



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

석사학위 논문

다제내성 *Acinetobacter baumannii*
균주에 대한 Colistin,
Tigecycline, Doripenem의 병합요법

조선대학교 대학원

의학과

박 균 철

다제내성 *Acinetobacter baumannii*
균주에 대한 Colistin,
Tigecycline, Doripenem의 병합요법

Colistin, Tigecycline and Doripenem Combinations Against
Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*

2015년 8월 25일

조선대학교 대학원

의학과

박 균 철

다제내성 *Acinetobacter baumannii*
균주에 대한 Colistin,
Tigecycline, Doripenem의 병합요법

지도교수 장 속 진

이 논문을 의학석사학위 신청 논문으로 제출함

2015년 4월

조선대학교 대학원

의학과

박 균 철

박균철의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 문대수 (인)

위 원 조선대학교 교수 박 건 (인)

위 원 조선대학교 교수 장숙진 (인)

2015년 5월

조선대학교 대학원

목 차

I. 서론.....	1
II. 연구 및 대상방법.....	2
A. 대상.....	2
B. 항생제 감수성 검사.....	2
C. 시간-살균 검사.....	3
D. 통계 분석.....	3
III. 결과.....	4
A. 항생제 감수성 검사 결과.....	4
B. 시간-살균 검사 결과.....	4
IV. 고찰.....	7
【참고문헌】	10

ABSTRACT

Colistin, Tigecycline and Doripenem Combinations Against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*

Park Gyun Cheol

Advisor: Prof. Sook-Jin Jang, Ph.D.

Department of Laboratory
Medicine, Graduate School of
Chosun University

The objective of this study is to evaluate the *in vitro* synergistic activity of colistin, tigecycline, and doripenem combinations against Multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*. A total of 109 *A. baumannii* isolates including 60 non-XDR, 49 XDR strains were used in this study. In time kill assays, colistin plus doripenem, and colistin plus tigecycline combinations showed bactericidal synergy in ten (20.4%) and six (12.2%) isolates against XDR strains and eight (13.3%) and eighteen (30%) isolates against non-XDR strains, respectively. Antagonism was detected with the all antibiotic combinations, varied from 13.3~38.8%. These findings may add useful information to plan successful combination therapies for infections caused by XDR and non-XDR *A.baumannii*.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, synergy, Antagonism, time kill assays, MDR

I. 서론

*Acinetobacter baumannii*는 최근 중환자실 환자에게서 주로 감염을 일으키는 중요한 원인균이다[1, 2]. *A. baumannii*은 면역력이 저하된 환자에서 폐렴, 뇌수막염, 패혈증, 상처 감염, 복강내 감염, 요로 감염과 같은 감염증을 유발한다. 과거 수년간 다제내성(Multidrug-resistant [MDR]) *A. baumannii*의 증가로 이에 대한 치료가 중요한 연구 대상이 되어왔다. MDR *A. baumannii* 감염은 높은 치명률과 병원 입원 기간의 연장과 연관되어 있다[3]. 아직까지 MDR *A. baumannii*의 감염에 대한 표준적인 치료법이 없기 때문에 병합 요법을 포함한 새로운 치료법의 개발이 요구되고 있다.

Carbapenem은 MDR *A. baumannii*에 의한 감염의 첫번째 치료로 주로 사용되어 왔다[4, 5]. 하지만 Carbapenem에 내성을 보이는 MDR *A. baumannii*이 근래 세계적으로 보고되고 있는 추세이다[6-8]. 최근 colistin과 tigecycline이 MDR *A. baumannii*에 대한 대체적인 치료제로 각광받고 있다[9-14]. 하지만, colistin과 tigecycline 사용이 증가함에 따라 이러한 항생제에 저항성을 가지는 MDR *A. baumannii*의 증가 역시 보고되고 있다[9, 15-18]. 이에 대한 대책으로 최근 수년동안 두 가지 이상의 항생제 병합요법에 대한 연구가 행해져 왔다. 가장 최근에 미국에서 승인된 carbapenem계열인 doripenem은 다른 carbapenem보다 carbapenamase에 안정적이어서 MDR *A. baumannii*에 대한 새로운 치료제로 떠오르고 있으며[19] 최근 doripenem을 사용한 병합요법으로 *A. baumannii* 감염의 성공적인 치료 사례도 보고되었다[20].

지금까지 colistin과 tigecycline, colistin과 doripenem, 그리고 colistin과 doripenem병합이 생체 외 실험에서 상승효과를 보인 여러 연구들이 있었지만, 광범위 내성(Extensively Drug-Resistant [XDR])과 비 광범위 내성(non-XDR) *A. baumannii*를 대상으로 병합요법 결과를 비교한 보고는 흔치 않다. 본 연구에서 우리는 시간 살균 검사(Time kill assay)를 사용하여 non-XDR과 XDR-*A. baumannii*에 대한 colistin, tigecycline, doripenem의 병합의 결과를 평가해 보았다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 대상

2009년 4월부터 2013년 7월까지 조선대 병원(76주)와 강남 세브란스 병원(33주)에서 분리된 *A. baumannii* 109균주를 모아 -70 °C에서 보관하였다가 실험에 사용하였다. 109개의 균주 중 XDR *A. baumannii*는 49주였으며, non-XDR *A. baumannii*는 60주였다. Vitek 2 system (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France)을 이용하여 *A. baumannii*로 동정된 임상균주를 대상으로 *gyrB* multiplex PCR 또는 RNA *rpoB* sequencing analysis를 하여 균종명을 확인하였다. 그리고 감수성 패턴에 따라 XDR그룹 과 non-XDR 그룹 2집단으로 분류하였다. XDR 그룹은 2개 이하의 계열을 제외하고 최소 각 계열에서 하나 이상의 항생제에 저항성을 보일 때 정의하였으며, pandrug-resistant (PDR) 그룹은 모든 계열의 항생제에 저항성을 보일 때 정의하였다[21]. 본 연구에서는 PDR 균주를 XDR 그룹에 포함하여 분류하였다.

B. 항생제 감수성 시험

Colistin, doripenem, tigecycline에 대한 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)측정은 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [22]의 지침에 따라 한천희석법으로 결정하였다. MIC 측정에 사용된 항생제는 모두 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 측정된 Colistin과 doripenem의 MIC 결과는 CLSI breakpoint criteria에 따라 해석하였다. CLSI guideline에는 tigecycline의 기준이 없기 때문에 Enterobacteriaceae에 대한 FDA의 criteria를 tigecycline (susceptibility, $\leq 2\text{mg/L}$; resistance, $\geq 8\text{mg/L}$)에 적용하였다[23]. 감수성 정도 관리를 하기 위한 표준균주는 *Staphylococcus aureus* ATCC 29213와 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853가 사용되었다.

C. 시간-살균 검사 (Time-kill assays)

3가지 항균제(doripenem, tigecyclin, colistin)와 항생제의 3가지 병합(colistin과 doripenem, doripenem과 tigecycline, colistin과 tigecycline)에 대하여 각각 시간-살균 검사를 시행하였다. 시간-살균 검사에 사용할 농도는 각 항생제에 대한 serum achievable level인 doripenem 8 μ g/mL, colistin 2 μ g/ml [24]과 achievable tissue level인 tigecycline 2 μ g/mL [25]로 정하였다. Muller-Hinton broth (MHB)에 항생제를 적절한 농도로 희석한 후 MHB에 탁도가 McFarland 0.5가 되도록 균을 부유한 후 희석하여 최종 균 농도를 5×10^5 CFU/mL가 되도록 균액을 추가하였다. 시험관에 24시간 동안 37 $^{\circ}$ C에서 배양한 후 생존한 균 수를 측정하였다. 처음 접종량보다 $3\log_{10}$ CFU/mL 이상 균 수가 감소하면 살균효과(Bactericidal effect)가 있는 것으로 보았다. 항생제 조합 결과, 24시간에서 처음 접종량보다 $2\log_{10}$ CFU/mL 이상 균 수가 감소하면서 단독으로 가장 억제 효과가 큰 항균제보다 $2\log_{10}$ CFU/mL 이상 균 수가 감소하였을 때 상승작용(synergistic)으로 해석하였다. 항생제 조합에서 24시간에 단독으로 사용한 항균제보다 $2\log_{10}$ CFU/mL 이상 균 수가 증가하였을 때 길항작용(antagonistic)으로 해석하였고, $2\log_{10}$ CFU/mL이하의 차이를 보일 때 무관반응(indifference)으로 정의하였다.

D. 통계분석

colistin과 doripenem, doripenem과 tigecycline, colistin과 tigecycline의 시간-살균 검사로 나타난 병합요법간의 상승효과 차이가 통계적으로 유의한지 확인하기 위해 SPSS version 18.0.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill)을 사용하여 McNemar's test를 시행하였다. *P* value가 0.05이하일 경우, 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 보았다.

III 결과

A. 항균제 감수성 시험 결과

총 60주의 non-XDR *A. baumannii* 균주에 대한 항생제 감수성 검사 결과, colistin (100%)은 doripenem (45%)과 tigecycline (48.4%)보다 높은 감수성을 보였다. 총 49주의 XDR *A. baumannii* 균주에 대한 항균제 감수성 검사에서는 colistin, doripenem, tigecycline에서 각각 46.9%, 6.1%, 26.5%의 감수성을 보였다. MIC50과 MIC90에 대한 결과값과 항생제 저항 비율은 table 1에 제시하였다.

B. 시간-살균 검사 결과

단독요법 결과, Non-XDR 그룹에서는 colistin, doripenem이 각각 13.3 (8/60)%, 26.7 (16/60)%의 살균작용을 보였으며, XDR 그룹에서는 colistin과 doripenem이 각각 20.4 (10/49)%, 6.1 (3/49)%의 살균작용을 나타냈다. tigecycline은 Non-XDR, XDR 그룹 모두 살균작용을 보이지 않았다. 병합요법 결과, colistin-doripenem과 colistin-tigecycline 병합은 모두 단독요법에 비해 높은 살균작용을 보였다(Table 2). 반면, doripenem-tigecycline 병합은 모든 그룹에서 5.5% (6/109)의 낮은 살균작용을 보였다.

Non-XDR 그룹에서, colistin-tigecycline 병합이 가장 높은 30% (18/60)의 상승효과를 나타냈다. XDR 그룹에서는 colistin-doripenem 병합이 가장 높은 20.4% (10/49)의 상승효과를 보였다. 반면, doripenem-tigecycline 병합은 오직 Non-XDR 그룹에서 3균주(5%)만이 상승효과를 보였다. 길항작용은 Non-XDR, XDR 그룹에서 모두 발견되었다. 그 중, doripenem-tigecycline 병합이 모든 그룹에서 가장 높은 36.7% (40/109)의 길항작용을 보였다.

Table 1. Minimum inhibitory concentrations (MICs) results of 60 non-XDR, 49 XDR strains of *A. baumannii* of colistin, doripenem, and tigecycline

Antibiotics	MIC Result($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Non-XDR	XDR	Total
colistin	MIC50	0.5	4	1
	MIC90	1	16	8
	MIC range	0.25~2	0.25~64	0.25~64
	Resistance(%)	0%	53.1%	23.6%
doripenem	MIC50	8	64	32
	MIC90	64	256	64
	MIC range	0.5~>256	1~>256	0.5~>256
	Resistance(%)	55%	93.9%	72.5%
tigecycline	MIC50	4	8	4
	MIC90	8	64	32
	MIC range	0.25~64	0.5~128	0.25~128
	Resistance(%)	51.6%	73.5	61.5%

Table 2. The results of time kill assays of 109 *A. baumannii* clinical isolates including 60 non XDR and 49 XDR strains of *A.baumannii* of two-drug combinations of colistin, doripenem, and tigecycline

Combination of antibiotics	Interaction No. (%)	non XDR (60) No. (%)	XDR (49) No. (%)	Total (109) No. (%)
CST+DRP	Synergy	8 (13.3)	10 (20.4)	18 (16.5)
	Indifference	39 (65)	29 (59.2)	68 (62.3)
	Antagonism	13 (21.7)	10 (20.4)	23 (21.1)
	bactericidalty	20 (33.3)	14 (28.6)	34 (31.2)
DRP+TGC	Synergy	3 (5)	0 (0)	3 (2.8)
	Indifference	36 (60)	30 (61.2)	66 (60.6)
	Antagonism	21 (35)	19 (38.8)	40 (36.7)
	bactericidalty	5 (8.3)	1 (2)	6 (5.5)
CST+TGC	Synergy	18 (30)	6 (12.2)	24 (22)
	Indifference	34 (56.7)	34 (69.4)	68 (62.4)
	Antagonism	8 (13.3)	9 (18.4)	17 (15.6)
	bactericidalty	21 (35)	10 (20.4)	31 (27.4)

Abbreviations: CST, colistin; TGC, tigecycline; DRP, doripenem.

IV 고찰

최근 MDR-A. *baumannii* 감염에 대한 치료로써 많은 병합요법의 연구가 행해지고 있으며, 그 중 colistin을 포함하는 병합의 연구가 흔하다[17]. Colistin은 세균 세포벽의 투과성을 향진시켜 다른 항생제의 투과를 향진시켜주는 역할을 하는 것으로 추측되고 있다[26]. 그리고 Colistin 병합요법은 단독요법으로 사용할 때 나타나는 항생제 저항성 증가와 독성을 예방하는 데 도움이 된다[27]. Doripenem은 그람 양성, 그람 음성, 그리고 혐기성 세균에 대해 광범위한 생체 외 활성도(in vitro activity)를 가지고 있다[28]. 최근 A. *baumannii* 균주에 대하여 colistin과 doripenem을 포함한 병합요법의 생체 내, 생체 외 연구가 여러 차례 보고되어 왔다. 지금까지, colistin-doripenem [27, 29], colistin-tigecycline [23, 30, 31], doripenem-levofloxacin, doripenem-amikacin [27], doripenem-tigecycline [29]등이 A. *baumannii*균주에 대해서 상승효과를 보였다고 보고되었다.

colistin-rifampin 병합은 XDR-A. *baumannii*에 대한 병합요법으로 가장 흔하게 연구된 조합이며, 생체 내 및 생체 외 실험에서 좋은 효과를 보여주었다[17, 32]. 하지만, 최근 colistin-doripenem 병합이 colistin-rifampin 병합보다 더 뛰어난 임상 효과를 보인 연구가 보고 되었다[32, 33]. 생체 외 실험에서, colistin-doripenem 병합이 상승효과를 보이고, 단독요법보다 더 높은 살균효과를 보인 연구들도 보고되었다[24, 34]. 이전 연구와 비슷하게 본 연구에서 colistin-doripenem 병합은 XDR 그룹에서 일부 상승효과(20.4% [10/49])를 보였고, 단독요법에 비해 더 높은 살균효과를 나타냈다. 그리고 이전 연구[35]와 마찬가지로 doripenem-tigecycline 병합은 XDR 그룹에 대해서 상승작용을 보이지 않았다.

XDR-A. *baumannii*균주를 대상으로 한 생체 외 연구에서, colistin-tigecycline 병합은 tigecycline-rifampin 병합과 colistin-rifampin 병합보다 더 높은 상승작용을 보인 것으로 보고되었다[26]. 그리고 생체 내 병합요법 연구에서는 colistin-tigecycline 병합이 조직의 세균 부하를 감소시키는 것으로 나타났다[12].

본 연구에서 colistin-tigecycline 병합은 XDR 그룹의 12.2% (6/49)에서 상승작용이 관찰되었고, 이는 20.4% (10/40)의 상승작용을 보인 colistin-doripenem 병합보다 낮은 결과이다. 하지만 이 결과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 최근 임상 연구에서는, XDR-*A. baumannii* 감염 치료에 대해서 colistin-doripenem 병합이 colistin-tigecycline 병합보다 더 좋은 치료 효과를 나타냈다[32, 33].

본 연구 결과, non-XDR 그룹에서 colistin-tigecycline (30% [18/60])은 colistin-doripenem (13.3% [8/60])과 doripenem-tigecycline (3% [5/60]) 보다 더 높은 상승효과를 나타냈으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p value<0.05). 그리고 doripenem-tigecycline 병합은 모든 그룹에서 가장 낮은 상승효과(2.8%)를 보였다(Table 2). 이는 Principe[29]등의 연구에서 나타난 doripenem-tigecycline 병합의 상승효과(16.7%, [4/24])보다 낮은 결과이다. 그 이유는 시간-살균검사의 상승효과 해석의 차이 때문으로 생각되어진다. Principe[29]등의 연구에서 상승효과는 관찰된 시간에 상관없이 해석되었다. 본 연구의 해석 기준(접종 후 24시간에서 균 수를 측정하여 해석)을 적용하면, Principe[29]등의 연구에서 발견된 doripenem-tigecycline 병합의 상승효과는 접종 후 24시간에서 발견되지 않았기 때문에 무관으로 해석된다. 위의 예처럼, 병합요법 실험은 사용되는 연구의 해석 기준에 따라 다른 결과가 나올 수도 있는 문제점이 있다. 그러므로 병합요법의 정확한 평가를 위해서는 먼저 상승효과에 대한 표준적인 해석 기준의 확립이 필요할 것으로 보인다. 그리고 본 연구의 실험결과와 대조적으로, Dinc[19]등은 생체 내 실험 결과 doripenem-tigecycline 병합이 colistin-doripenem 병합보다 더 좋은 치료 효과를 보였다고 보고하였다. 이처럼 생체 내 실험 결과가 항상 생체 외 반응에 반영되지는 않기 때문에, 지속적인 상호보완적 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구 결과, 모든 병합요법에서 다양한 길항작용(13.3%~38.8%)이 나타났다. 특히 doripenem-tigecycline 병합은 XDR과 non-XDR *A. baumannii* 그룹에서 모두 가장 높은 길항작용을 나타냈다(table 2). *A. baumannii* 균주에 대하여 colistin과 tigecycline, doripenem을 사용한 대다수 병합실험에서 길항작용은 거의 보고되지 않았지만 드물게 일부 연구에서 길항작용이 보고되었다. Principe[30]등은

MDR *A. baumannii* 균주를 대상으로 chequerboard test 결과 tigecycline-piperacillin/tazobactam 병합과 tigecycline-amikacin 병합, 그리고 colistin-tigecycline 병합에서 길항작용이 나타났다고 보고하였다. ampicillin/sulbactam-colistin 병합에서 길항작용이 발견된 Cikman[36]등의 연구에서는 colistin 감수성 균주에서 길항작용이 더 발견되었다. 아직까지, *A. baumannii* 균주에 대한 병합요법에서 길항작용이 나타나는 원인은 명확하게 밝혀진 바가 없다. *A. baumannii* 균주의 OXA carbapenemase 유전자에 따른 항생제의 감수성 또는 병합요법의 효과의 차이를 다룬 연구들은 여러 차례 보고되었지만[29, 37-39] 길항작용과 유전자적 특성과의 상관관계를 다룬 연구는 찾기 힘든 실정이다. 그러므로, 유전자형 특성과 길항작용과의 인과관계 여부를 밝히기 위해서는 향후 더 많은 분자역학적 연구를 통한 데이터의 수집과 분석이 필요할 것으로 보인다.

종합해보면, colistin-doripenem 병합과 colistin-tigecycline 병합은 XDR과 non-XDR *A. baumannii* 균주에 대해서 단독요법에 비해 더 좋은 살균효과를 보였고 일부에서 상승효과를 보였다. 그리고 colistin-tigecycline 병합은 XDR보다 non-XDR *A. baumannii* 균주에 대해서 더 좋은 상승효과를 보여주었다. 하지만 본 연구의 모든 항생제 조합에서 길항작용이 발견되었다. 그러므로 일부 병합요법은 치료에 부정적 영향을 끼칠 가능성이 있어 임상적 사용 전에 주의를 기울여야 할 것으로 보인다. 본 연구의 결과는 다른 생체 내 연구와 함께 *A. baumannii* 감염의 치료방향을 예측하는데 도움이 될 것으로 보인다.

【참고문헌】

논문

1. Appleman MD, Belzberg H, Citron DM, Heseltine PN, Yellin AE, Murray J, et al. In vitro activities of nontraditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000;44:1035-40.
2. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007;51:3471-84.
3. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerging infectious diseases* 2007;13:97-103.
4. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *Journal of infection in developing countries* 2009;3:335-41.
5. Dalla-Costa LM, Coelho JM, Souza HA, Castro ME, Stier CJ, Bragagnolo KL, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *Journal of clinical microbiology* 2003;41:3403-6.
6. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahn DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microbial drug resistance* 2010;16:209-15.
7. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2010;65:233-8.
8. Poirel L and Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2006;12:826-36.
9. Maragakis LL and Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology,

- antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;46:1254-63.
10. Housman ST, Hagihara M, Nicolau DP, Kuti JL. In vitro pharmacodynamics of human-simulated exposures of ampicillin/sulbactam, doripenem and tigecycline alone and in combination against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013;68:2296-304.
 11. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008;62:45-55.
 12. Mutlu Yilmaz E, Sunbul M, Aksoy A, Yilmaz H, Guney AK, Guvenc T. Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *International journal of antimicrobial agents* 2012;40:332-6.
 13. Gordon NC and Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International journal of antimicrobial agents* 2010;35:219-26.
 14. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews* 2008;21:538-82.
 15. Taneja N, Singh G, Singh M, Sharma M. Emergence of tigecycline & colistin resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with complicated urinary tract infections in north India. *The Indian journal of medical research* 2011;133:681-4.
 16. Park YK, Jung SI, Park KH, Cheong HS, Peck KR, Song JH, et al. Independent emergence of colistin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates from Korea. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2009;64:43-51.
 17. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67:1607-15.
 18. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007;59:772-4.

19. Dinc G, Demiraslan H, Elmali F, Ahmed SS, Alp E, Doganay M. Antimicrobial efficacy of doripenem and its combinations with sulbactam, amikacin, colistin, tigecycline in experimental sepsis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The new microbiologica* 2015;38:67-73.
20. Stroup JS, Mitchell K, Hitzeman D. Novel treatment approach to combat an infection with *Acinetobacter*. *Proceedings* 2010;23:29-30.
21. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18:268-81.
22. [CLSI] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard - Tenth edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: CLSI
23. Peck KR, Kim MJ, Choi JY, Kim HS, Kang CI, Cho YK, et al. In vitro time-kill studies of antimicrobial agents against blood isolates of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, including colistin- or tigecycline-resistant isolates. *Journal of medical microbiology* 2012;61:353-60.
24. O'Hara JA, Ambe LA, Casella LG, Townsend BM, Pelletier MR, Ernst RK, et al. Activities of vancomycin-containing regimens against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57:2103-8.
25. Tan TY, Lim TP, Lee WH, Sasikala S, Hsu LY, Kwa AL. In vitro antibiotic synergy in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: the effect of testing by time-kill, checkerboard, and Etest methods. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55:436-8.
26. Dizbay M, Tozlu DK, Cirak MY, Isik Y, Ozdemir K, Arman D. In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. *The Journal of antibiotics* 2010;63:51-3.
27. Pankuch GA, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin, and colistin against *Pseudomonas*

- aeruginosa and *Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2010;67:191-7.
28. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010;54:2732-4.
 29. Principe L, Capone A, Mazzarelli A, D'Arezzo S, Bordi E, Di Caro A, et al. In vitro activity of doripenem in combination with various antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: possible options for the treatment of complicated infection. *Microbial drug resistance* 2013;19:407-14.
 30. Principe L, D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P. In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2009;8:18.
 31. Karaoglan I, Zer Y, Bosnak VK, Mete AO, Namiduru M. In vitro synergistic activity of colistin with tigecycline or beta-lactam antibiotic/beta-lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of international medical research* 2013;41:1830-7.
 32. Shields RK, Kwak EJ, Potoski BA, Doi Y, Adams-Haduch JM, Silveira FP, et al. High mortality rates among solid organ transplant recipients infected with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: using in vitro antibiotic combination testing to identify the combination of a carbapenem and colistin as an effective treatment regimen. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2011;70:246-52.
 33. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RC, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PloS one* 2012;7:e52349.
 34. Oleksiuk LM, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, O'Hara JA, Doi Y, et al. In vitro responses of *Acinetobacter baumannii* to two- and three-drug combinations following exposure to colistin and doripenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014;58:1195-9.

35. Clock SA, Tabibi S, Alba L, Kubin CJ, Whittier S, Saiman L. In vitro activity of doripenem alone and in multi-agent combinations against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2013;76:343-6.
36. Cikman A, Ceylan MR, Parlak M, Karahocagil MK, Berktaş M. [Evaluation of Colistin-Ampicillin/Sulbactam Combination Efficacy in Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains]. *Mikrobiyoloji bulteni* 2013;47:147-51.
37. Marti S, Sanchez-Cespedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *International journal of antimicrobial agents* 2009;33:181-2.
38. Esterly JS, Qi C, Malczynski M, Scheetz MH. Predictability of doripenem susceptibility in *Acinetobacter baumannii* isolates based on other carbapenem susceptibilities and bla OXA gene status. *Pharmacotherapy* 2010;30:354-60.
39. D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P, Grab, Ballardini M, et al. Epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* related to European clonal types I and II in Rome (Italy). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009;15:347-57.