

ÇOKLU İLAÇ DİRENCİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMI VE İLAÇ POLİTİKALARI

Halis AKALIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Görükle, BURSA
halis@uludag.edu.tr

ÖZET

Çoklu dirençli bakteriler daha çok ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında karşımıza çıkmaktadır. Ciddi *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında en yaygın kullanılan kombinasyon genellikle beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonudur. Ciddi *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize çalışmalar yoktur ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Kolistin (polimiksin E) çoklu dirençli suşların tedavisinde tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Çoklu direncin ortaya çıktığı ve yeni antibiyotiklerin azaldığı bir dönemde, antibiyotik kullanım stratejileri (antibiyotik yönetimi) ve infeksiyon kontrolü büyük önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik yönetimi, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY

The Antibiotic Treatment Approach for Multidrug-resistance and Antibiotic Stewardship

Multidrug-resistant gram negative bacilli were more common in ventilator-associated pneumonia. The most common used combination is anti-pseudomonal beta-lactam plus aminoglycoside for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. There is no randomized studies which suggest monotherapy for severe *Acinetobacter baumannii* infections and combination treatment was recommended due to high morbidity and mortality. Colistin was initiated again for the treatment of infections due to multidrug-resistant strains. Antibiotic stewardship and infection control is very important in the era of multidrug-resistance and lack of development new antimicrobial agents.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic stewardship, *Pseudomonas aeruginosa*

Çoklu dirençli bakteriler daha çok ventilatörle ilişkili pnömoni olgularında karşımıza çıkmaktadır. Çoklu direnç konusunda literatürde birçok tanımlama mevcuttur. Çoklu direnç, antibiyotiklerden en azından ikisi, üçü, dördü veya sekizine dirençlilik durumu olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamalar oldukça tartışmalıdır ve klinisyene pratik olarak bir yarar sağlamadığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir tanımda; *Pseudomonas*'lara etkili sefalosporinler, karbapenemler, beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörleri, florokinolonlar ve aminoglikozidlerden en az ikisine duyarlılık azalması olarak kabul edilmiştir. Tüm antibiyotiklere dirençlilik durumu (pan-rezistans) ise seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, piperasilin + tazobaktam, siprofloksasin ve levofloksasine azalmış duyarlılık olarak tanımlanmıştır^(17,46).

Tüm antibiyotiklere dirençlilik tanımının polimiksin (polimiksin B ve polimiksin E) diren-

cini de içine alması gerektiği, aksi takdirde klinisyenlerde kavram karışıklığına yol açacağı düşüncesi mevcuttur⁽²⁰⁾.

Bu yazıda *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu infeksiyonlarının tedavisi ve direncin önlenmesi veya yavaşlatılması için uygulanması gereken antibiyotik politikaları gözden geçirilecektir.

Pseudomonas aeruginosa

P.aeruginosa'ya karşı etkili beta-laktam antibiyotikler piperasilin, seftazidim, sefepim, sefpirom, imipenem, meropenem ve aztreonamdır. Aminoglikozidler içinde, gentamisine direnç en yüksek, amikasine ise en düşük orandadır ve tobramisin daha iyi intrinsek aktivitesi vardır. Florokinolonlar içinde ise siprofloksasin en etkili olanıdır. *P.aeruginosa* infeksiyonlarında en yaygın kullanılan kombinasyon genellikle sinerjik etki gösteren beta-laktam ve aminogliko-

Tablo 1: *P.aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi¹.

İnfeksiyon	Antibiyotik tedavisi	Alternatif
Pnömoni	Beta-laktam+Aminoglikozid ²	Beta-laktam + Florokinolon
Bakteriyemi ³	Beta-laktam+Aminoglikozid	Beta-laktam + Florokinolon
Endokardit ⁴	Beta-laktam+Aminoglikozid	Beta-laktam + Florokinolon
Malign eksternal otit ⁵	Oral florokinolon, Beta-laktam+Aminoglikozid	Aminoglikozid
Osteomyelit ⁶	Beta-laktam, Florokinolon	
Menenjit ⁷	Seftazidim, Meropenem, Aztreonam	
Üriner sistem inf. ⁸	Beta-laktam, Florokinolon	

(Beta-laktam: Psödomonaslara etkili beta-laktamlar).

¹ Tabloda bulunan antibiyotiklerin tümüne dirençli olgularda kolistin (polimiksin E) kullanılabilir. Kolistin+seftazidim kombinasyonunun in-vitro sinerjik olduğu gösterilmiştir. Kolistin bulunmadığı durumlarda kombinasyon gereklidir. Antibiyotiklerin MİK değerlerine bakılarak kombinasyon yapılması yeterli görünmemektedir. Bu durumda in-vitro sinerji testlerinden yararlanılabilir.

² Kombinasyondaki aminoglikozidlerin süresi 5-7 günü mümkün olduğunca geçmemelidir.

³ Kateterle ilişkili bakteriyemilerde kateter çekilmelidir.

⁴ Cerrahi tedavinin gerekliliği mutlaka tartışılmalıdır.

⁵ Tedavi süresi 6-10 haftaya uzatılmalıdır.

⁶ Tedavi süresi 10 haftadan az olmamalı ve gerekli cerrahi uygulanmalıdır.

⁷ İntratekal aminoglikozid tedavisi gerekebilir.

⁸ Komplike infeksiyonlarda kombinasyon yapılmalıdır.

zid kombinasyonudur⁽⁸⁾.

Son yıllarda beta-laktam ve florokinolon kombinasyonu (siprofloksasin, levofloksasin) kullanımı da dikkate değer biçimde artmaktadır. Deneysel pnömoni modellerinde florokinolonlar ile beta-laktam antibiyotiklerin kombinasyonu sinerjik olarak bulunmuştur. Karbapenem ve florokinolon kombinasyonunun antagolistik etkili de olabileceği böyle bir kombinasyon yapılırken dikkate alınmalıdır^(31,36).

P.aeruginosa infeksiyonlarında (olası ya da kanıtlanmış) tedavi seçenekleri tablo 1'de gösterilmiştir^(1,8,9,11,12,13,15,27,32,37,39,40,48,49,51).

Çoklu dirençli suşların tedavisi için, in-vitro çalışmalarda ve klinik çalışmalarda etkili bulunan kombinasyonlar tablo 2'de gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Kolistin (polimiksin E) çoklu dirençli suşların tedavisinde yeni bir alternatif olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır. İntravenöz olarak kullanılmaya başlanmıştır. İntravenöz olarak kullanılmaya başlanmıştır. İntravenöz olarak kullanılmaya başlanmıştır. İntravenöz olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Tigesiklin ise in-vitro çalışmalarda *P.aeruginosa* üzerine etkili bulunmamıştır⁽⁵²⁾.

Tablo 2: Çoklu dirençli *P.aeruginosa* infeksiyonlarında etkili kombinasyonlar.

Kombinasyon (in-vitro)
Tikarsilin + Tobramisin + Rifampin
Seftazidim veya Sefepim + Kinolon
Seftazidim + Kolistin
Polimiksin B + Rifampin
Polimiksin B + İmipenem
Azitromisin + Tobramisin + Doksisisiklin + Trimetoprim veya Rifampin
Kombinasyon (klinik)
Sefepim + Amikasin
Polimiksin + Aşağıdakilerden biri veya birden fazlası: Karbapenem, Aminoglikozit, Kinolon, Beta-laktam

Acinetobacter baumannii

A.baumannii son yıllarda hastane infeksiyonlarında ve özellikle ventilatörle ilişkili pnömonide sık karşılaşılan etkenlerden biridir^(6,55).

A.baumannii infeksiyonlarının tedavisi, bu mikroorganizmanın birçok antibiyotiğe dirençli olmalarından dolayı oldukça güçtür. Karbapenemler, sulbaktam ve kolistin en etkili antibiyotiklerdir^(37,55). Ciddi *A.baumannii* infeksiyonlarında monoterapiyi destekleyen randomize çalışmalar yoktur ve ciddi morbidite ve mortalite nedeniyle kombinasyon tedavisi ön plana çıkmaktadır^(4,44).

En sık kullanılan kombinasyon, düşük direnç oranları ve in-vitro sinerji göstermesinden

dolayı imipenem+amikasindir. Seftazidim + aminoglikozid veya florokinolon kombinasyonu da etkili olabilir. İmipenem+siprofloksasin kombinasyonunun da in-vitro ve in-vivo aktivitesinin olduğu gösterilmiştir. Sefoperazon+sulbaktam kombinasyonu *A.baumannii*'ye oldukça etkilidir^(10,41,54,55).

A.baumannii bakteriyemisinde ampisilinsulbaktam monoterapisinin etkili olduğu ve imipenem monoterapisinden tedavi başarısı açısından farklılık göstermediği saptanmıştır. Bu çalışmanın yapıldığı merkezde her iki antibiyotığe duyarlılık oranları % 99 olarak saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Çoklu dirençli *A.baumannii* için yapılan in-vitro çalışmalarda polimiksin B veya kolistin+imipenem, veya rifampin veya azitromisin; polimiksin veya kolistin+imipenem+rifampisin; rifampin+azitromisin; sulbaktam+rifampin veya azitromisin veya kinolon kombinasyonlarının artmış etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Klinik çalışmalarda ise polimiksin B veya kolistin; karbapenem, aminoglikozid, kinolon veya florokinolonu içeren antibiyotiklerden biri veya daha fazlası ile kombinasyonları ile tedavi edilmiş olgular bildirilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Çoklu dirençli *A.baumannii* pnömonilerinde doksisisiklin veya minosiklin ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Rifampisinin imipenem veya sulbaktam veya tobramisin veya kolistin ile kombinasyonu bir başka alternatif olarak düşünülebilir. Tigesiklin ile alınan in-vitro sonuçlar ve olgu sunumları umut vericidir^(29,44,45,53,59). Çoklu dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* enfeksiyonlarında yapılacak kombinasyonlar konusunda in-vitro sinerji testleri yol gösterici olabilir^(5,28).

İlaç politikaları

Antibiyotik kullanımı ister uygun olsun, ister uygun olmasın sonuçta dirençli bakterilerin ortaya çıkması için bir baskı oluşturmaktadır⁽²¹⁾.

Öncesinde antibiyotik kullanan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda daha dirençli bakterilerle karşılaşma riskinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir⁽⁵⁶⁾.

Avrupa'da 32 ülkeyi kapsayan bir çalış-

mada poliklinikteki antibiyotik kullanım oranları ile toplum kökenli enfeksiyonlarda etken olarak saptanan bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır⁽²⁵⁾.

Bununla birlikte antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki ilişki günümüzde en çok tartışılan konulardan biridir ve kullanım ile direnç gelişimi arasında doğrudan bir ilişki olmadığını savunanlar mevcuttur⁽¹⁶⁾.

Antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyici stratejileri antibiyotik kullanımındaki stratejiler ve enfeksiyon kontrolü stratejileri olmak üzere 2 grupta incelemek mümkündür^(33,34,50):

I. Antibiyotik kullanımındaki stratejiler (Antibiyotik kullanımının yönetimi)

1. Antibiyotik kullanımının kısıtlanması
2. Antibiyotik kullanımı ve direnç profiline dayanarak hastane formülerinde sınırlama veya kısıtlama
3. Antibiyotik kullanımının klavuz ve protokoller kullanılarak yapılması (optimal hale getirilmesi)
4. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak (endikasyon varlığında antibiyotik kullanımı)
5. Uygun tanı yöntemlerinin kullanılması
6. Uygun ampirik antibiyotik kullanımı (lokal epidemiyolojik bulgulara dayanarak uygun antibiyotik seçimi)
7. Antibiyotik tedavisinde de-eskalasyon
8. Antibiyotik tedavi sürelerinin kısaltılması
9. Farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerin dikkate alınması
10. Rotasyon şeklinde antibiyotik kullanımı ve programlı antibiyotik değişimi (heterojen antibiyotik kullanım politikaları).

II. Enfeksiyon kontrolü stratejileri

Antibiyotik kullanımındaki stratejilerin hedefi antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi, antibiyotik direncinin azaltılması, hastanın prognozunun iyileştirilmesi ve antibiyotik harcamalarının azaltılması olmalıdır⁽⁶⁰⁾.

Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin enfeksiyon

hastalıkları konsültanının onayı ile kullanılması, hem antibiyotik harcamalarında hem de direnç oranlarında azalmaya neden olmaktadır. Yunanistan'da Giamarellou ve Antoniadou⁽²⁴⁾ bir hastanede tüm geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamışlar ve kullanım için infeksiyon hastalıkları onayını istemişlerdir. Bu protokol sonunda antibiyotik kullanımında ve direnç oranlarında belirgin azalma saptamışlardır. Bu tür kısıtlamaların direnç ve maliyet üzerine olumlu etkileri başka bir çalışmada da açık olarak gösterilmiştir⁽⁵⁸⁾.

Sadece tek bir antibiyotığın kısıtlanmasının ise gerek epidemilerde, gerekse endemik ortamda kısıtlanan antibiyotığın direnç problemi ni çözdüğü görülmektedir. Bir antibiyotığın kısıtlanarak bir diğer antibiyotığın aşırı kullanımı ise yeni bir direnç problemi yaratabilmektedir⁽²⁾.

Antibiyotik kullanımı için yazılı klavuz ve protokollerin hazırlanması ve antibiyotiklerin kesilmesi için kuralların belirlenmesinin antibiyotiklerin kullanımının iyileştirilmesi ve direncin önlenmesi konusunda oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir^(22,42).

Antibiyotik kullanım stratejileri içerisinde diğerlerine göre yararı konusunda tartışmaların günümüzde de devam ettiği bir yaklaşım olan rotasyonel antibiyotik kullanımı (siklik antibiyotik kullanımı) ampirik tedavide seçilecek antibiyotığın rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada belirli bir antibiyotik sınıfı ya da bir antibiyotik belirli bir süre için ampirik tedavide kullanılmamakta ve daha sonra tekrar kullanılmakta ve böylece seçici baskının kaldırılması hedeflenmektedir⁽³³⁾.

Bu konuya öncülük eden ilk çalışma Gerdin ve ark.⁽²³⁾ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 10 yıllık bir süre içinde hastanede aminoglikozid kullanımı ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişki analiz edilmiş, gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin direncinde anlamlı azalma saptanmış, gentamisinin tekrar kullanıma girmesi ile direnç artışı olduğu bildirilmiştir. Rotasyonun devam etmesi sonucu tekrar amikasin kullanılmış ve daha sonra gentamisinin ikinci kez kullanıma girmesi ile di-

rencin artmadığı saptanmıştır.

Kollef ve ark.⁽³⁵⁾ ise bir kardiyak cerrahi ünitesinde yaptıkları çalışmada Gram negatif çomaklara bağlı infeksiyon şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde 6 aylık sürelerle önce seftazidim, daha sonra siprofloksasin kullanmışlar ve antibiyotik rotasyonuna bağlı olarak Gram negatif çomakların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Gruson ve ark.⁽²⁶⁾'nın yaptıkları çalışmada ise antibiyotik rotasyonu ve kısıtlaması ile ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında belirgin azalma ve antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Hastanemiz Reanimasyon ve YBÜ'de yaptığımız bir çalışmada hastaların sürekli olarak infeksiyon hastalıkları konsültanı tarafından izlenmesi ve sefoperazon-sulbaktam ile imipenemin ampirik tedavide hastadan hastaya sürekli değiştirilmesi ve siprofloksasinin ampirik tedavi şemasından çıkarılması sonucu mortalitede belirgin değişiklik olmaksızın antibiyotik direnç oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır⁽³⁾.

Bazı yazarlar direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin infeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulamasının gerekli olmadığını, rotasyon politikalarının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağını, direnç oranlarını düşürmeyeceğini öne sürmekte ve ayrıca yüksek direnç potansiyeline sahip antibiyotiklerin YBÜ'lerinde rotasyonunun yeni direnç problemleri yaratabileceğini düşünmektedir^(14,16).

Matematik modeller de bir program şeklinde planlanmamış karışık antibiyotik kullanımının rotasyon uygulamasına göre antibiyotik direncinin ortaya çıkışının azaltılmasında daha üstün olacağını desteklemektedir⁽⁷⁾.

Sonuç olarak çoklu dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* gibi Gram negatif basillerin neden olduğu infeksiyonlarda tedavi açısından ciddi problemlerle karşı karşıya bulunmaktayız. Klinik kullanıma giren veya girme umutları olan antibiyotiklerin son yıllarda oldukça azalmasını da dikkate alırsak, antibiyotik kullanım stratejilerinin (antibiyotik yönetimi) ve infeksiyon kon-

trolünün ne kadar önemli olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akalın H: Yoğun bakım ünitelerinde *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* ve diğer tedavisi zor gram negatif bakteriler, *Hastane Enfeksiyon Derg* 1999;3(4):202-11.
2. Akalın H: Yoğun bakımlarda direnç gelişmesini önleme yöntemleri, *ANKEM Derg* 2001;15(3):425-36.
3. Akalın H, Kahveci F, Özakın C et al: Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU, *Intensive Care Med* 1999;25(9):1010-2.
4. 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(4):388-416.
5. Balke B, Hogardt M, Schmoltd S, Hoy L, Weissbrodt T, Haussler S: Evaluation for the E test for the assessment of synergy of antibiotic combinations against multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(1):25-30.
6. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features, *Clin Microbiol Rev* 1996;9(2):148-65.
7. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M: Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13285-90.
8. Bouza E, Munoz P: Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections, *Med Clin North Am* 2000;84(6):1357-89.
9. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL: Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units, *Clin Infect Dis* 1995; 21(Suppl 3):226-37.
10. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A et al: Nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter* spp., "Bergogne-Berezin E, Joly-Guillou L, Towner KJ (eds): *Acinetobacter: Microbiology, Epidemiology, Infection, Management*" kitabında s.117-32, CRC Press, Boca Raton, FL (1996).
11. Chow JW, Yu VL: Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary, *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(1):7-12.
12. Cross JT Jr, Campbell GD Jr: Therapy of nosocomial pneumonia, *Med Clin North Am* 2001;85(6):1583-94.
13. Cunha BA: Urosepsis, "Cunha BA (ed): *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*" kitabında s.501-7, Marcel Dekker, New York (1998).
14. Cunha BA: Antibiotic resistance. Control strategies, *Crit Care Clin* 1998;14(2):309-27.
15. Cunha B: Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations, *Med Clin North Am* 2001;85(1):79-114.
16. Cunha BA: Effective antibiotic-resistance control strategies, *Lancet* 2001;357(9265):1307-8.
17. Falagas ME, Kasiakou SK: Correct use of the term "pandrug-resistant" (PDR) gram-negative bacteria, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(12):1049-50.
18. Falagas ME, Kasiakou SK: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections, *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1333-41.
19. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A: The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature, *Clin Med Res* 2006;4(2):138-46.
20. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA: The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, *J Med Microbiol* 2006;55(Pt 12):1619-29.
21. Fishman N: Antimicrobial stewardship, *Am J Med* 2006;119(6A):S53-61.
22. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J: Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs, *Intensive Care Med* 2003;29(1):49-54.
23. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR: Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: 10 years of experience in one hospital, *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(7):1284-90.
24. Giamarellou H, Antoniadou A: The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital, *Symposium on antibiotic resistance: Origins, evolution, selection and spread*, Ciba Foundation Symp, 207:76-86, London (1997).
25. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study, *Lancet* 2005;365(9459):579-87.
26. Gruson D, Hilbert G, Vardas F et al: Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram negative bacteria, *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3):837-43.
27. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC: Synergistic activity of colistin and ceftazidim against multiantibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(3):905-9.
28. Haddad FA, Van Horn K, Carbonaro C, Aguero-Rosenfeld M, Wormser GP: Evaluation antibiotic combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* using E-test, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(8):577-9.
29. Hawkey P, Finch R: Tigecycline: in-vitro performance as a predictor of clinical efficacy, *Clin Microbiol Infect*

- 2007;13(4):354-62.
30. Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ: Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam, *Pharmacotherapy* 2001;21(2):142-8.
 31. Kemmerich B, Small GJ, Pennington JE: Comparative evaluation of ciprofloxacin, enoxacin and ofloxacin in experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia, *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29(3):395-9.
 32. Kocazeybek B, Arabaci U, Erenturk S, Akdur H: Investigation of various antibiotic combinations using the E-Test method in multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains, *Chemotherapy* 2002;48(1):31-5.
 33. Kollef MH: Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit ? *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 4):N135-42.
 34. Kollef MH, Micek ST: Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit, *Crit Care Med* 2005;33(8):1845-53.
 35. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V: Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumoniae, *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1040-8.
 36. 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(5):754-7.
 37. Levin AS, Barone AA, Penco J et al: Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1008-11.
 38. Livermore DM: Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems, *J Antimicrob Chemother* 2001;47(3):247-50.
 39. Lynch JP 3rd: Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology and treatment, *Chest* 2001;119(Suppl 2):S373-84.
 40. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C et al: Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients, *Critical Care* 2003;7(5):78-83.
 41. Marques MB, Brookings ES, Moser SA, Sonke PM, Waites KB: Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* and synergistic activities of nine antimicrobial combinations, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):881-5.
 42. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia, *Chest* 2004;125(5):1791-9.
 43. 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, *Critical Care* 2005;9(1):R53-9.
 44. Murray CK, Hoshenthal DR: Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*, *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(6):502-6.
 45. Pankey GA: Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
 46. Paterson DL: The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S43-8.
 47. Rahal JJ: Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S95-9.
 48. Rodriguez-Bano J: Selection of empiric therapy in patients with catheter-related infections, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(5):275-81.
 49. Rybak MJ, McGrath BJ: Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. Guidelines for the clinician, *Drugs* 1996;52(3):390-405.
 50. Shlaes DM, Gerding DN, John JF et al: Society for healthcare epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals, *Clin Infect Dis* 1997;25(3):584-99.
 51. Stein A, Raoult D: Colistin: An antimicrobial for the 21st century ? *Clin Infect Dis* 2002;35(7):901-2.
 52. Stein GE, Craig WA: Tigecycline: a critical analysis, *Clin Infect Dis* 2006;43(4):518-24.
 53. Taccone FS, Rogriguez-Villalobos H, De Backer D et al: Successful treatment of septic shock due to an-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(4):257-60.
 54. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirebilek M, Arslan H, Karaman SO: In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.
 55. Towner KJ: Clinical importance and antibiotic resistance of *Acinetobacter* spp., *J Med Microbiol* 1997;46(9):721-46.
 56. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria, *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):531-9.
 57. Villers D, Espaze E, Coste-Burrel M et al: Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology, *Ann Intern Med* 1998;129(3):182-9.
 58. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB: Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes, *Clin Infect Dis* 1997;25(2):230-9.
 59. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, Groce MA, Fabian TC: Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia, *Intensive Care Med* 2003;29(11):2072-6.
 60. Yates RR: New intervention strategies for reducing antibiotic resistance, *Chest* 1999;115(Suppl 3):S24-7.