

객담에서 Carbapenem 내성 *Acinetobacter baumannii*가 동정된 중환자실 환자의 임상적 특징

강원대학교 의과대학 내과학교실¹, 예방의학교실² 및 강원대학교병원 임상의학연구소
이성원¹, 조희숙², 김우진¹

Clinical Characteristics of Intensive Care Unit Patients with Carbapenem Resistant *Acinetobacter Baumannii* Isolated from Sputum

Sung Won Lee, M.D.¹, Heui Sug Jo, M.D.², Woo Jin Kim, M.D.¹

Department of ¹Internal Medicine and Department of ²Preventive Medicine, College of Medicine, Kangwon National University and Clinical Research Institute of Kangwon National University Hospital

Background : *Acinetobacter baumannii* is an important pathogen associated with nosocomial infections in intensive care units, and is responsible for nosocomial pneumonia, UTI, bacteremia, etc. The main concern is that this pathogen is often resistant to many antimicrobial agents, particularly to carbapenem. This study compared the clinical those of ICU admitted patients with the carbapenem resistant *A. baumannii* isolated from the sputum with characteristics of patients with carbapenem sensitive *A. baumannii*.

Methods : A total of 49 patients with *A. baumannii* from a sputum culture who were admitted to the ICU from January to December 2003 were enrolled in this study. This study evaluated the demographic variables, mortality, APACHE II score, comorbidity, antibiotics used, hospital and ICU stay, Clinical Pulmonary Infection Score, and mechanical ventilation. A retrospective analysis was made by a review of the patients' medical records.

Results : Carbapenem sensitive and resistant *A. baumannii* was isolated from 23 patients and 26 patients respectively. Univariate analysis revealed renal disease, the use of carbapenem and aminoglycoside to be statistically significant factors for carbapenem resistance. Multivariate analysis revealed carbapenem use($p=0.024$; OR, 8.17; CI 1.32 to 50.68) to be positively associated with carbapenem resistance, and aminoglycoside use($p=0.026$; OR, 0.18; CI, 0.04 to 0.82) to be negatively associated with carbapenem resistance. There was no significant difference in mortality between the carbapenem sensitive and resistant group(30 vs 42%, $P=0.39$).

Conclusion : The occurrence of carbapenem resistant *A. baumannii* is positively associated with carbapenem use and negatively associated with aminoglycoside use. Carbapenem resistance in the sputum culture did not affect the mortality rate. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 60: 228-234)

Key words : *Acinetobacter baumannii*, Drug resistance, Carbapenem

서론

*Acinetobacter baumannii*는 그람 음성 구균 혹은 간균으로 병원 환경 내에 널리 분포하고 있으며 원내 감염, 특히 중환자실 환자의 원내 감염의 중요 원인균으로 인식되고 있다¹⁻⁴. *A. baumannii*는 요로 감염, 상처 감염, 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴

및 균혈증을 일으키며 현재 carbapenem이 항생제 치료의 근간을 이루고 있다^{1,4,6}. 그러나 과도한 항생제의 사용으로 이 균에 대한 약제 내성이 문제되고 있으며 특히 carbapenem 내성균의 출현으로 치료에 상당한 어려움을 주고 있다^{1-4,7,8}. Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 원내 감염은 1991년 미국 뉴욕에서 처음으로 보고 되었으며 이후 세계 여러 나라에서 보고되고 있는 실정으로 그 빈도가 늘어나고 있다⁹.

*A. baumannii*는 병원내 환경에서 장기간 생존할 수 있어 인공호흡기 등을 비롯한 병원내 기구를 오염시킬 수 있으며 이로 인해 이 균이 원내에 유입되면 감염이 쉽게 전파되고 지속되는 특징이 있다^{2,3}. 또한 균이 항생제에 대해 다약제 내성을 보이는 경우 이러한 균의 특징으로 중환자실내 감염 발생시 단기간에

Address for correspondence : Woo Jin Kim, M.D.,
Department of Internal Medicine, Kangwon National
University Hospital, 17-1 Hyoja-3 Dong, Chunchon-Si,
Kangwon-Do, 200-947, Korea
Phone : +82-33-258-2377 Fax : +82-33-258-2455
E-mail : pulmo2@knuh.or.kr
Received : Sep. 1. 2005
Accepted : Jan. 26. 2006

균의 전파가 일어날 수 있으며 약제 내성 자체로 인해 중증 감염이 발생할 수 있다. *A. baumannii*는 호흡기 분비물에서 가장 흔히 동정되며 이 외에도 소변, 상처, 혈액 내에서도 동정될 수 있다².

본 연구는 중환자실 환자의 객담에서 배양된 *A. baumannii* 중 carbapenem 내성균과 감수성균 두 군으로 나누어 carbapenem 내성에 대한 위험인자를 알아보고 두 군간의 사망률의 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2003년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 강원대학교병원 중환자실에 입원한 성인 환자들을 대상으로 하였으며 이들 중 객담 배양 검사상 *A. baumannii*가 한 번이라도 검출된 환자들 중 carbapenem 내성 여부에 따라 carbapenem 감수성균과 내성균의 두 군으로 나누어 각 군에 속한 개개의 환자들에 대한 차트 기록을 토대로 후향적 분석을 하였다.

2. 임상적 특징 조사

대상 환자들의 연령, 성별, APACHE II score¹⁰, 동반질환, 사용한 항생제, 재원기간, 중환자실 재원기간, Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), 인공호흡기 여부를 조사하였다. APACHE II score는 중환자실 입원 당시를 기준으로 하였고, 동반질환은 객담에서 균이 동정되기 전까지 가지고 있던 질환으로 정의하였으며, 사용한 항생제에 대해서는 객담배양에서 균이 동정되기 전 2주 동안 최소 24시간 이상 사용한 경우로 정의하였고, 재원기간은 입원 후 객담배양에서 균이 동정되기까지의 기간으로 정의하였고, 중환자실 재원기간은 중환자실 입원 후 객담배양에서 균이 동정되기까지의 기간으로 정의하였다.

CPIS 점수를 토대로 CPIS 기준 폐렴과 임상적 폐렴을 구분하여 비교 분석하였다. CPIS 기준 폐렴은 CPIS 점수가 7점 이상인 경우로 정의하였으며 임상적 폐렴은 발열, 백혈구 증가, 농성 객담 및 흉부 방사

선 소견상 새로운 또는 점진적인 폐 침윤의 2가지 이상일 경우로¹¹ 정의하였다.

그리고, carbapenem 내성균과 감수성균 사이의 사망률을 비교하였다.

3. 통계적 분석

모든 통계적 분석은 SPSS version 10.0 (SPSS, Chicago, III, USA)을 이용하였다. 이산변수(불연속 변수)에 대한 단일변량분석에서는 Pearson chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 통해 시행하였으며, 연속변수에 대해서는 Student T-test를 사용하여 분석하였다.

p 값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 간주하였고 단일변량분석에서 0.05 미만으로 유의하게 나온 변수에 대해서는 선형회귀분석을 통한 다변량분석을 시도하였으며 Odds ratio 및 95% 신뢰구간을 측정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

중환자실 환자 중 총 65명에서 *A. baumannii*가 배양되었으며 한 명의 환자에서 2번 이상 배양된 경우는 1번으로 간주하였다. 이 중 객담에서 균이 배양된 환자군은 50명(77%)으로 가장 많은 비중을 차지하였고 소변, 중심정맥관, 상처 부위에서도 배양되었으며 분포 정도는 각각 4명(6%), 3명(4.5%), 3명(4.5%)이었다. 이 외에도 혈액, 기관지 세척액, 흉수천자액, 복강액, 도뇨관에서 1명씩 균이 배양되었다.

객담에서 균이 배양된 환자 50명중 49명의 환자에서 진료기록의 확인이 가능했고 이중 *A. baumannii*에 대한 carbapenem 감수성균은 23명, 내성균은 26명이었으며 남자는 33명(67%), 여자는 16명(33%)이었고, carbapenem 감수성균의 평균연령은 65.7 ± 15.5 세, 내성균은 71.2 ± 12.5 세로 연령과 남녀비의 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Univariate analysis for risk factors of carbapenem sensitive *A. baumannii* group and carbapenem resistant *A. baumannii* group

Variables	Study group★		P value
	carbapenem-sensitive (n=23)	carbapenem-resistant (n=26)	
Demographics			
Mean age (year)	65.7±15.5	71.2±12.5	0.34
Male	16(69.6)	17(65.4)	0.76
APACHE II score†	18.6±7.7	21.4±8.6	0.55
CPIS‡	6.2±2.6	6.0±1.9	0.26
Comorbidity			
Cerebrovascular accident	9(39.1)	8(30.8)	0.54
Cardiac disease	7(30.4)	14(53.8)	0.10
DM	5(21.7)	6(23.1)	0.92
Pulmonary disease	17(73.9)	19(73.1)	0.95
Liver disease	6(26.1)	2(7.7)	0.08
Gastrointestinal disease	1(4.3)	3(11.5)	0.36
Kidney disease	1(4.3)	7(26.9)	0.03
Malignancy	2(8.7)	3(11.5)	0.74
Miscellaneous medical disease	2(8.7)	4(15.4)	0.48
Traumatic disease	2(8.7)	3(11.5)	0.74
Related to hospitalization			
Hospital stay (days)	11.0±12.8	24.5±52.6	0.05
ICU stay (days)	9.9±12.2	9.6±11.9	0.93
Antibiotics			
Cephalosporin			
2nd generation	3(13.0)	2(7.7)	0.54
3rd generation	19(82.6)	20(76.9)	0.62
Aminoglycoside	13(56.5)	4(15.4)	0.01
Quinolone	8(34.8)	13(50.0)	0.28
Clindamycin	15(65.2)	13(50.0)	0.28
Metronidazole	1(4.3)	4(15.4)	0.20
Macrolide	3(13.0)	2(7.7)	0.54
Carbapenem	2(8.7)	11(42.3)	0.01
Vancomycin	1(4.3)	5(19.2)	0.11
Teicoplanin	0(0.0)	2(7.7)	0.17
Mechanical ventilation	18(78.3)	23(88.5)	0.34

★The data are the numbers (%) of patients unless otherwise indicated

† APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

‡ CPIS, Clinical Pulmonary Infection Score

2. 위험인자 분석

APACHE II score는 carbapenem 감수성군 및 내성군 각각 18.6±7.7점, 21.4±8.6점으로 차이는 없었으며 CPIS는 carbapenem 감수성군 및 내성군 각각 6.2±2.6점, 6.0±1.9점으로 차이는 없었다(Table 1).

동반질환은 carbapenem 감수성군 및 내성군 각각에서 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨, 폐질환, 간질환, 위장관질환, 신생물, 기타 내과적 질환, 손상 및 골절에서는 차이가 없었으나 신장질환은 감수성군 1명(4.3%), 내성군 7명(26.9%)(p=0.03)으로 의미 있는 차이를 보였다(Table 1).

CPIS 기준 폐렴 환자는 carbapenem 감수성군 및

carbapenem 내성군에서 각각 10명, 13명이었으나 임상적으로 정의된 폐렴 환자는 양 군에서 각각 16명, 14명으로 차이를 보였다.

입원관련변수 중 재원기간은 carbapenem 감수성군 및 내성군 각각 11.0±12.8일, 24.5±52.6일로(p=0.053) 저항군에서 길었던 경향을 보이나 의미 있는 차이는 없었다. 중환자실 재원기간은 감수성군 및 내성군 각각 9.9±12.2일, 9.6±11.9일 이었으며 차이는 없었다(Table 1). 이전에 사용한 항생제는 carbapenem 감수성군 및 내성군 모두에서 2세대 및 3세대 cephalosporin이 가장 많았으며 특히 3세대 항생제의 사용빈도가 높았으나, carbapenem 감수성군 및 내성군 각각 19명(82.6%), 20명(76.9%)으로 의미 있는 차이

는 없었다. Aminoglycoside의 사용빈도가 carbapenem 감수성균 및 내성균 각각 13명(56.5%), 4명(15.4%)으로 감수성균에서 의미 있게 높았다($p=0.01$). Carbapenem에 대해서는 carbapenem 감수성균 및 내성균 각각 2명(8.7%), 11명(42.3%)으로 내성균에서 의미 있게 높았다($p=0.01$). 이 외에 quinolone, clindamycin, metronidazole, macrolide, vancomycin, teicoplanin에서는 carbapenem 감수성균 및 내성균 모두에서 차이는 없었다(Table 1). 인공호흡기 사용은 carbapenem 감수성균 및 내성균 각각 18명(78.3%), 23명(88.5%)으로 차이는 없었다($p=0.34$) (Table 1).

위험인자에 대한 다변량분석에서는 단일변량분석에서 의미 있는 차이를 보였던 세가지 인자 중 신장 질환은 통계적인 유의성이 없었고($p=0.23$), aminoglycoside 및 carbapenem에서는 통계적인 유의성을 보였으나 carbapenem 감수성균에서 내성균보다 aminoglycoside의 사용빈도가 높아 본 항생제의 사용은 carbapenem 내성 *A. baumannii* 발생의 위험인자가 아닌 반면(OR, 0.18; 95% CI 0.04-0.82; $p<0.05$) 균 배양 전 carbapenem 사용은 carbapenem 내성 *A. baumannii*의 발생의 유의한 위험인자였다(OR, 8.17; 95% CI 1.32-50.68; $p<0.05$)(Table 2).

4. 사망률

입원 중 사망은 carbapenem 감수성균 및 내성균에서 각각 7명(30.4%), 11명(42.3%)으로 차이는 없었다($p=0.39$).

고 찰

본 연구에서 중환자실 환자의 객담에서 배양된 *A. baumannii*의 carbapenem 내성은 aminoglycoside 사용에 따라 감소하였고, carbapenem 사용에 따라 증

가하였다. 그리고, carbapenem 내성에 따른 사망률의 차이는 보이지 않았다.

*A. baumannii*는 호흡기 분비물, 소변, 상처, 혈액에서 동정될 수 있고 이 중 호흡기 분비물에서 가장 많이 동정되는 것으로 보고되고 있으며² 본 연구에서도 중환자실에서 배양된 총 65명의 환례 중 호흡기 분비물에서 균이 동정된 경우가 50명(77%)으로 가장 많았다. 본 연구에서는 CPIS 기준을 적용한 경우보다 임상적으로 정의한 경우에 폐렴으로 진단된 환자가 더 많았는데 이는 임상적 기준의 폐렴 진단 척도가 CPIS 진단기준에 비해 덜 엄격하기 때문인 것으로 사료된다.

본 연구에서는 균의 위험인자 분석 시 임상적 폐렴의 경우에서처럼 2번 이상 동정되어 원인균으로 간주된 경우뿐만 아니라 단 1회 배양되어 원인균이 아닌 단순한 균의 획득인 경우에도 본 연구에 포함시켰다. Paterson 등에 의하면 항생제 내성균의 위험인자 분석 시 무증상의 단순한 상재균을 제외하면 일부 항생제 내성의 위험인자를 과소평가 할 위험성이 있음을 지적하였고¹², Lee 등도 환자균을 원인균의 집단으로만 구성하면 상재균의 집단이 환자균에서 제외될 수 있으며 환자들간의 교차감염이 일어난 경우 대조군으로 오인할 수 있음을 보고하였다¹³.

입원관련변수 중 하나인 중환자실 재원기간의 경우 이전 연구 결과와는 달리 *A. baumannii*의 carbapenem 내성균 및 감수성균 사이에 통계적인 차이가 없었다. 사용한 항생제의 경우 양 군 모두 cephalosporin의 사용빈도가 가장 높았고 aminoglycoside 및 carbapenem에서만 통계적인 차이를 보였다.

Mulin 등과 Scerpella 등은 다제 내성 *A. baumannii*의 위험인자로 장기간의 중환자실 재원기간과 3세대 cephalosporin 항생제의 사용을 보고하였고^{14,15}, Husni 등은 기관 삽관 환자에서 발생한 다제내성 *A. baumannii* 원내폐렴의 위험인자연구에서 3세대 cep-

Table 2. Multivariate analysis for risk factors of carbapenem resistant *A. baumannii* group

Variables	Odds ratio(95% CI)	P value
Renal disease	4.21(0.41-43.19)	0.23
Aminoglycoside	0.18(0.04-0.82)	0.03
Carbapenem	8.17(1.32-50.68)	0.02

halosporin 항생제인 ceftazidime의 사용이 다제내성 원내 폐렴 발생의 위험도를 증가시켰음을 보고하였다¹⁶. Koeleman 등도 다제 내성 *A. baumannii*의 위험인자 연구에서 입원기간 및 광범위 항생제의 사용이 위험인자임을 보고하였고¹⁷, Lortholary 등은 APACHE II score가 높은 경우 다제 내성 *A. baumannii*의 발생이 높아짐을 보고하였다¹⁸. Lee 등은 carbapenem 내성 *A. baumannii*의 위험인자에 대한 연구에서 군 배양 전까지의 중환자실 재원기간과 이전 carbapenem계 항생제의 사용력이 위험인자임을 보고 하였다¹³.

본 연구의 carbapenem 내성균의 위험인자에 대한 다변량분석을 보면 aminoglycoside와 carbapenem 만이 통계적인 유의성을 보였고 단일변량분석에서 의미가 있었던 신장질환은 통계적인 차이가 없었다.

Aminoglycoside는 β -lactam 계 항생제와 병합 요법으로 많이 사용되고 있으나 *A. baumannii*의 경우 내성정도가 증가하고 있고 내성의 주기전은 균이 aminoglycoside 변형 효소를 생산하기 때문이다.¹⁹⁻²¹ M. Bernabeu-Wittel 등은 다제내성 *A. baumannii* 폐렴에서 imipenem 단독과 imipenem 및 amikacin 병합요법의 생체 내 효과를 비교하였으며 결과는 오히려 imipenem 단독요법이 우월함을 보고하였다²². 본 연구에서는 *A. baumannii*의 carbapenem 감수성균에서 오히려 aminoglycoside를 더 많이 사용한 결과를 보여주고 있었다. 단일변량분석을 보면 carbapenem 내성균에서 신장질환이 더 많았는데, carbapenem 내성균에서 신장질환, 급성신부전의 빈도가 높아 aminoglycoside를 사용을 피하였을 가능성이 있겠다. 또한, aminoglycoside의 사용으로 내성의 발현을 줄일 가능성이 있으나, imipenem 단독요법이 aminoglycoside 병합용법보다 우월하다는 보고와는 배치되는 결과로, 이와 관련해서는 전향적 연구가 필요하겠다.

본 연구에서 carbapenem 내성이 사망률을 증가시키지는 않았다. *A. baumannii*와 사망률에 관한 이전의 연구들은 주로 *A. baumannii*에 의한 원내 폐렴과 사망률에 대한 연구들이었으며 연구들에 따라 상이한 결과를 보고하고 있다. Garnacho 등은 *A. baumannii*에 의한 중환자실내 기계호흡 관련 폐렴은 사망률이나 중환자실 재원 기간을 증가시키지는 않음

을 보고하였고²³, Bregeon 등도 *A. baumannii*에 의한 기계호흡 관련 폐렴이 사망률과 관계없음을 보고하였다²⁴. 반면 Fagon 등은 *Pseudomonas* 혹은 *Acinetobacter*에 의한 원내 폐렴은 기저 질환에 의한 것 이상으로 사망률을 증가시키며 중환자실 재원기간도 증가시킨다고 보고하였고²⁵, Rello 등은 *A. baumannii*에 의한 기계호흡 관련 폐렴은 사망률 증가와는 관계없으나 중환자실 재원기간을 증가시켰음을 보고하였으며²⁶, Bercault 등도 원내 폐렴이 사망률 및 중환자실 재원 기간을 증가시켰음을 보고하였다²⁷. Kollef 등은 중환자실내 기계호흡 관련 폐렴은 *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*와 관련이 있으며 사망률 및 이환률을 증가시켰음을 보고하였다²⁸. Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 병원내 발생에 관한 한 연구는 감염의 위험인자와 예후에 대해서 보고하였으며 결과는 carbapenem 단독 사용이 carbapenem 내성 *A. baumannii*의 발생의 가장 큰 위험인자이고 carbapenem 내성균이 대조군보다 사망률이 24.3% 더 높았음을 보고하였다²⁹.

이전 연구에서도 입증되었듯이 본 연구에서도 기왕의 carbapenem 사용력이 carbapenem 내성 *A. baumannii*의 위험인자로 나타났다. 세계적으로도 이 균의 발생은 항생제 선택 시 유일한 보루인 carbapenem에 내성을 보인다는 면에서 큰 문제가 되고 있는 실정이다. 이 경우 colistin을 쓸 수 있지만, 신독성 등 부작용 정도가 심해 사용 시 주의를 요한다³⁰.

결론적으로 본 연구에서는 carbapenem 사용으로 *A. baumannii*의 carbapenem 내성이 증가하였고, carbapenem 내성을 줄이기 위한 대책이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

*A. baumannii*는 중환자실내의 원내감염의 중요 원인균으로 인식되고 있으며, 원내 폐렴, 요로 감염증, 균혈증 등을 일으킨다. 현재 이 균의 다약제 내성이 문제되고 있으며 특히 carbapenem에 내성을 보이고 있는 것이 가장 큰 문제가 되고 있다. 이 연구의 목적

은 중환자실 환자의 객담에서 배양된 *A. baumannii* 중 carbapenem 내성균과 감수성균 두 군으로 나누어 위험인자를 알아보고 임상적 특징을 비교 및 분석하는 것이다.

방 법 :

2003년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 강원대학교 중환자실에 입원한 성인 환자들 중 객담 배양 검사상 *A. baumannii*가 한 번이라도 검출된 환자들을 대상으로 차트 기록을 통한 후향적 분석을 하였다. 위험인자로 연령, 성별, APACHE II score, 동반질환, 사용한 항생제, 재원기간, 중환자실 재원기간, Clinical Pulmonary Infection Score, 인공호흡기 여부를 평가하였다.

결 과 :

총 49명으로 *A. baumannii*에 대한 carbapenem 감수성균은 23명 내성균은 26명이었다. 단일변량분석에서는 신장 질환, 이전의 aminoglycoside 및 carbapenem 사용력이 통계적인 의미를 보였고 다변량분석에서는 이전의 aminoglycoside 사용력은 carbapenem 내성과 음의 상관관계를($p=0.026$; OR, 0.18; CI, 0.04 to 0.82), 이전의 carbapenem 사용력은 carbapenem 내성과 양의 상관관계를($p=0.024$; OR, 8.17; CI 1.32 to 50.68) 보여주었다. 사망률에서는 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(30 vs 42%, $P=0.39$).

결 론 :

Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 발생의 위험인자로 이전의 aminoglycoside와 carbapenem 사용력이 있으며 carbapenem 사용 시 *A. baumannii*의 carbapenem 내성정도가 증가함을 볼 수 있다.

참 고 문 헌

1. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Popolo AD, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2004;42: 946-53
2. Maniatis AN, Pournaras S, Orkopoulou S, Tassios PT, Legakis NJ. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* isolates in intensive care units in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:547-53
3. Cisneros JM, Rodriguez BJ. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:687-93
4. Loooveren MV, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:684-704
5. Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, Seifert H. In Vitro Activities of the β -Lactamase Inhibitors Clavulanic Acid, Sulbactam, and Tazobactam Alone or in Combination with β -Lactams against Epidemiologically Characterized Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1586-92
6. Turner PJ, Greenhalgh JM. The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:563-7
7. Choi JY, Park YS, Cho CH, Park YS, Shin SY, Song YG, et al. Synergic in-vitro activity of imipenem and sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1098-101
8. Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:144-53
9. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Agrerich MJ, et al. Emergence and Rapid Spread of Carbapenem Resistance during a Large and Sustained Hospital Outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000;38: 4086-95
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29
11. Lee JH, Cheon SC, Jung SH, Phyun LH, Jang MZ, Lee YG, et al. Clinical usefulness of ClinicalPulmonary Infection Score of ICU patients with Sputum Culture positive for Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Tuberc Respir Dis* 2003; 55:5 79-88
12. Paterson DL. Looking for Risk Factors for the Acquisition of Antibiotic Resistance: A 21st-Century Approach. *Clin Infect Dis* 2002;34:1564-7
13. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Kim TH, Chung JW, Woo JH, et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:224-8
14. Mulin B, Talon D, Viel JF, Vincent C, Leprat R,

- Thouverez M et al. Risk factors for nosocomial colonization with multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14: 569-76
15. Scerpella EG, Wanger AR, Armitage L, Anderlini P, Ericsson CD. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *Acinetobacter baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:92-7
16. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest 1999;115:1378-82
17. Koeleman JG, Parlevliet GA, Dijkshoorn L, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. Nosocomial outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a surgical ward: epidemiology and risk factors for acquisition. J Hosp Infect 1997;37:113-23
18. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. Clin Infect Dis 1995;20:790-6
19. Doi Y, Wachino JI, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, et al. Spread of Novel Aminoglycoside Resistance Gene *aac(6)-Iad* among *Acinetobacter* Clinical Isolates in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2075-80
20. Over U, Gur D, Unal S, Miller GH. The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey. Clin Microbiol Infect 2001;7:470-8
21. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med 1996;335:1445-53
22. Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, Garcia-Curiel A, Pachon-Ibanez ME, Ibanez-Martinez J, Jimenez-Mejias ME, et al. Pharmacokinetic /pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Clin Microbiol Infect 2005;11:319-25
23. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: A matched cohort study. Crit Care Med 2003;31:2478-82
24. Bregeon F, Ciais V, Carret V, Gregoire R, Saux P, Gainnier M et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology 2001;94:554-60
25. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med 1993;94:281-8
26. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002;122:2115-21
27. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. Crit Care Med 2001;29:2303-9
28. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? Respir Care 2005;50:714-24
29. Del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, Beceiro A, Llinares P, Canle D et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. Clin Microbiol Infect 2005; 11:540-6
30. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin Microbiol Infect 2005;11:115-21