sendo 4 ECR e 1 estudo observacional. Todos avaliaram mais de um desfecho, entre eles IMC, qualidade de vida, eventos adversos, ocorrência de exacerbações, função pulmonar e mortalidade.<sup>(13,14,70-72)</sup>

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 3 está listado na Tabela S3. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S3).

### Recomendação

Para pacientes com FC e mutação *F508del* em homocigose ou *F508del* em heterocigose mais mutação de função residual, nós sugerimos o uso de tezacaftor + ivacaftor (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

### Comentários

O uso da associação tezacaftor + ivacaftor foi avaliado em pacientes portadores de mutações *F508del* em homocigose e em portadores heterocigotos para *F508del* mais mutação de função residual em indivíduos a partir de 6 anos. O principal efeito do fármaco foi encontrado na função pulmonar. O ganho de VEF<sub>1</sub>, apesar de modesto, quando considerado em contexto de doença que cursa com queda progressiva da função pulmonar, parece significativo. É importante ressaltar que os benefícios clínicos obtidos em pacientes portadores de função residual parecem superiores aos encontrados em pacientes homocigotos *F508del*. Não houve diferença na ocorrência de eventos adversos entre os grupos controle e tezacaftor + ivacaftor em todos os estudos avaliados. A maioria dos eventos adversos verificados foi leve e não levou a descontinuação da

associação. Além disso, muitos dos eventos encontrados podem estar relacionados à própria doença (tais como aumento da secreção pulmonar e aumento da tosse), evidenciando o perfil adequado de segurança do medicamento.<sup>(13,14,70-72)</sup>

#### **Pergunta 4. Em indivíduos com FC, devemos recomendar a erradicação da infecção por *P. aeruginosa*?**

As infecções do trato respiratório são frequentes nos indivíduos com FC, havendo maior susceptibilidade para a infecção por alguns micro-organismos, dentre os quais *P. aeruginosa*. A infecção por esse patógeno é considerada um grande preditor de morbidade e mortalidade da doença<sup>(73)</sup> e de perda da função pulmonar acentuada.<sup>(74)</sup> Desde a década de 1990, os centros de referência de FC têm utilizado esquemas de erradicação precoce desse micro-organismo, objetivando retardar a progressão para a infecção crônica e seus desfechos desfavoráveis.

#### **Evidências**

Empregando-se a metodologia descrita, foram selecionados 17 artigos,<sup>(75-91)</sup> dos quais 10 eram estudos observacionais<sup>(75-80,82,83,86,87)</sup> e 7 ECR,<sup>(81,84,85,88-91)</sup> realizados em 1980-2019 e publicados em 1991-2020. O número de indivíduos incluídos nos estudos variou de 11 a 304, sendo que 12 estudos tiveram um número amostral inferior a 200 (Figura S4 e Quadro S5).

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 4 está listado na Tabela S4. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S4)

#### **Recomendação**

Para indivíduos com FC, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para *P. aeruginosa*.

#### **Comentários**

É bem estabelecida a associação entre a infecção por *P. aeruginosa* e desfechos desfavoráveis na FC. Além disso, a terapia de erradicação já se tornou uma prática incorporada à rotina dos centros de referência, dificultando a realização de novos estudos no assunto. A revisão da literatura possibilitou incluir um número limitado de estudos, sendo a maioria de caráter observacional e, no geral, com pequeno número de indivíduos incluídos. Tais características podem induzir ao achado de resultados inconsistentes, impossibilitando a criação de uma recomendação apropriada sobre o tema. Apesar de ser uma prática recomendada por diversas diretrizes internacionais e nacionais, novos estudos sobre o tema são necessários para a comprovação de eficácia e segurança da terapia de erradicação desse patógeno, sobretudo na era de uso dos moduladores da CFTR.

#### **Pergunta 5. Devemos recomendar tratamento supressivo com antimicrobianos inalatórios em pacientes com FC e infecção crônica por *P. aeruginosa*?**

Por mecanismos complexos, *P. aeruginosa* adapta-se e pode permanecer nas vias aéreas dos pacientes com FC por longos períodos. A cronicidade da infecção na FC é definida como a detecção do patógeno em mais de 50% das amostras de secreção respiratória em um período de 12 meses.<sup>(92)</sup> A infecção crônica por *P. aeruginosa* pode atingir até 60% dos pacientes na vida adulta e está associada a progressão da doença pulmonar e maior mortalidade.<sup>(21,93,94)</sup> Os antimicrobianos inalatórios são amplamente utilizados para o tratamento supressivo de *P. aeruginosa* nos pacientes com infecção crônica e visam reduzir as consequências da presença do patógeno nas vias aéreas. As opções de medicamentos inalatórios para o tratamento supressivo incluem, classicamente, colistimetato, tobramicina e, mais recentemente, aztreonam.<sup>(93)</sup>

#### **Evidências**

Em função da metodologia utilizada, 25 estudos foram selecionados.<sup>(94-118)</sup> Cinco foram estudos observacionais<sup>(101-103,109,117)</sup> e os demais classificados como ECR, realizados entre 1995 e 2008. Nove estudos apresentaram amostras superiores a 200, dos quais 2 deles incluíram mais de 500 indivíduos (Figura S5 e Quadro S6).

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 5 está listado na Tabela S5. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S5).

#### **Recomendação**

Para pacientes com FC e colonização crônica por *P. aeruginosa*, nós sugerimos terapia de supressão crônica com antibióticos inalatórios (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

#### **Comentários**

Ainda que nem todos os estudos tenham analisado exatamente os mesmos conjuntos de desfechos, na sua totalidade, eles apontam a favor do tratamento inalatório de pacientes com colonização crônica por *P. aeruginosa* em relação a melhora funcional, melhora da qualidade de vida e menor mortalidade. Vale ressaltar que, apesar de possíveis benefícios, há heterogeneidade nos estudos, o que resulta numa baixa qualidade de evidência.

#### **Pergunta 6. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por MRSA?**

A infecção crônica por MRSA está associada a piores desfechos clínicos em pacientes com FC.<sup>(119)</sup> Existem diferentes esquemas antimicrobianos para erradicação desse patógeno, incluindo combinações

de medicamentos orais, tópicos e inalatórios. Existe também grande variabilidade quanto ao tempo de tratamento, e alguns advogam que o tratamento combinado seria mais efetivo que a monoterapia.<sup>(120,121)</sup> Entretanto, ainda não existe consenso na literatura e se questiona se existem evidências científicas robustas de que a erradicação de MRSA seja benéfica aos pacientes com FC.<sup>(122,123)</sup>

### Evidências

De acordo com a metodologia empregada (Figura S6 e Quadro S7), foram selecionados 8 estudos.<sup>(120-127)</sup> Desses, apenas 2 são ECR<sup>(123,126)</sup> e os outros 6 são estudos observacionais.<sup>(120-122,124,125,127)</sup>

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 6 está listado nas Tabelas S6A e S6B. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S6).

### Recomendação

Para pacientes com FC, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para MRSA.

### Comentários

Todos os estudos avaliaram a taxa de erradicação, mas usando protocolos de tratamento diferentes, assim como distintas formas de avaliar a erradicação em cada estudo (curto vs. longo prazo). Todos os estudos avaliados incluíram amostras com menos de 70 indivíduos. Existe uma chance de que, com novos estudos e principalmente com o aumento do número de sujeitos investigados, ocorra uma mudança no grau de confiança dessa recomendação.

### Pergunta 7. Devemos recomendar dornase alfa nebulizada para pacientes com FC com idade $\geq$ 6 anos?

Nos pacientes com FC, DNA extracelular proveniente de leucócitos é constantemente liberado nas vias aéreas que se acumulam nas secreções pulmonares em decorrência da inflamação e infecção crônicas.<sup>(18)</sup> Consequentemente, observa-se aumento da viscosidade e tenacidade do muco. A dornase alfa é uma enzima capaz de clivar o DNA extracelular contido no muco, reduzir sua viscosidade e promover o aumento do clareamento de secreções.<sup>(128)</sup>

A dornase alfa é administrada de forma inalatória, na dose habitual de 2,5 mg uma vez ao dia, devendo ser utilizada conjuntamente com outras técnicas de clareamento das vias aéreas.<sup>(17,128)</sup>

Nos estudos de fase I e II, o uso da dornase alfa nebulizada em pacientes com FC mostrou ser seguro e levou ao aumento do VEF<sub>1</sub> no curto prazo, associado à melhora de sintomas e de qualidade de vida.<sup>(129,130)</sup> Posteriormente, foi demonstrada manutenção dos benefícios no longo prazo com melhora sustentada do

VEF<sub>1</sub>, redução do risco de exacerbações e bom perfil de segurança.<sup>(128)</sup>

### Evidências

Foram 32 estudos selecionados<sup>(17,131-161)</sup>, sendo 18 ECR<sup>(17,131-135,140-142,144,145,149,151-154,159,160)</sup> que compararam o uso da dornase alfa a placebo e 14 estudos observacionais.<sup>(136-139,143,146-148,150,155-158,161)</sup> (Ver Figura S7 e Quadro S8)

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 7 está listado nas Tabelas S7A e S7B. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S7).

### Recomendação

Para pacientes com FC, nós sugerimos o uso de dornase alfa inalatória (recomendação condicional, muito baixa qualidade de evidência).

### Comentários

A diferença nas taxas de mortalidade não pôde ser comprovada, pois poucos pacientes morreram nos grupos intervenção e placebo, e as diferenças não foram, portanto, significativas. Dois ECR avaliaram efeitos adversos,<sup>(17,149)</sup> não havendo diferença significativa na frequência de eventos entre os dois grupos. Um ECR e 2 estudos observacionais,<sup>(131,155,156)</sup> que avaliaram qualidade de vida, demonstraram melhora no grupo de tratamento.

Nove ECR<sup>(17,131,141,142,144,149,152,154,160)</sup> avaliados conjuntamente demonstraram um valor de VEF<sub>1</sub> 5% mais elevado nos pacientes que receberam alfa dornase do que no grupo placebo. Embora seja uma melhora modesta, o VEF<sub>1</sub> é um proxy de mortalidade em estudos populacionais. Ainda, 2 ECR<sup>(17,152)</sup> demonstraram redução de 7% nas exacerbações no grupo intervenção em relação ao grupo placebo. Esse desfecho é importante, pois a redução das exacerbações se relaciona com desfechos favoráveis de função pulmonar e, de forma indireta, de mortalidade.

A pesquisa de referências para essas diretrizes não incluiu estudos com crianças menores de 6 anos de idade, não sendo possível extrapolar a recomendação para a faixa etária mais precoce.

### Pergunta 8. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por cepas do complexo *B. cepacia*?

O complexo *B. cepacia* agrupa 22 espécies,<sup>(162)</sup> sendo *B. multivorans* e *B. cenocepacia* as mais comuns em FC. O quadro clínico é muito variável, caracterizado desde infecção crônica oligossintomática até quadros graves cursando com pneumonia necrosante, insuficiência respiratória e sepse (síndrome cepacia).<sup>(163)</sup> O complexo *B. cepacia* tem um perfil de resistência bacteriana peculiar, o que torna difícil a escolha de tratamento

antibiótico, sendo comumente sugerida a associação de drogas antimicrobianas, preferencialmente guiada por antibiograma.<sup>(164)</sup>

### Evidências

De acordo com a metodologia empregada (Figura S8 e Quadro S9), 3 estudos foram incluídos ao final do processo de revisão.<sup>(23,165,166)</sup> Apenas 1 estudo foi caracterizado como ECR.<sup>(165)</sup>

O resumo da qualidade das evidências dos artigos selecionados para esta questão 8 está listado nas Tabelas S8A e S8B. Uma descrição detalhada dos achados pode ser encontrada no material suplementar (Pergunta S8).

### Recomendação

Para pacientes com FC, nós não temos evidências suficientes para recomendar ou não recomendar o uso da terapia de erradicação para o complexo *B. cepacia*.

### Comentários

Nenhum dos estudos selecionados mostrou benefícios do tratamento quando avaliados tanto os desfechos críticos considerados importantes na metodologia destas diretrizes. Foram encontrados poucos estudos na literatura sobre o tema, sendo a maioria de baixa qualidade metodológica e grande heterogeneidade entre si. Os regimes de erradicação descritos não eram padronizados. O aumento de eventos adversos

encontrados com o uso de aztreonam inalatório não pode ser extrapolado para outros regimes terapêuticos, ainda mais por esse não ser um antibiótico comumente recomendado para esse tipo de infecção. Diante disso, o comitê destas diretrizes julga não ser possível realizar uma recomendação nem a favor nem contra essa terapia devido à escassez de informações publicadas. Novos estudos são necessários para melhor avaliação dessa questão.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um resumo com as recomendações para o tratamento farmacológico da doença respiratória na FC está apresentado no Quadro 5.

Cabe ao prescritor identificar e reconhecer que diferentes tratamentos podem ser adequados para um mesmo paciente ou para grupos diferentes, e que a ele compete ajudá-los e aos seus familiares a tomar decisões consistentes e bem fundamentadas, coerentes com a força das recomendações e a qualidade das evidências existentes. Não foram consideradas a análise de custos e os aspectos de farmacoeconomia nestas recomendações.

Embora ainda não haja um fármaco com capacidade curativa na FC, as presentes diretrizes sugerem diversas intervenções com potencial benéfico para o tratamento da doença. Algumas drogas como dornase alfa e estratégias de controle da infecção crônica por *P. aeruginosa* já estão aprovadas há mais de uma década e são consideradas como terapia padrão no manejo

**Quadro 5.** Resumo das recomendações para tratamento farmacológico pulmonar na fibrose cística.

Questão	Recomendação	Grau da Recomendação	Qualidade da Evidência
1. Devemos recomendar tratamento com ivacaftor em pacientes com FC portadores de mutações no gene <i>CFTR</i> de regulação (classe 3) ou condutividade (classe 4)?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
2. Devemos recomendar o tratamento com a associação lumacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ?	Sugerimos não usar	Condicional	Muito baixa
3. Devemos recomendar o tratamento com a associação tezacaftor + ivacaftor em pacientes com FC homozigotos para <i>F508del</i> ou heterozigotos para <i>F508del</i> e com mutações de função residual?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
4. Em indivíduos com FC, devemos recomendar a erradicação da infecção por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	Ausência de recomendação		
5. Devemos recomendar tratamento supressivo com antimicrobianos inalatórios em pacientes com FC e infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i> ?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
6. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por MRSA?	Ausência de recomendação		
7. Devemos recomendar dornase alfa nebulizada para pacientes com FC com idade $\geq 6$ anos?	Sugerimos o uso	Condicional	Muito baixa
8. Devemos recomendar tratamento antimicrobiano de erradicação em pacientes com FC e colonização das vias aéreas por cepas do complexo <i>Burkholderia cepacia</i> ?	Ausência de recomendação		

FC: fibrose cística; e MRSA: *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina).



desses indivíduos. Entretanto, essas terapias atuam no controle das consequências da doença como muco espesso e exacerbações infecciosas de repetição. Mais recentemente, uma nova classe de medicamentos, os moduladores da CFTR, inicia uma nova fase no tratamento da FC por agir na causa base da doença.<sup>(9)</sup> Ganhos substanciais de função pulmonar e redução nas taxas de exacerbação foram encontrados em pacientes sob uso de ivacaftor com mutações classe 3<sup>(11)</sup> e de tezacaftor + ivacaftor naqueles com função residual.<sup>(14)</sup> Entretanto, apesar de benefícios estatisticamente significantes, esses resultados não foram igualmente encontrados em portadores de FC com mutação *F508del* em homozigose sob uso de lumacaftor + ivacaftor<sup>(12)</sup> ou tezacaftor + ivacaftor.<sup>(13)</sup> Esses dados apontam a necessidade da adequada avaliação dos benefícios de cada tratamento de acordo com a população avaliada. A terapia com moduladores da CFTR pode ser considerada como uma terapia alvo e escolhida conforme a ação dos diferentes fármacos para grupos específicos de mutações do *CFTR*. Mais recentemente, uma nova combinação tripla de moduladores da CFTR (elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor) parece ser uma opção eficaz e segura para pacientes com a presença de pelo menos um alelo *F508del*.<sup>(15,16)</sup>

Frente aos diversos avanços encontrados no manejo da FC nos últimos anos, recomenda-se que mesmo tratamentos comprovadamente eficazes, como dornase alfa e terapia de supressão crônica de *P. aeruginosa*, sejam reavaliados futuramente conforme maior acesso ao uso dos moduladores da CFTR em pacientes elegíveis.

Sobre as outras intervenções avaliadas, o painel de especialistas não foi capaz de emitir uma recomendação baseada em evidências pela baixa qualidade das informações obtidas para a erradicação de *P. aeruginosa*, MRSA e complexo *B. cepacia*. Mais estudos sobre o tema são necessários para uma recomendação formal. Entretanto, o médico clínico deve avaliar as particularidades de cada paciente e reconhecer possíveis benefícios dessas terapias em casos selecionados.

Deve ser enfatizado que estas diretrizes buscaram responder oito das principais intervenções farmacológicas relacionadas ao tratamento respiratório da FC. Outras terapias, como nebulização com salina hipertônica e uso crônico de macrolídeos, não foram avaliadas neste documento, o que não significa que não apresentem benefício clínico ou que não possam ser usadas conforme critérios de elegibilidade próprios.

Cuidados não farmacológicos também são essenciais no manejo da FC, incluindo vacinação, atividade física, fisioterapia respiratória e reabilitação pulmonar. Por fim, por se tratar de uma doença multissistêmica, o paciente deve ser cuidado de forma multidisciplinar, envolvendo aspectos gastrointestinais, endocrinológicos e otorrinolaringológicos não contemplados no escopo destas diretrizes.<sup>(7)</sup>

É relevante esclarecer que a qualidade muito baixa de evidência de algumas recomendações não significa que elas não devam ser consideradas ou implementadas. Nestas diretrizes, optou-se pela inclusão tanto de ECR como de estudos observacionais com o intuito de mais bem avaliar o efeito de algumas terapias aprovadas há muitos anos para FC. Por um lado, essa estratégia permite a avaliação de uma ampla amostra de pacientes com grande validade externa. Por outro lado, aumenta a incerteza dos resultados por vieses inerentes aos diversos tipos de estudos. É importante ressaltar que o achado consistente de resultados tanto em ECR como em estudos observacionais favorece a aplicabilidade clínica dessas intervenções para uma maior proporção de pacientes com FC. Além disso, as presentes recomendações estão em concordância com outras diretrizes internacionais.<sup>(8)</sup>

Acreditamos que o documento em questão represente uma importante ferramenta a ser incorporada na abordagem de pacientes com FC, objetivando principalmente favorecer o seu manejo, bem como auxiliando a definição de políticas públicas relacionadas à doença.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio metodológico e estatístico da Dra. Ana Menezes e Dr. Fernando Wehrmeister durante o desenvolvimento deste trabalho.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram ativamente no processo de elaboração destas diretrizes e estiveram presentes na elaboração das perguntas, escolha dos desfechos avaliados e revisão dos resultados obtidos. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

## REFERÊNCIAS

1. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>
2. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective [published correction appears in Lancet Respir Med. 2019 Dec;7(12):e40]. Lancet Respir Med. 2020;8(1):65-124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
3. Elborn JS. CFTR Modulators: Deciding What Is Best for Individuals in an Era of Precision Medicine. Ann Am Thorac Soc. 2018;15(3):298-300. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-951ED>
4. Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS. A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. Sci Rep. 2019;9(1):7234. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43652-2>
5. Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. Respir Care. 2009;54(4):522-537.
6. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic

- medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680-689. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1160OE>
7. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Prociandy EDFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):219-245. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>
  8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
  9. Guimbellot J, Sharma J, Rowe SM. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(S48):S4-S14. <https://doi.org/10.1002/ppul.23773>
  10. Chaudary N. Triplet CFTR modulators: future prospects for treatment of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2375-2383. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S147164>
  11. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
  12. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(3):220-231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409547>
  13. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013-2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709846>
  14. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor-ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2024-2035. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709847>
  15. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694]. *Lancet.* 2019;394(10212):1940-1948. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32597-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32597-8)
  16. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Ellexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>
  17. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
  18. Goss CH, MacNeill SJ, Quinton HB, Marshall BC, Elbert A, Knapp EA, et al. Children and young adults with CF in the USA have better lung function compared with the UK. *Thorax.* 2015;70(3):229-236. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205718>
  19. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>
  20. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC) [homepage on the Internet]. Curitiba: GBEFC; c2023 [cited 2023 Feb 4]. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2019. [Adobe Acrobat document, 61p.]. Available from: [http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2019.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2019.pdf)
  21. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(10):1640-1650. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201404-1660C>
  22. 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;7(7):CD009650. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009650.pub4>
  23. Garcia BA, Carden JL, Goodwin DL, Smith TA, Gaggar A, Leon K, et al. Implementation of a successful eradication protocol for *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0594-8>
  24. Sawicki GS, Tiddens H. Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(6):523-533. <https://doi.org/10.1002/ppul.22546>
  25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
  26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?. *BMJ.* 2008;336(7651):995-998. <https://doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>
  27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations [published correction appears in *BMJ.* 2008 Jun 21;336(7658): doi:10.1136/bmj.a402]. *BMJ.* 2008;336(7652):1049-1051. <https://doi.org/10.1136/bmj.a402>
  28. Abou Alaiwa MH, Launspach JL, Grogan B, Carter S, Zabner J, Stoltz DA, et al. Ivacaftor-induced sweat chloride reductions correlate with increases in airway surface liquid pH in cystic fibrosis. *JCI Insight.* 2018;3(15):e121468. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121468>
  29. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med.* 2010;363(21):1991-2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909825>
  30. Barry PJ, Plant BJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Bell NJ, et al. Effects of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who carry the G551D mutation and have severe lung disease. *Chest.* 2014;146(1):152-158. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2397>
  31. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax.* 2018;73(8):731-740. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210394>
  32. Borowitz D, Lubarsky B, Wiischanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci.* 2016;61(11):198-207. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3834-2>
  33. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstone MS, Munck A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1219-1225. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-01530C>
  34. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014;13(6):674-680. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.005>
  35. Donaldson SH, Laube BL, Corcoran TE, Bhambhani P, Zeman K, Ceppe A, et al. Effect of ivacaftor on mucociliary clearance and clinical outcomes in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR. *JCI Insight.* 2018;3(24):e122695. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122695>
  36. Edgeworth D, Keating D, Ellis M, Button B, Williams E, Clark D, et al. Improvement in exercise duration, lung function and well-being in G551D-cystic fibrosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized, cross-over study with ivacaftor treatment. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(15):2037-2045. <https://doi.org/10.1042/CS20170995>
  37. Gomez-Pastrana D, Nwokoro C, McLean M, Brown S, Christiansen N, Pao CS. Real-world effectiveness of ivacaftor in children with cystic fibrosis and the G551D mutation [Article in Spanish]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90(3):148-156. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.05.022>
  38. Guerra L, D'Oria S, Favia M, Castellani S, Santostasi T, Polizzi AM, et al. CFTR-dependent chloride efflux in cystic fibrosis mononuclear cells is increased by ivacaftor therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(7):900-908. <https://doi.org/10.1002/ppul.23712>
  39. Guimbellot J, Solomon GM, Baines A, Heltshe SL, VanDalfsen J, Joseloff E, et al. Effectiveness of ivacaftor in cystic fibrosis patients with non-G551D gating mutations. *J Cyst Fibros.* 2019;18(1):102-109. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.04.004>
  40. Harris JK, Wagner BD, Zemanick ET, Robertson CE, Stevens MJ, Heltshe SL, et al. Changes in Airway Microbiome and Inflammation with Ivacaftor Treatment in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(2):212-220. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201907-4930C>
  41. Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Käding M, Mainz JG. Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2013;12(6):599-603. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.05.006>
  42. Hubert D, Dehillotte C, Munck A, David V, Baek J, Mely L, et al. Retrospective observational study of French patients with cystic fibrosis and a Gly551Asp-CFTR mutation after 1 and 2 years of

- treatment with ivacaftor in a real-world setting. *J Cyst Fibros.* 2018;17(1):89-95. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.001>
43. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* 2014;2(11):902-910. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70218-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70218-8)
  44. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):524-533. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00201-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00201-5)
  45. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:93. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0293-6>
  46. Ronan NJ, Einarsson GG, Twomey M, Mooney D, Mullane D, NiChroinin M, et al. CORK Study in Cystic Fibrosis: Sustained Improvements in Ultra-Low-Dose Chest CT Scores After CFTR Modulation With Ivacaftor. *Chest.* 2018;153(2):395-403. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.005>
  47. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2018 Jul;6(7):e35] [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2019 Apr;7(4):e15]. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):545-553. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30202-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30202-9)
  48. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, Donaldson SH, Borowitz D, Gelfond D, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):175-184. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0703OC>
  49. Salvatore D, Carnovale V, Iacotucci P, Braggion C, Castellani C, Cimino G, et al. Effectiveness of ivacaftor in severe cystic fibrosis patients and non-G551D gating mutations. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(9):1398-1403. <https://doi.org/10.1002/ppul.24424>
  50. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr. Computed tomography correlates with improvement with ivacaftor in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *J Cyst Fibros.* 2015;14(1):84-89. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.06.011>
  51. Sheikh SI, Long FR, McCoy KS, Johnson T, Ryan-Wenger NA, Hayes D Jr. Ivacaftor improves appearance of sinus disease on computerised tomography in cystic fibrosis patients with G551D mutation. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(1):16-21. <https://doi.org/10.1111/coa.12310>
  52. Stallings VA, Sainath N, Oberle M, Bertolaso C, Schall JI. Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations. *J Pediatr.* 2018;201:229-237.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.018>
  53. Taylor-Cousar J, Niknian M, Gilmartin G, Pilewski JM; VX11-770-901 investigators. Effect of ivacaftor in patients with advanced cystic fibrosis and a G551D-CFTR mutation: Safety and efficacy in an expanded access program in the United States. *J Cyst Fibros.* 2016;15(1):116-122. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.008>
  54. van de Peppel IP, Doktorova M, Berkers G, de Jonge HR, Houwen RHJ, Verkade HJ, et al. IVACAFITOR restores FGF19 regulated bile acid homeostasis in cystic fibrosis patients with an S1251N or a G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2019;18(2):286-293. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.09.001>
  55. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros.* 2020;19(1):68-79. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.05.015>
  56. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107-118. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30427-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30427-1)
  57. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2017 Aug;5(8):e28]. *Lancet Respir Med.* 2017;5(7):557-567. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30215-1)
  58. Burgel PR, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A, et al. Real-Life Safety and Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(2):188-197. <https://doi.org/10.1164/rccm.201906-1227OC>
  59. Diab-Cáceres L, Girón-Moreno RM, Pastor-Sanz MT, Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellin I, Blanco-Aparicio M, et al. Compassionate Use of Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis: Spanish Experience. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2018;54(12):614-618. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2018.05.020>
  60. Graeber SY, Dopfer C, Naehrich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(11):1433-1442. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1983OC>
  61. Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, Prévotat A, Bassinet L, et al. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros.* 2017;16(3):388-391. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.003>
  62. Jennings MT, Dezube R, Paranjape S, West NE, Hong G, Braun A, et al. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(11):1662-1666. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201701-058OC>
  63. Masson A, Schneider-Futschik EK, Baatallah N, Nguyen-Khoa T, Girodon E, Hatton A, et al. Predictive factors for lumacaftor/ivacaftor clinical response. *J Cyst Fibros.* 2019;18(3):368-374. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.12.011>
  64. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(4):325-335. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30460-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30460-0)
  65. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M; et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(7):912-920. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1754OC>
  66. Murer C, Huber LC, Kurowski T, Hirt A, Robinson CA, Bürgi U, et al. First experience in Switzerland in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients with end-stage pulmonary disease enrolled in a lumacaftor-ivacaftor therapy trial - preliminary results. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14593. <https://doi.org/10.4414/SMW.2018.14593>
  67. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, Haddad T, Atkinson J, Tian S, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):228-235. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.09.012>
  68. Tesell MA, Alper CJ, Bacon R, Greenwood BC, Lenz K, Jeffrey PL, et al. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on Pulmonary Exacerbation Rates in Members with Cystic Fibrosis in a Medicaid Population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(9):1021-1025. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.9.1021>
  69. Wark PAB, Cookson K, Thiruchelvam T, Brannan J, Dorahy DJ. Lumacaftor/ Ivacaftor improves exercise tolerance in patients with Cystic Fibrosis and severe airflow obstruction. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):106. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0866-y>
  70. Davies JC, Sermet-Gaudelus I, Naehrich L, Harris RS, Campbell D, Ahluwalia N, et al. A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR mutation and a residual function mutation. *J Cyst Fibros.* 2021;20(1):68-77. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.023>
  71. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, et al. Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):214-224. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0717OC>
  72. Walker S, Flume P, McNamara J, Solomon M, Chilvers M, Chmiel J, et al. A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.*

- 2019;18(5):708-713. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.06.009>
73. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100. <https://doi.org/10.1002/ppul.10127>
  74. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(4):277-287. <https://doi.org/10.1002/ppul.2009.abs>
  75. Blanchard AC, Horton E, Stanojevic S, Taylor L, Waters V, Ratjen F. Effectiveness of a stepwise *Pseudomonas aeruginosa* eradication protocol in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(3):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.007>
  76. Claude F, Rochat I, Hafen GM. No benefit of longer eradication therapy of *Pseudomonas aeruginosa* primo-infections in pediatric cystic fibrosis. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4157-8>
  77. Cohen-Cymbberknob M, Gilead N, Gartner S, Rovira S, Blau H, Mussaffi H, et al. Eradication failure of newly acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):776-782. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.04.006>
  78. Emiralioglu N, Yalcin E, Merat A, Sener B, Dogru D, Ozelcik U, et al. The success of the different eradication therapy regimens for *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(4):419-423. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12407>
  79. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(5):330-335. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199705\)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199705)23:5<330::AID-PPUL4>3.0.CO;2-O)
  80. Giugno H, Castañón C, Lubatti A, Pinheiro JL, Hernández C, González Pena H. Early antibiotic treatment for eradication of initial infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(2):141-147. <https://doi.org/10.1590/S0325-00752010000200009>
  81. Hewer SCL, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):975-986. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30331-3)
  82. Kenny SL, Shaw TD, Downey DG, Moore JE, Rendall JC, Elborn JS. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000021. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2014-000021>
  83. Mayer-Hamblett N, Kloster M, Rosenfeld M, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Emerson J, et al. Impact of Sustained Eradication of New *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Long-term Outcomes in Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):707-715. <https://doi.org/10.1093/cid/civ377>
  84. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.001>
  85. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-291. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.121657>
  86. Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, Asherova I, Alon N, Maykut R, et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):78-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.04.002>
  87. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26(3):458-461. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00009605>
  88. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax*. 2012;67(10):853-859. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200832>
  89. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):847-856. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.136>
  90. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991;338(8769):725-726. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91446-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91446-2)
  91. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(2):88-92. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199802\)25:2<88::AID-PPUL3>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199802)25:2<88::AID-PPUL3>3.0.CO;2-J)
  92. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2(1):29-34. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8)
  93. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, Bardin E, Cameron L, Soren O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(6):685-697. <https://doi.org/10.1080/17476348.2016.1177460>
  94. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, Dudley MN, Loutit JS, Bell SC, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15(4):495-502. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.12.004>
  95. Assael BM, Pressler T, Bilton D, Fayon M, Fischer R, Chiron R, et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: a comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros*. 2013;12(2):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.07.006>
  96. Chuchalin A, Csizsér E, Gyurkovics K, Bartnicka MT, Sands D, Kapranov N, et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Paediatr Drugs*. 2007;9 Suppl 1:21-31. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709001-00004>
  97. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ, et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1510-1516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1293OC>
  98. Hodson ME, Penketh AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 1981;2(8256):1137-1139. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90588-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90588-2)
  99. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):658-664. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00248102>
  100. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 1987;19(6):831-838. <https://doi.org/10.1093/jac/19.6.831>
  101. Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(3):230-238. <https://doi.org/10.1002/ppul.21356>
  102. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):54-61. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.10.003>
  103. Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamicin in children and adolescents with cystic fibrosis. *Aust Paediatr J*. 1984;20(1):43-45. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1984.tb00035.x>
  104. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Drugs*. 2007;9 Suppl 1:11-20. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709001-00003>
  105. MacLusky IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7(1):42-48. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950070110>
  106. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-928. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1804OC>
  107. Moss RB. Administration of aerosolized antibiotics in cystic

- fibrosis patients. *Chest*. 2001;120(3 Suppl):107S-113S. [https://doi.org/10.1378/chest.120.3\\_suppl.107S](https://doi.org/10.1378/chest.120.3_suppl.107S)
108. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(4):314-320. <https://doi.org/10.1002/ppul.20097>
  109. Nasr SZ, Sakmar E, Christodoulou E, Eckhardt BP, Streetman DS, Strouse PJ. The use of high resolution computerized tomography (HRCT) of the chest in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(5):440-449. <https://doi.org/10.1002/ppul.21188>
  110. Nikolaizik WH, Vietzke D, Ratjen F. A pilot study to compare tobramycin 80 mg injectable preparation with 300 mg solution for inhalation in cystic fibrosis patients. *Can Respir J*. 2008;15(5):259-262. <https://doi.org/10.1155/2008/202464>
  111. Quintana-Gallego E, Lopez-Campos JL, Calero C, Dapena FJ. Nebulized colistin versus tobramycin in the treatment of chronic *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis patients [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(2):59-63. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.026>
  112. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400104>
  113. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*. 2009;135(5):1223-1232. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1421>
  114. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH; Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013;68(4):344-350. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202059>
  115. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest*. 1987;81(3):272-279. [https://doi.org/10.1016/0007-0971\(87\)90161-6](https://doi.org/10.1016/0007-0971(87)90161-6)
  116. Stuart Elborn J, Geller DE, Conrad D, Aaron SD, Smyth AR, Fischer R, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14(4):507-514. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.12.013>
  117. Toukan Y, Gur M, Hakim FH, Geffen Y, Bar-Yoseph R, Nir V, et al. Intermittent inhaled tobramycin and systemic cytokines response in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Invest Med*. 2018;41(3):E136-E143. <https://doi.org/10.25011/cim.v41i3.30792>
  118. Westerman EM, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HG. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):23-28. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2003.12.005>
  119. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA*. 2010;303(23):2386-2392. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.791>
  120. Hall H, Gadhok R, Alshafi K, Bilton D, Simmonds NJ. Eradication of respiratory tract MRSA at a large adult cystic fibrosis centre. *Respir Med*. 2015;109(3):357-363. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.01.013>
  121. Vallières E, Rendall JC, Moore JE, McCaughan J, Hoeritzauer AI, Tunney MM, et al. MRSA eradication of newly acquired lower respiratory tract infection in cystic fibrosis. *ERJ Open Res*. 2016;2(1):00064-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00064-2015>
  122. Vanderhelst E, De Wachter E, Willekens J, Schuermans D, Vincken W, Malfroot A, et al. Increase in ventilated air spaces after eradication of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis patients. *Acta Clin Belg*. 2015;70(1):30-33. <https://doi.org/10.1179/2295333714Y.0000000079>
  123. Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213497>
  124. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, Bunting JP, Franks CA, Coulter C, 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(3):208-214. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2003.12.003>
  125. Kappler M, Nagel F, Feilcke M, Kröner C, Pawlita I, Naehrig S, et al. Eradication of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detected for the first time in cystic fibrosis: A single center observational study. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(10):1010-1019. <https://doi.org/10.1002/ppul.23519>
  126. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(4):318-326. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208949>
  127. Solis A, Brown D, Hughes J, Van Saene HK, Heaf DP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: An eradication protocol. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(3):189-195. <https://doi.org/10.1002/ppul.10231>
  128. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>
  129. Aitken ML, Burke W, McDonald G, Shak S, Montgomery AB, Smith A. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. A phase 1 study. *JAMA*. 1992;267(14):1947-1951. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480140073036>
  130. Hubbard RC, McElvaney NG, Birrer P, Shak S, Robinson WW, Jolley C, et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(12):812-815. <https://doi.org/10.1056/NEJM199203193261207>
  131. Amin R, Subbarao P, Lou W, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):806-812. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072510>
  132. Bakker EM, Volpi S, Saloini E, van der Wiel-Kooij EC, Sintnicolaas CJ, Hop WC, et al. Improved treatment response to dornase alfa in cystic fibrosis patients using controlled inhalation. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1328-1335. <https://doi.org/10.1183/09031936.00006211>
  133. Barker M, Franke E, Böhle M, Pfannenstiel C, Heimann G. Effect of DNase on exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(1):70-74. <https://doi.org/10.1002/ppul.20048>
  134. Ballmann M, von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):35-37. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(01\)00009-1](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(01)00009-1)
  135. Böllert FG, Paton JY, Marshall TG, Calvert J, Greening AP, Innes JA. Recombinant DNase in cystic fibrosis: a protocol for targeted introduction through n-of-1 trials. Scottish Cystic Fibrosis Group. *Eur Respir J*. 1999;13(1):107-113. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13105399>
  136. Bonestroo HJ, Slieker MG, Arets HG. No positive effect of rhDNase on the pulmonary colonization in children with cystic fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2010;73(1):12-17. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2010.308>
  137. Cobos N, Danés I, Gartner S, González M, Liñán S, Arnau JM. DNase use in the daily care of cystic fibrosis: who benefits from it and to what extent? Results of a cohort study of 199 patients in 13 centres. DNase National Study Group. *Eur J Pediatr*. 2000;159(3):176-181. <https://doi.org/10.1007/s004310050046>
  138. Davies J, Trindade MT, Wallis C, Rosenthal M, Crawford O, Bush A. Retrospective review of the effects of rhDNase in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23(4):243-248. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199704\)23:4<243::AID-PPUL1>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199704)23:4<243::AID-PPUL1>3.0.CO;2-N)
  139. Derelle J, Bertolo-Houriez E, Marchal F, Weber M, Virion JM, Vidailhet M. Respiratory evolution of patient with mucoviscidosis treated with mucolytic agents plus dornase alfa [Article in French]. *Arch Pediatr*. 1998;5(4):371-377. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(98\)80022-5](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(98)80022-5)
  140. Fiel SB, Fuchs HJ, Johnson C, Gonda I, Clark AR. Comparison of three jet nebulizer aerosol delivery systems used to administer recombinant human DNase I to patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme rhDNase Study Group. *Chest*. 1995;108(1):153-156. <https://doi.org/10.1378/chest.108.1.153>
  141. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1070-1074. <https://doi.org/10.1080/08035250600752466>

142. Furuya ME, Lezana-Fernández JL, Vargas MH, Hernández-Sierra JF, Ramírez-Figueroa JL. Efficacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Med Res*. 2001;32(1):30-34. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00258-7](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00258-7)
143. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. DNase International Study Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(3):155-161. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199809\)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199809)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K)
144. Heijerman HG, van Rossem RN, Bakker W. Effect of rhDNase on lung function and quality of life in adult cystic fibrosis patients. *Neth J Med*. 1995;46(6):293-297. [https://doi.org/10.1016/0300-2977\(95\)00022-F](https://doi.org/10.1016/0300-2977(95)00022-F)
145. Hodson M. Multicenter study of rhDNase in cystic fibrosis with severe pulmonary involvement [Article in French]. *Arch Pediatr*. 1995;2(7):679-681. [https://doi.org/10.1016/0929-693X\(96\)81226-7](https://doi.org/10.1016/0929-693X(96)81226-7)
146. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427-432. <https://doi.org/10.1002/ppul.10348>
147. Johnson CA, Butler SM, Konstan MW, Breen TJ, Morgan WJ. Estimating effectiveness in an observational study: a case study of dornase alfa in cystic fibrosis. The Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 1999;134(6):734-739. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70290-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70290-8)
148. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, et al. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545-553. <https://doi.org/10.1002/ppul.21388>
149. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest*. 1996;110(4):889-895. <https://doi.org/10.1378/chest.110.4.889>
150. Milla CE. Long-term effects of aerosolised rhDNase on pulmonary disease progression in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1998;53(12):1014-1017. <https://doi.org/10.1136/thx.53.12.1014>
151. Minasian C, Wallis C, Metcalfe C, Bush A. Comparison of inhaled mannitol, daily rhDNase and a combination of both in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2010;65(1):51-56. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.116970>
152. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-820. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.118570>
153. Robinson M, Hemming AL, Moriarty C, Eberl S, Bye PT. Effect of a short course of rhDNase on cough and mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(1):16-24. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200007\)30:1<16::AID-PPUL4>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200007)30:1<16::AID-PPUL4>3.0.CO;2-H)
154. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327-2335. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2327>
155. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, Adde FV, Mendes RH, Paschoal IA, et al. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis—a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(9):874-882. <https://doi.org/10.1002/ppul.21267>
156. Rozov T, Silva FA, Santana MA, Adde FV, Mendes RH; Brazilian Cystic Fibrosis Multicenter Study Group. A first-year dornase alfa treatment impact on clinical parameters of patients with cystic fibrosis: the Brazilian cystic fibrosis multicenter study. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(4):420-430. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000400002>
157. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001;68(2):160-164. <https://doi.org/10.1159/000050486>
158. Shah PL, Scott SF, Geddes DM, Hodson ME. Two years experience with recombinant human DNase I in the treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Respir Med*. 1995;89(7):499-502. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90126-4](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90126-4)
159. Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51(2):119-125. <https://doi.org/10.1136/thx.51.2.119>
160. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9290):1316-1321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06412-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06412-1)
161. Wizla-Derambure N, Michaud L, Sardet A, Deschildre A, Loeuille GA, Tassin E, et al. Effect of rhDNase on the respiratory function and nutritional status of children and adolescents with mucoviscidosis [Article in French]. *Arch Pediatr*. 1998;5(4):378-383. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(98\)80023-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(98)80023-7)
162. LiPuma JJ, Spilker T, Gill LH, Campbell PW 3rd, Liu L, Mahenthalingam E. Disproportionate distribution of Burkholderia cepacia complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):92-96. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2011153>
163. Zlosnik JE, Zhou G, Brant R, Henry DA, Hird TJ, Mahenthalingam E, et al. Burkholderia species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years' experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):70-78. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-395OC>
164. Horsley A, Webb K, Bright-Thomas R, Govan J, Jones A. Can early Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis be eradicated with antibiotic therapy?. *Front Cell Infect Microbiol*. 2011;1:18. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2011.00018>
165. Tullis DE, Burns JL, Retsch-Bogart GZ, Bresnik M, Henig NR, Lewis SA, et al. Inhaled aztreonam for chronic Burkholderia infection in cystic fibrosis: a placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2014;13(3):296-305. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.08.011>
166. Uluer AZ, Waltz DA, Kalish LA, Adams S, Gerard C, Ericson DA. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate Burkholderia dolosa in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):54-59. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.006>