

다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴에서 Colistin 분무치료의 시도

한림대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²흉부외과학교실

김창환¹, 김동규¹, 강혜련¹, 최정희¹, 이창률¹, 황용일¹, 신태림¹, 박상면¹, 박용범¹, 이재영¹, 장승훈¹, 김철홍¹, 모은경¹, 이명구¹, 현인규¹, 정기석¹, 최영진¹, 이재웅²

A Trial of Aerosolized Colistin for the Treatment of Nosocomial Pneumonia due to Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

Changhwan Kim, M.D.¹, Dong-Gyu Kim, M.D.¹, Hye-Ryun Kang, M.D.¹, Jeong-Hee Choi, M.D.¹, Chang Youl Lee, M.D.¹, Yong Il Hwang, M.D.¹, Tae Rim Shin, M.D.¹, Sang Myeon Park, M.D.¹, Yong Bum Park, M.D.¹, Jae Young Lee, M.D.¹, Seung Hun Jang, M.D.¹, Cheol Hong Kim, M.D.¹, Eun Kyung Mo, M.D.¹, Myung Goo Lee, M.D.¹, In-Gyu Hyun, M.D.¹, Ki-Suck Jung, M.D.¹, Young-Jin Choi, M.D.¹, Jae Woong Lee, M.D.²

Departments of ¹Internal Medicine, and ²Thoracic & Cardiovascular Surgery, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Background: Recently, multidrug-resistant (MDR) *A. baumannii* has been implicated for a significant proportion of nosocomial pneumonia in many intensive care units (ICUs), and its acquisition may increase mortality and the length of stay in the ICU. Aerosolized colistin has been successfully used in patients with cystic fibrosis, but there is a lack of data regarding the use of aerosolized colistin in patients with nosocomial pneumonia.

Methods: We conducted the present study to assess the effectiveness of aerosolized colistin for the treatment of MDR *A. baumannii* nosocomial pneumonia. We retrospectively reviewed the medical records of 10 patients who had been hospitalized in the medical ICU and had received aerosolized colistin as a therapy for MDR *A. baumannii* pneumonia.

Results: The mean duration of aerosolized colistin therapy was 12.7 ± 2.4 days. Nine (90%) of 10 patients showed a favorable response to the therapy. Follow-up cultures were available for all patients, and the responsible pathogen was completely eradicated. One patient suffered from bronchospasm, which resolved after treatment with nebulized salbutamol.

Conclusion: Our results corroborate previous reports that aerosolized colistin may be an effective and safe choice for the treatment of nosocomial pneumonia caused by MDR *A. baumannii*. Larger prospective controlled clinical studies are warranted to validate further the effectiveness and safety of aerosolized colistin therapy. (*Tuberc Respir Dis* 2008;64:102-108)

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, Aerosolized colistin, Nosocomial pneumonia

서 론

*Acinetobacter baumannii*는 병원 내 환경에 널리 분포하는 그람 음성 구균으로, *Pseudomonas aeruginosa*에 비

해 병독성이 높지 않음에도 불구하고 흔히 사용하는 항생제에 대한 내성이 증가하고 있어 문제가 되는 병원균이다^{1,2}.

또한 *A. baumannii*는 병원내 환경에서 장기간 생존할 수 있어 인공호흡기 등을 비롯한 병원 내 기구를 오염시킬 수 있으므로 감염이 쉽게 전파되고 지속되는 특징이 있다³. 1991년 Carbapenem 내성 *A. baumannii*의 병원내 유행이 처음으로 보고된 이후 세계 여러 나라에서 발생의 빈도가 증가하고 있으며⁴, 본원에서도 지난 수년간 중환자실에서 발생한 병원획득폐렴에서 다제내성 *A. baumannii*의 분리율이 지속적으로 증가하고 있는 실정이다.

Address for correspondence: Dong-Gyu Kim, M.D.
Division of Pulmonary, Allergy & Critical Care Medicine,
Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyeongchon-dong,
Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Phone: 82-31-380-3715, Fax: 82-31-380-3973
E-mail: dongyu@hallym.ac.kr
Received: Jan, 5, 2008
Accepted: Jan, 29, 2008

이러한 다제내성 *A. baumannii* 감염은 기계환기 치료를 받고있는 중환자실 환자에서 기관지관지염 또는 폐렴의 발생을 유발하여 기계환기 이탈 및 발관을 지연시키는 상황을 초래하기도 한다. 일부 보고에서도 중환자실 환자의 *A. baumannii* 감염의 획득이 중환자실 재원기간 및 사망률을 증가시킨다는 것을 입증한 바 있다⁵⁻⁷.

이들 다제내성 *A. baumannii* 감염증의 치료를 위해 지난 수년간 여러 시도들이 있었으며, ampicillin/sulbactam 이나 doxycycline, colistin 등의 항균제가 치료의 옵션으로 제시되어 왔다⁸. 하지만 *A. baumannii*를 포함한 그람 음성균 중에는 다른 모든 약제가 효과적이지 않고 오로지 colistin만이 작용하는 경우가 있으며, colistin에 대한 내성 균주는 거의 발생하지 않는다는 점에서 새롭게 주목받고 있다⁹.

Colistin은 폴리펩티드계 항생제인 polymyxin E로 1960 년대에 처음으로 임상에 사용된 후 신독성 등의 부작용 문제로 1970년대 다른 항생제로 대체되었으나, 다제내성 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii* 등에 의한 감염증이 증가 하면서 이들에 대한 새로운 치료로 polymyxin B와 colistin이 다시 주목받기 시작하였다^{10,11}. Colistin 분무치료는 낭성섬유증 환자에서 광범위하고 지속적인 연구가 이루어지고 있으나¹²⁻¹⁵, 병원획득폐렴에 대한 치료 경험은 매우 희박하다¹⁶⁻²⁰. 이에 본 연구는 한 대학병원 중환자실에서 발생한 다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴에서 colistin 분무치료의 적용 가능성을 평가해보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2007년 4월 1일부터 2007년 11월 30일까지 총 8개월간 한림대학교성심병원 내과계 중환자실에서 다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴의 발생이 확인된 환자들 중 colistin 분무치료를 시행한 환자를 대상으로 후향적 분석을 하였다. 총 11명의 병원획득폐렴 환자에서 colistin 분무치료가 시행되었으며, 그 중 1명은 치료 2일째 감염증과 무관한 이유로 사망하여 분석에서 제외되었다.

다음의 세 가지 조건을 만족하는 경우 다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴으로 정의하였다²¹.

1) 임상적으로 감염을 시사하는 소견이 동반되는 경우: 이상체온(>38°C 또는 <36°C), 화농성 객담의 증가, 백혈구 증다증(>10,000/mm³) 또는 감소증(<4,000/mm³)

2) 흉부단순촬영에서 새로운 침윤의 발생 또는 기존 침윤의 진행이 의심되고 흉부 CT에서 폐렴 병소가 확인되는 경우

3) 병변 부위에서 얻은 기관지폐포세척액 배양에서 상기 균주의 집락수가 10⁴ CFU/ml 이상인 경우

2. 방법

대상 환자에 대해 성별과 연령, 중환자실 재원기간 및 총 입원기간, 중환자실 입실 후 기도 분비물에서 다제내성 *A. baumannii*가 처음으로 분리되기까지의 시간, 치료 종료 후 시행한 객담 배양검사서 동정된 균주, 중환자실 입실시 상병, 동반질환, colistin 분무치료에 대한 반응 및 부작용, 치료시 병용한 항생제, 그리고 치료 후 경과 등을 조사하였다.

Colistin 분무치료에 이용한 약제는 콜리스티메테이트 주(Colistimethate for injection U.S.P., SteriMax, Mississauga, Canada)였으며, 75~150 mg (12,500 units per milligram)의 용량을 증류수 4~6 cc에 혼합하여 하루 3회 8시간 간격으로 투여하였다. 매번 colistin이 투여되기 전에 salbutamol과 ipratropium bromide 분무를 먼저 시행하였다.

3. 치료 반응의 판정 및 부작용의 판정

치료에 대한 반응은 다음의 세 경우로 구분하여 판정하였다^{16,22}.

1) 호전(improvement): 기도분비물의 양 감소 및 양상의 호전, 흉부단순촬영 또는 흉부 CT에서 폐렴 병변의 감소 또는 소실, 그리고 백혈구 증다증과 CRP 상승의 호전을 보이는 경우

2) 완치(cure): 호전의 조건을 만족하며, 체온이 정상화되고 자발호흡 회복되어 중환자실에서 벗어나는 경우

3) 악화(deterioration): 호전이나 완치에 포함되지 않는 경우

정상 신기능은 혈청 크레아티닌 농도 1.3 mg/dl 이하로 정의하였고, colistin 치료에 의한 신독성은 혈청 크레아티닌 농도가 치료 시작 전과 비교하여 50% 이상 상승하여 1.3 mg/dl를 초과하거나 신대체요법을 필요로 하는 신기능 저하가 발생한 경우로 정의하였다²³. 환원 천명음을 동반한 호흡음의 증가가 colistin 분무치료 중 또는 치료 후 30분 이내에 새롭게 발생한 경우 colistin 치료에 의한 기관지연축으로 정의하였다²⁴.

결 과

1. 대상 환자의 특성

분석 대상 환자 총 10명의 평균 연령은 61.8 ± 15.5 세였으며, 남녀비는 6 : 4였다. 중환자실 입실 시 상병은 폐렴에 의한 급성 호흡부전증후군이 4명으로 가장 많았으며, 폐결핵이 3명, 중증 지역사회 획득 폐렴이 2명, 그리고 흡인성 폐렴이 1명으로, 모두 감염성 폐질환으로 인해 기관 삽관 후 인공호흡기 치료를 받은 환자였다. 입실 당시 및 입실 후 치료 경과에서 동반된 질환은 Table 1과 같다.

환자들의 평균 중환자실 재원기간은 68.4 ± 31.3 일, 평균 총 입원기간은 94.3 ± 44.4 일로 매우 길었고, 중환자실 입실 후 기도 분비물에서 다제내성 *A. baumannii*가 처음으로 확인되기까지의 시간은 평균 10.8 ± 8.4 일로, 2주 이내에 80%의 환자에서 균이 분리되었다. 메티실린내성 황색포도상구균 객담에서 함께 분리되거나 복강내 감염증

과 같은 동반 질환으로 인해 glycopeptides, carbapenem 등의 광범위 항균제를 함께 사용한 환자가 6명이었고, 1명에서는 거대세포바이러스 폐렴의 치료만 병행하였으며, 나머지 3명의 폐결핵 환자에서는 항결핵제만 병용투여하였다(Table 1).

2. 치료에 대한 반응 및 부작용

Colistin 분무치료 기간은 평균 12.7 ± 2.4 일이었다. 치료 종료 후 시행한 객담 배양검사에서 다제내성 *A. baumannii*가 지속적으로 분리된 환자는 한 명도 없었다. 치료 결과 10명의 대상환자 중 5명의 환자에서 호전, 4명의 환자에서 완치를 보여 총 9명(90.0%)의 환자에서 효과적인 반응을 나타내었다. 사망한 환자는 총 4명으로, 그 중 2명은 복강내 감염증의 악화가 원인이었으며, 나머지 2명은 메티실린내성 황색포도상구균에 의한 폐렴으로 사망하였다. 치료에 대한 반응을 악화로 판정하였던 환자 1명

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

No.	Sex	Age	Diagnosis at ICU admission	Comorbidities	ICU stay*	Hospital stay [†]	Isolation days [‡]	IV antibiotics [§]
1	M	71	Pneumonia, ARDS	CMV pneumonia	88	136	32	Ganciclovir
2	F	50	Pneumonia, ARDS	Intestinal obstruction, Spontaneous pneumothorax	69	147	14	Tazocin, Aztreonam
3	M	71	Aspiration pneumonia	CBD & colon cancer, Intraabdominal abscess, ARF, Drug induced eosinophilic pneumonia	54	132	6	Teicoplanin, Imipenem
4	F	82	Pulmonary TB	DM, ARF, acalculous cholecystitis, Renal tubular acidosis, Toxic hepatitis, Sacral sore, Dementia	129	135	15	Antituberculous agents
5	F	65	Pulmonary TB	DM, Toxic hepatitis, Dermatomyositis, Sacral sore	71	96	5	Antituberculous agents
6	M	52	Pneumonia, ARDS	DM, ARF, Alcoholic liver disease	63	63	8	Teicoplanin, Metronidazole
7	F	70	Pulmonary TB	Interstitial lung disease, DM, CIP	89	102	12	Antituberculous agents
8	M	38	Severe CAP	End stage renal disease, CMV pneumonia, CIP	74	74	5	Ganciclovir, Teicoplanin, Meropenem, Moxifloxacin
9	M	78	Severe CAP	COPD, Liver cirrhosis, CRF, Heart failure, Atrial fibrillation	21	21	5	Teicoplanin, meropenem
10	M	41	Pneumonia, ARDS	Small bowel perforation, Peritonitis, Dieulafoy's ulcer	26	37	6	Teicoplanin, meropenem
AVR		61.8			68.4	94.3	10.8	

ICU: Intensive Care Unit; IV: Intravenous; ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome; CMV: Cytomegalovirus; CBD: Common Bile Duct; ARF: Acute Renal Failure; TB: Tuberculosis; DM: Diabetes Mellitus; CIP: Critical Illness Polyneuropathy; CAP: Community-Acquired Pneumonia; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CRF: Chronic Renal Failure; AVR: Average.

*Duration of ICU stay (days), [†]Duration of hospitalization (days), [‡]Time from ICU admission to first isolation of *A. baumannii* from tracheal secretions of patients (days), [§]Concomitant intravenous antibiotic treatment with aerosolized colistin.

Table 2. Clinical outcomes of patients treated with aerosolized colistin

No.	Sex	Age	Treatment days*	Dosage [†]	Follow-up culture [‡]	Outcome	Clinical course	Adverse effect
1	M	71	13	75 mg 8 hrs	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cure	Discharge	
2	F	50	7	75 mg 8 hrs	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cure	Discharge	
3	M	71	11	75 mg 8 hrs	No bacteria	Cure	Death (Intraabdominal infection)	
4	F	82	14	75 mg 8 hrs	No bacteria	Improvement	Discharge [§]	
5	F	65	14	150 mg 8 hrs	No bacteria	Cure	Discharge	
6	M	52	13	150 mg 8 hrs	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Improvement	Death (MRSA pneumonia)	
7	F	70	14	75 mg 8 hrs	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Improvement	Hospitalization	Bronchospasm
8	M	38	16	75 mg 8 hrs	No bacteria	Improvement	Hospitalization	
9	M	78	12	75 mg 8 hrs	MRSA	Deterioration	Death (MRSA pneumonia)	
10	M	41	13	75 mg 8 hrs	No bacteria	Improvement	Death (Intraabdominal infection)	
AVR			12.7					

*Duration of aerosolized colistin (days), [†]Dosage of aerosolized colistin per day, [‡]Posttreatment isolated organism from tracheal secretions of patients, [§]She was transferred to the ICU of another hospital, so her clinical outcome was classified as improvement.

은 colistin 분무치료를 시행하던 중 메티실린내성 황색포도상구균 폐렴에 중복감염되어 colistin 분무치료를 효과는 불분명하였다(Table 2).

Colistin 분무치료 시 1명의 환자에서 기관지연축이 발생하였으나 기관지확장제 치료 후 호전되었고, 이후 colistin 분무 용량을 감량하여 투여한 결과 더 이상의 연축은 없었다. 그 외에 colistin 정주시에 나타날 수 있는 신독성 등의 다른 부작용은 관찰되지 않았다(Table 2).

고 찰

앞서 언급한 바 대로 다제내성 그람음성균에 의한 병원획득감염증의 치료에 colistin이 다시 사용되기 시작하였고 비교적 좋은 치료성적을 나타내고 있으나, 정주 투여시 신독성의 부작용이 여전히 문제가 되고있다. 60명의 다제내성 *P. aeruginosa*와 *A. baumannii*에 의한 병원획득 감염증 환자에 대해 colistin 정주 치료를 시도한 한 연구에서 치료 전 정상 신기능이었던 환자의 27%에서 신부전이 발생하였고²⁵, 또 다른 최근의 한 연구에서 신독성 발생률은 14.3%이며 colistin 누적 용량과 혈청 크레아티닌 농도 간에 유의한 연관관계가 있음을 보고하였다^{26,27}.

일부 연구에서는 효과적인 살균작용을 기대할 수 있는 항생제의 농도는 최저억제농도의 25배, 최소한 10배 이상

이 되어야 한다고 제안하였으며²⁸, 또 다른 연구에서는 항생제 정주시 객담 내 항생제 농도가 혈청 최고 농도의 약 12%에 불과하다고 보고하였다²⁹. 또한 polymyxin 항균제의 낮은 폐내 분포가 다제내성 그람음성균에 의한 폐렴을 치료할 때 실패의 원인이 될 수 있다는 보고도 있었다³⁰. 이런 내용들을 종합해보면 약물의 체내 흡수를 최소화하여 약물 독성의 부작용에 대한 부담을 줄이면서 기도 내 항생제 농도를 높일 수 있다는 점이 분무투여를 시도하는 이론적 배경이 될 수 있겠다³¹. Colistin 분무치료 시 적절한 용량과 투여간격에 대해서는 그 근거가 충분치 않지만 최근 한 연구에서 낭성섬유증 환자 30명을 대상으로 colistin 2백만 단위 분무치료 후 객담, 혈청 및 소변 내 농도를 측정한 결과, 분무 1시간 후 객담 내 농도가 최고에 도달하였고 최소 8시간 이상 높은 농도가 유지된다고 보고하였다³².

다제내성 그람음성균에 의한 병원획득폐렴에서의 colistin 분무치료에 대한 문헌조사 결과 총 5개의 논문이 확인되었다¹⁶⁻²⁰. 2000년 Hamer는 다제내성 *P. aeruginosa*에 의한 병원획득폐렴 3예에서 처음으로 colistin 분무치료를 보조적으로 사용하였고²⁰, 2004년 Michalopoulos 등은 다제내성 *A. baumannii*와 *P. aeruginosa*에 의한 병원획득폐렴 환자 8명에서 역시 정주용 항생제에 대한 보조치료로 colistin 분무치료를 시행하였으며 7명에서 효과적인 반응

을 나타냈다¹⁹. 2005년 Berlana 등의 보고에서는 다제내성 *A. baumannii* 폐렴 환자 33명의 환자에서 colistin 분무치료를 단독 또는 보조요법으로 사용해 모든 환자에서 세균학적 반응을 확인하여 정주치료에 비해 분무치료시 높은 *A. baumannii* 박멸률을 보여주었다^{18,25,27}. 2005년 Kwa 등도 주로 다제내성 *A. baumannii*에 감염된 21명의 환자에서 보조적인 colistin 분무치료를 통해 85.7%에서 효과적인 반응을 확인하였으나 1명에서 기관지연축의 부작용이 관찰되었다¹⁷. Pereira 등은 주로 *P. aeruginosa*에 의해 폐렴이 발생한 19명의 환자를 대상으로 polymyxin B를 이용해 단독 또는 보조요법으로 분무치료를 시행하였으며, 95%에서 완치 또는 호전을 보였다¹⁶.

본 연구의 결과와 마찬가지로 문헌고찰에서도 colistin 분무치료시의 부작용은 소수의 환자에서 기관지연축이 나타났던 것 외에는 특별한 것이 없었다. Colistin 분무치료시의 기관지연축에 관한 연구는 모두 낭성섬유증 환자를 대상으로 주로 소아에서 이루어져 본 연구의 대상환자에 적용하기는 어렵겠지만, 대부분의 경우에서 15분 이내에 10% 미만의 1초간노력성호기량의 감소를 가져오나 드물게 30분간 지속되기도 하였으며²⁴, 천식이 동반된 환자에서 기관지연축이 보다 잘 유발될 수 있음을 시사하는 결과도 찾아볼 수 있었다³³. 분무용액의 삼투압에 따른 1초간노력성호기량의 감소에는 차이가 없었으나 고장액일수록 보다 빠르게 1초간노력성호기량의 감소를 보이는 것으로 나타났으며, 분무치료 전 기관지확장제 흡입을 통한 예방을 시행하는 것이 권고되기도 하였다³⁴.

본 연구의 결과와 문헌고찰 결과를 종합해보면, 다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴의 치료에 있어서 colistin 1~2백만 단위를 8~12시간 간격으로 분무투여하는 것은 매우 효과적일 가능성이 있으며, 치료를 중단할 만한 부작용은 드물다고 하겠다. 향후 전향적인 방법의 환자대조군연구를 통하여 다제내성 그람음성균에 의한 병원획득폐렴에서의 colistin 분무치료의 효과를 평가하는 것이 필요하다고 판단되며, 보조치료가 아닌 단독치료로서의 가능성도 평가 대상으로 함께 고려해야 할 것이다.

요 약

연구배경: 최근 다제내성 *A. baumannii*에 의한 폐렴이 중환자실 환자에서 매우 빈번하게 발생하고 있으며, 이따지연, 중환자실 재원기간 및 사망률의 증가가 초래되기도 한다. 수 년 전부터 colistin이 치료제로 다시 주목받고 있

으나 병원획득폐렴에 대한 치료 경험은 많지 않으며, 분무치료의 효과에 대해서는 근거가 매우 부족하다. 이에 저자들은 한 대학병원 중환자실에서 발생한 다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴에서 colistin 분무치료의 적용 가능성을 평가해보고자 하였다.

방 법: 다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴의 발생이 확인되어 colistin 분무치료를 시행한 환자 10명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다.

결 과: Colistin 분무치료 기간은 평균 12.7 ± 2.4 일이었다. 10명의 대상환자 중 9명(90.0%)의 환자에서 효과적인 치료 반응을 나타내었다. 치료 종료 후 추적한 객담 배양 검사에서 다제내성 *A. baumannii*는 단 한 명도 분리되지 않았다. 1명의 환자에서 기관지연축이 발생하였으나 기관지확장제 치료 후 호전되었다.

결 론: 다제내성 *A. baumannii*에 의한 병원획득폐렴에서 colistin 분무치료는 매우 효과적일 가능성이 있으며, 향후 전향적인 연구를 진행할 가치가 있을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
2. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis 2001;32 Suppl 2:S104-13.
3. Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect 2002;8: 687-93.
4. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich 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.
5. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Monterrubio-Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. Crit Care Med 1999;27:1794-9.

6. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996;23:538-42.
7. 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.
8. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother* 2004;38:1449-59.
9. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:11-25.
10. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
11. Stein A, Raoult D. Colistin: an antimicrobial for the 21st century? *Clin Infect Dis* 2002;35:901-2.
12. Steinfort DP, Steinfort C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J* 2007;37:495-8.
13. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005;4 Suppl 2:49-54.
14. Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003;2:321-32.
15. Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin in an adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J* 1998;12:592-4.
16. Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:235-40.
17. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;41:754-7.
18. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:39-47.
19. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005;9:R53-9.
20. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:328-30.
21. Rios FG, Luna CM, Maskin B, Saenz Valiente A, Lloria M, Gando S, et al. Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms. *Eur Respir J* 2007;30:307-13.
22. Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15 Suppl 1:S62-88.
23. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3136-46.
24. Cunningham S, Prasad A, Collyer L, Carr S, Lynn IB, Wallis C. Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:432-3.
25. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1008-11.
26. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:504-7.
27. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;7:R78-83.
28. MacGowan AP, Wise R. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 2001;48 Suppl 1:17-28.
29. Braude AC, Hornstein A, Klein M, Vas S, Rebeck AS. Pulmonary disposition of tobramycin. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:563-5.

30. Levin AS. Treatment of *Acinetobacter* spp infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1289-96.
 31. Conway SP. Nebulized antibiotic therapy: the evidence. *Chron Respir Dis* 2005;2:35-41.
 32. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwartz R, Starke K, Beier H, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:306-11.
 33. Althman GA, Ho B, Alsaadi MM, Ho SL, O'Driscoll L, Louca E, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* 2005;127:522-9.
 34. Dodd ME, Abbott J, Maddison J, Moorcroft AJ, Webb AK. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:656-8.
-