다제내성 그람음성균 감염의 항생제 치료

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 감염내과

강 철 인

Antimicrobial Therapy for Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria

Cheol-In Kang

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The incidence of infections caused by multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria has increased over the past decade and extensively drug-resistant (XDR) infections are now on the rise, especially in non-fermenters such as *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. Unfortunately, our therapeutic options for these pathogens are extremely limited. Infections due to antimicrobial-resistant bacteria are associated with a greater likelihood of inappropriate antimicrobial therapy, which has adverse effects on the outcomes of patients with serious infections. Physicians who are treating immunocompromised patients should be aware of not only the current epidemiological status of antimicrobial resistance but also appropriate antimicrobial therapy for MDR pathogens. Although carbapenems are considered a mainstay for the treatment of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) or AmpC β -lactamase-producing pathogens, antimicrobial stewardship for the appropriate use of carbapenems should be implemented to preserve these important antimicrobial agents. For carbapenem-resistant XDR infections, colistin and tigecycline could be considered a therapeutic option, based on the *in vitro* antibacterial spectrum, although the optimum treatment has not been established. This review provides a recent update of the antimicrobial therapeutic strategies for serious infections due to MDR or XDR Gram-negative bacteria, such as ESBL-producers and carbapenem-resistant pathogens. (Korean J Med 2015;88:502-508)

Keywords: Gram-negative bacteria; Antimicrobial resistance; Multidrug resistance; Antimicrobial therapy; Treatment outcome

서 론

인류가 항생제를 세균성 감염질환의 치료제로 사용한 지

70여 년이 지났다. 항생제의 도입으로 인해 감염 질환의 직접적인 치료는 물론이고 외과적 수술, 항암 요법 등 감염 합병증이 많이 발생하는 의학적 치료도 급속하게 발전할 수

Correspondence to Cheol-In Kang, M.D.

Division of Infectious Diseases, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-0324, Fax: +82-2-3410-0064, E-mail: collacin@hotmail.com

*This study was supported partly by the Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), funded by the Ministry of Education, Science, and Technology (No. 2010-0021572).

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있었다. 항생제를 개발한 후 인류는 세균성 감염 질환을 쉽게 정복할 수 있는 듯했으나 항생제를 최초로 개발한 플레밍이 경고한 바대로 인류는 ‘항생제 내성’이라는 새로운 문제에 직면하게 되었다[1]. 특히 3가지 계열 이상의 항생제에 내성을 보이는 ‘다제내성균’의 출현은 효과적인 항생제 치료를 어렵게 만들고 있고 중증 감염 환자의 치료 경과에 심각한 악영향을 미치고 있다[2,3]. 과거와 달리 다제내성균 감염이 증가하고 있고 내성 기전도 매우 복잡해지고 있어 임상 의사가 항생제를 적절하게 사용하는 것이 점점 어렵고 힘들어지고 있다. 더불어 21세기 임상 의사들에게는 항생제 내성 기전과 역학적 현황에 대한 지식이 필수적으로 요구되고 있다.

대장균, 녹농균 등의 그람음성균은 요로 감염, 복강 감염, 폐렴 등을 일으킬 수 있는 중요한 병원균이며 최근 다제내성균이 증가추세이다. 특히 녹농균, *Acinetobacter*균은 carbapenem에도 내성을 보이는 경우가 흔해서 임상적으로 큰 문제가 된다[4]. 본 연재에서는 최근 의료관련 감염에서 심각한 문제가 되고 있는 다제내성 그람음성균 감염에 대한 적절한 항생제 치료에 대해서 논의하고자 한다.

본 론

Extended-spectrum beta-lactamase 생성 장내세균 (ESBL-producing *Enterobacteriaceae*)

대장균, 폐렴간균 등의 장내세균에서 3세대 cephalosporin 계열 항생제에 내성을 나타내는 주된 내성기전은 extended-spectrum beta-lactamase를 생성하는 것이다. ESBL은 세균이 만들어내는 효소이기 때문에 ESBL의 종류와 생성 정도에 따라서 cefotaxime, ceftazidime, cefepime의 최소억제농도(minimal inhibitory concentration, MIC)가 다를 수 있다. 하지만 MIC가 감수성 범위라고 하더라도 중증 감염에서 cephalosporin계열 항생제를 사용하는 경우 치료 실패 위험성이 높아서 ESBL 생성균은 cephalosporin계열 항생제에 내성으로 간주하는 것이 안전하다. ESBL 생성균은 cefepime에 감수성을 보이는 경우가 많아 cefepime을 치료에 사용할 수 있는데 MIC가 2 µg/mL 이상인 경우에는 치료 실패 가능성이 높아 주의를 요한다[5-8]. ESBL 생성균 중 cefepime의 MIC가 1 µg/mL 이하로 낮은 경우에는 cefepime을 치료에 사용할 수 있다는 보고가 있으나 임상 자료가 충분하지 않다[6,8]. 국내

에서 분리되는 ESBL 생성 장내세균은 piperacillin/tazobactam에 감수성인 경우가 60-70%에 달한다. ESBL 생성균이라고 하더라도 piperacillin/tazobactam 감수성균인 경우 piperacillin/tazobactam을 사용해볼 수 있으며 후향적 연구에서 carbapenem계열 항생제를 투여한 경우에 비해 열등하지 않은 유사한 치료 효과가 보고된 바 있다[8-12]. 하지만 piperacillin/tazobactam은 cephalosporin계열 항생제와 마찬가지로 균주 수가 100배 이상 증가하면(10^5 cfu/mL에서 10^7 cfu/mL로) MIC가 8배 이상 증가하는 ‘inoculum effect’를 보이므로 중증 감염에서 piperacillin/tazobactam을 사용할 때는 주의를 요한다[8,13]. 특히 high inoculum이 예상되는 감염증, 예를 들면 농양을 동반한 복강 내 감염, 중증 폐렴 등에서는 piperacillin/tazobactam에 감수성균이라도 ESBL생성균에서는 carbapenem계열 항생제를 투여하는 것이 안전하다. 국내에서 분리되는 ESBL 생성 균주의 amikacin에 대한 감수성은 90% 이상으로 매우 높다. 따라서 ESBL 생성균 감염의 위험성이 높은 환자에서 경험적 투여로 piperacillin/tazobactam과 amikacin의 병합요법을 고려해볼 수 있으며 이는 carbapenem의 무분별한 경험적 사용을 줄일 수 있는 효과적인 항생제 치료 전략이다. ESBL 생성균 중 ciprofloxacin 또는 SMX/TMP에 감수성을 나타내는 경우가 있는데, 이들 항생제는 요로 감염에서 효과적으로 사용 가능한 항생제이므로 ESBL 생성균이라고 하더라도 이들 항생제에 감수성인 경우 투여 가능하다.

ESBL 생성균에서 가장 효과적으로 사용할 수 있는 항생제는 carbapenem계열 항생제이며 ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem 등이 있다[4]. 이 중 ertapenem은 녹농균, acinetobacter균에 항균력이 없어 group 1으로 분류하고 다른 carbapenems을 group 2로 분류한다[3]. Ertapenem은 녹농균, acinetobacter균에 항균력이 없다는 단점이 있지만 반감기가 길어서 1일 1회 투여가 가능하다는 장점이 있어 외래 주사실이나 가정 간호로 투여가 가능하다. ESBL 생성균에 의한 상부 요로 감염, 복강 내 감염 등의 치료에 주로 사용한다. Imipenem, meropenem, doripenem의 ESBL 생성균에 대한 치료 효과와 부작용 발현 정도는 비슷한 것으로 알려져 있다. Carbapenem계열 항생제의 사용이 증가하면서 최근 carbapenem 내성균 또한 증가 추세이며 이를 예방하기 위해서는 carbapenem계열 항생제의 오남용을 방지하고 꼭 필요한 경우에 적정 기간 동안 적정 용량으로 사용하려는 노력이 필요하다. Carbapenem을 대체할 만한 안전하고 효과적인 항생

제가 현재 없으며 수년 내에 개발될 가능성 또한 없기 때문이다[3].

AmpC β -lactamase 생성균

AmpC β -lactamase 생성은 ESBL 생성과 함께 3세대 cephalosporin계열 항생제 내성을 유발하는 그람음성세균의 주요 내성기전이다. ESBL은 대장균, 폐렴간균의 주된 내성 기전이고 plasmid에 위치하고 있는데 반해 AmpC β -lactamase는 chromosome에 위치하고 있고 *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* 등의 주된 내성 기전이다. 3세대 cephalosporin계열 항생제에 내성을 나타내어 임상적 의미는 ESBL 생성균과 유사하지만 cefepime은 AmpC β -lactamase에 의해 잘 분해되지 않아서 ESBL 생성균과 달리 AmpC β -lactamase 생성균에서는 cefepime을 효과적으로 사용할 수 있다[14]. 하지만 최근 ESBL과 AmpC β -lactamase를 함께 생성하는 균들이 증가하고 있어 *Enterobacter* 같은 AmpC β -lactamase 생성균 감염에서 cefepime을 사용할 경우 cefepime의 MIC를 확인할 필요가 있다. Cefepime의 MIC가 1 μ g/mL 이하인 경우 cefepime을 투여해도 문제가 없겠지만 2-8 μ g/mL로 상승되어 있는 경우에는 주의를 요하며 cefepime을 투여할 경우 '2 g iv q 8 h'으로 증량하는 것이 좋다. 최근 한 후향적 연구에서 cefepime을 고용량으로 투여한 경우 사망률이 유의하게 감소되었음을 보고한 바 있으며 이는 최근 분리되는 균들의 cefepime MIC가 2 μ g/mL 이상으로 상승되고 있는 경향과 무관하지 않다[15]. ESBL 생성균과 마찬가지로 AmpC β -lactamase 생성균에 의한 중증 감염에 가장 효과적으로 사용할 수 있는 항생제는 carbapenem계열 항생제이다[4].

Carbapenem 내성 장내세균(Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)

ESBL 또는 AmpC β -lactamase 생성균에서 세포막의 porin mutation이 동반되면 carbapenem 내성을 획득하며 국내 carbapenem 내성 장내세균의 가장 흔한 내성 기전이다. 최근 carbapenemase라는 효소를 생성함으로써 carbapenem 내성을 나타내는 carbapenemases-producing *Enterobacteriaceae* (CPE)가 의료관련 감염 위주로 출현하고 있으며 이러한 내성 기전은 plasmid를 타고 균주 간 전파가 용이하다는 점에서 심각한 문제가 되고 있다. Carbapenem 내성 장내세균 감염에서 투여를 고려해볼 수 있는 항생제는 colistin과 tigecycline

이다[16-19]. Amikacin에 감수성인 경우 투여를 고려할 수 있으나 장기간 투여할 경우 신독성, 이독성이 문제가 된다. Colistin은 40여 년 전 개발되어 사용되었으나 부작용으로 생산이 중단되었다가 최근 다제내성 그람음성균 감염이 증가하면서 다시 재사용되기 시작한 약제이다. Carbapenem 내성균에서 투여할 만한 다른 효과적인 항생제가 없을 때 colistin의 투여를 고려하지만 장기간 투여할 경우 신독성, 신경 독성 등이 문제가 된다. 정상 신기능 환자에서 'colistin 150 mg iv q 12 h'을 투여하지만 최근 약동학/약력학 연구 결과 체중, 체표면적, 신기능 등을 고려한 새로운 용량, 용법이 권고되고 있다[20]. 최근 제시되는 용법에 의하면 300-450 mg 정도의 loading dose를 투여한 후 신기능, 체표면적을 토대로 계산된 적정 용량을 하루 2-3회 분할해서 투여하게 되는데, 60 kg 이상의 정상 신기능을 가진 성인에서는 대부분 '150 mg iv q 12 h'보다 훨씬 많은 용량을 투여해야 한다. 고용량을 투여할 경우 치료 효과는 높일 수 있겠지만 필연적으로 신독성이 증가할 것이므로 환자 상태에 따라 적정 용량을 결정하는 것이 필요하다.

Tigecycline은 그람양성균, 그람음성균, 혐기성균 등 복합 감염의 치료에 사용할 수 있는 광범위 항생제로서 복잡성 피부 연조직 감염, 복잡성 복강 내 감염에서 사용하도록 승인되었다[21]. ESBL 또는 AmpC β -lactamase 생성균, carbapenem 내성 장내 세균 감염증 등의 치료에서 사용 가능하다. Tigecycline은 조직 투과도가 좋고 담즙에 고용량으로 배출되어 피부 연조직 감염, 복강 내 감염에서는 효과적으로 투여할 수 있으나 혈중 농도가 낮아서 균혈증을 동반한 경우에 사용하는 경우에는 주의를 요한다[21]. Atypical pathogen과 폐렴알균에 항균력이 좋아서 지역사회 획득 폐렴의 경험적 항생제로 사용 가능하나 녹농균 등의 그람음성균을 고려해야 하는 의료관련 폐렴에서는 tigecycline의 사용을 추천하지 않는다. 100 mg을 loading dose로 투여한 후 '50 mg iv q 12 h'로 유지한다. 주된 부작용은 구역 등의 위장 증상인데 5명 중 1명 정도의 빈도로 비교적 흔하게 발생한다. 최근 연구에서 carbapenem 내성 장내세균에 의한 중증 감염의 치료에 tigecycline, colistin, carbapenem을 병합 투여한 경우 유익하게 생존율이 증가했음을 보고한 바 있어 중증 감염에서 세 가지 약제의 병합요법을 고려할 수 있겠으나 국내의 경우 보험적용의 문제가 있겠다[2,22].

다제내성 녹농균, *Acinetobacter*

녹농균, *Acinetobacter*균 등을 non-fermenters로 분류하며 non-fermenters에 사용할 수 있는 항생제는 제한되어 있다. Penicillin계열 항생제 중 piperacillin, ticarcillin, cephalosporin 계열 항생제 중 ceftazidime, cefepime, group 2 carbapenem 계열 항생제, fluoroquinolone 계열 항생제 중 ciprofloxacin, levofloxacin, 그리고 aztreonam이 있다. 이 중 3가지 계열 항생제에 내성을 보이는 경우 다제내성균으로 분류하는데 non-fermenters 균주들은 carbapenem 내성을 포함한 다제내성균이 흔하다. Carbapenem에 내성이라고 하더라도 다른 계열 항생제 중 감수성이 있는 것이 있으면 투여가 가능하지만 다른 항생제에도 모두 내성이라면 결국 colistin을 투여해야 한다. Amikacin, tobramycin 등 aminoglycosides에 감수성인 경우가 있지만 aminoglycoside 단독 요법은 녹농균, *Acinetobacter*균 감염에서는 추천하지 않는다. 하지만 β -lactam계열 항생제와 aminoglycoside계열 항생제를 병합해서 투여하는 경우 'synergy'가 있으므로 항균제 감수성 검사에서 'intermediate' 감수성을 보인 β -lactam계열 항생제가 있다면 amikacin, tobramycin 등과 병합해서 투여를 고려해볼 수 있겠다. β -lactam계열 항생제는 살균 효과에 'time over MIC'가 중요한 약제이므로 감수성이 저하된 균주에서 투여하는 경우 4시간에 걸쳐 투여하는 'prolonged infusion'을 시도해볼 수 있다[23]. 녹농균에 대한 carbapenem계열 항생제의 MIC 분포를 보면, imipenem, meropenem, doripenem 중 doripenem의 MIC가 가장 낮은 경향을 보이지만 임상적으로 doripenem의 치료 효과가 더 우월한지 여부는 명확하지 않다[24,25].

*Acinetobacter*균은 녹농균과 달리 minocycline, tigecycline에 감수성을 보이는 경우가 있어 이들 항생제의 투여를 고려할 수 있다. 하지만 이들 항생제는 혈중 농도가 낮아서 중증 감염에서 단독요법으로 투여하는 경우 주의를 요한다. 최근 minocycline 주사제가 외국에서는 사용되고 있으나 아직 국내에서는 경구 제제만 사용 가능하며 '100 mg 하루 2회' 경구 투여한다[26]. Colistin을 carbapenem, tigecycline, amikacin, rifampin, minocycline 등의 다른 항생제와 병용해서 투여하려는 연구와 시도가 많이 이루어졌으나 실제 임상에서 병용요법의 효과가 명확하게 증명된 바는 없다[16,19,27]. Carbapenems 중 meropenem과 doripenem에서 비교적 일관성 있는 'in vitro synergy' 자료가 보고되어 colistin과 병합을 고려할

수 있고 rifampin 또한 동물 모델에서 synergy가 잘 확인된 약제이다[28,29]. 하지만 최근 colistin, rifampin의 병합요법과 colistin 단독 요법을 비교한 임상 연구가 진행되었으나 사망률에서 두 군 간의 유의한 차이는 없었다[30]. Colistin은 혈중 농도가 낮고 투여 중 내성이 발생되기 쉬워 중증감염에서 colistin을 투여할 경우 carbapenem 같은 광범위 β -lactam계열 항생제와 병합해서 투여하는 것을 고려할 수 있다[17,31].

Stenotrophomonas maltophilia

*Stenotrophomonas maltophilia*균은 내재적으로 다제내성균으로서 사용할 수 있는 항생제가 매우 제한되어 있다. 중증 감염에서 가장 효과적인 항생제는 sulfamethoxazole/trimethoprim (SMX/TMP)이지만 최근 내성 균주가 증가추세이므로 주의를 요한다. 또한 SMX/TMP는 과민반응, 골수 억제, 신독성, 간독성 등의 부작용이 흔하다. Ticarcillin/clavulanate도 사용 가능한 항생제이지만 국내 분리 균주의 내성률이 50% 이상으로 높아서 항균제 감수성 결과를 확인해야 한다[32]. Fluoroquinolone계열 항생제 중 levofloxacin, moxifloxacin의 감수성이 좋다. 최근 levofloxacin의 치료 결과가 SMX/TMP의 치료 결과와 유사하였다는 연구 결과가 보고되었으며 부작용 발현 정도는 levofloxacin이 더 적었다[33,34]. 하지만 최근 levofloxacin 내성 균주가 증가추세라서 주의를 요한다. 다제내성 그람음성균 감염에 투여 가능한 적절한 항생제를 표 1에 정리하였다(Table 1).

새로 개발 중인 항생제

그람음성세균의 항생제 내성 기전 중 가장 중요한 것이 β -lactamase이므로 기존의 β -lactam계열 항생제에 새로운 β -lactamase inhibitor를 결합시켜서 신 항생제를 개발하려는 노력을 많이 하고 있다. 현재 사용 중인 β -lactamase inhibitors는 clavulanic acid, tazobactam, sulbactam인데, 이에 대한 내성균이 점점 증가하고 있어 문제가 된다. 최근 새롭게 개발되어 3상 임상연구 중인 β -lactamase inhibitors는 avibactam과 MK-7655가 대표적이며 Ceftazidime/Avibactam과 Imipenem/MK-7655 제형으로 연구 개발 중이다[3,35]. 녹농균을 포함한 그람음성균에 항균력이 좋은 새로운 cephalosporin계열 항생제로서 ceftolozane이 개발되었는데 ceftolozane/tazobactam 제형으로 연구 개발되어 2014년 12월 미국 FDA의 승인을 받았다[36]. Aminoglycoside계열 항생제로서 plazomicin이 개발되어 2상

임상 연구 중이며, 새로운 carbapenem계열 항생제로서 tomopenem, razupenem이 연구 개발 중이다[3]. 이들 tomopenem, razupenem은 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*에도 항균력을 갖는 광범위 carbapenems로 주목을 받고 있다.

결론

광범위 cephalosporin계열 항생제에 내성을 나타내는 ESBL 또는 AmpC β -lactamase 생성균에 의한 중증 감염에서 효과적으로 사용할 수 있는 항생제는 carbapenem계열 항생제이다. 하지만 최근 carbapenem계열 항생제 사용의 증가에 따라 carbapenem 내성 그람음성균 감염의 발생 빈도가 증가하고 있다. Carbapenem 내성균의 발생을 억제하기 위해서는 carbapenems의 사용을 줄여야 하며 가능하면 대체 항생제를 사

용할 필요가 있다. Carbapenem 대체 항생제로서 cefepime, piperacillin/tazobactam, amikacin, tigecycline 등을 적절한 상황에서 투여하도록 노력해야 한다. Carbapenem 내성 다제내성균의 중증 감염증에서 투여를 고려할 수 있는 항생제는 colistin이며 장내세균과 acinetobacter균에서는 tigecycline도 감수성에 따라 투여를 고려할 수 있다. 하지만 colistin과 tigecycline은 혈중 농도가 낮아서 중증 감염에서 투여할 경우 내성이 쉽게 유발될 수 있고 치료 실패 위험성이 높다. Carbapenems, rifampin, minocycline 등과 병합해서 투여해볼 수 있지만 병용 요법에 관한 임상 자료가 부족한 실정이다. 현실적으로 carbapenems 외 다제내성 그람음성균 감염에서 사용 가능한 안전하고 효과적인 약제가 거의 없고 향후 수년 내에 개발될 가능성도 없기 때문에 carbapenem계열 항생제를 적절하게 사용해서 carbapenem 내성균 발현을 줄이는 것이

Table 1. Antimicrobial therapy for serious infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens

Pathogens	Suggested regimens		Comments
	Primary	Alternative	
ESBL-producing pathogens	Ertapenem 1 g iv q 24 h	Cefepime 2 g iv q 8 h	Check MICs of alternative antimicrobials
AmpC β -lactamase-producing pathogens	Imipenem/cilastatin 500 mg iv q 6 h Meropenem 1 g iv q 8 h Doripenem 500 mg iv q 8 h	Piperacillin/tazobactam 4.5 g iv q 6-8 h Ciprofloxacin 400 mg iv q 12 h Amikacin 15 mg/kg iv q 24 h, need therapeutic drug monitoring (TDM)	
Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>	Colistin for mild-to-moderate infections: 150 mg iv q 12 h Colistin for severe systemic infections: - Loading dose: $3.5 \times 2 \times$ ideal body weight in kg - Maintenance dose: $3.5 \times [(1.5 \times \text{CrCl}_n) + 30] =$ total daily dose. Divide and give q 8-12 h	Tigecycline 100 mg iv loading, then 50 mg iv q 12 h Amikacin 15 mg/kg iv q 24 h, need therapeutic drug monitoring (TDM)	3.5 = targeted average serum steady state level of colistin base CrCl _n = normalized CrCl based on body surface area (BSA): Pt BSA in m ² /1.73 m ² The maximum suggested daily dose of colistin: 475 mg
Extensively drug-resistant non-fermenters (carbapenem-resistant)	Colistin as above	Aztreonam 2 g iv q 6-8 h, if susceptible In <i>Acinetobacter</i> infections, tigecycline 100 mg iv loading, then 50 mg iv q 12 h, or high-dose of amp/sulbactam	Consider combination therapy including carbapenem, rifampin, or minocycline
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SMX/TMP, doses based on TMP component, 5-20 mg/kg/day divided q 6-12 h	Levofloxacin 750 mg iv q 24h Ticarcillin/clavulanate 3.2 g iv q 4-6 h	

ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; MIC, minimal inhibitory concentration; SMX, sulfamethoxazole; TMP, trimethoprim.

매우 중요하다.

중심 단어: 그람음성균; 항생제 내성; 다제 내성; 항생제 치료; 치료 결과

REFERENCES

1. Kang CI, Song JH. Antimicrobial resistance in Asia: current epidemiology and clinical implications. *Infect Chemother* 2013;45:22-31.
2. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013;13:785-796.
3. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013;12:22.
4. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4943-4960.
5. Endimiani A, Perez F, Bonomo RA. Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:805-824.
6. Lee NY, Lee CC, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013;56:488-495.
7. Wi YM, Kang CI, Cheong HS, et al. Failure of cefepime therapy in neutropenic patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:384-386.
8. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:871-880.
9. Kang CI, Park SY, Chung DR, Peck KR, Song JH. Piperacillin-tazobactam as an initial empirical therapy of bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect* 2012;64:533-534.
10. Park SH, Choi SM, Chang YK, et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2848-2856.
11. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á; Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Española de Investigación en Patología Infecciosa/Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54:167-174.
12. Retamar P, López-Cerero L, Muniain MA, Pascual Á, Rodríguez-Baño J; ESBLE-REIPI/GEIH Group. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3402-3404.
13. Kang CI, Cha MK, Kim SH, et al. Extended-spectrum cephalosporins and the inoculum effect in tests with CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: potential clinical implications of the revised CLSI interpretive criteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:456-459.
14. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, et al. The use of cefepime for treating AmpC β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2013;57:781-788.
15. Alves MD, Ribeiro VB, Tessari JP, et al. Effect of cefepime dose on mortality of patients with Gram-negative bacterial bloodstream infections: a prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1681-1687.
16. Lee CS, Doi Y. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Infect Chemother* 2014;46:149-164.
17. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:654-663.
18. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:115-120.
19. Zavacki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:1333-1353.
20. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3284-3294.
21. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:331-336.
22. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943-950.
23. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. Extended-in-

- fusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2907-2912.
24. Luyt CE, Aubry A, Lu Q, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1372-1380.
25. Mandell L. Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection. *Clin Infect Dis* 2009;49 Suppl 1:S1-3.
26. Ritchie DJ, Garavaglia-Wilson A. A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2014;59 Suppl 6:S374-380.
27. López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3119-3126.
28. Ni W, Shao X, Di X, Cui J, Wang R, Liu Y. In vitro synergy of polymyxins with other antibiotics for *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:8-18.
29. Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5104-5111.
30. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-358.
31. Cho SY, Kang CI, Chung DR, Peck KR, Song JH, Jang JH. Breakthrough bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during combination therapy with colistin and tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4994-4995; author reply 4996.
32. Chung HS, Hong SG, Kim YR, et al. Antimicrobial susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from Korea, and the activity of antimicrobial combinations against the isolates. *J Korean Med Sci* 2013;28:62-66.
33. Cho SY, Kang CI, Kim J, et al. Can levofloxacin be a useful alternative to trimethoprim-sulfamethoxazole for treating *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:581-583.
34. Wang YL, Scipione MR, Dubrovskaya Y, Papadopoulos J. Monotherapy with fluoroquinolone or trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:176-182.
35. Drawz SM, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β -lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1835-1846.
36. Maseda E, Aguilar L, Gimenez MJ, Gilsanz F. Ceftolozane/tazobactam (CXA 201) for the treatment of intra-abdominal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1311-1324.